

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デザレックス錠5 mg
[一 般 名] デスロラタジン
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 10 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 8 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体は劇薬、製剤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された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

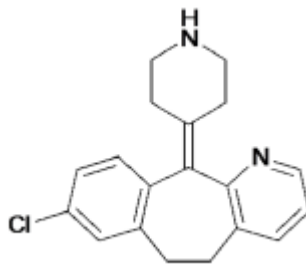
審査報告書

平成 28 年 7 月 27 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] デザレックス錠 5 mg
[一般名] デスロラタジン
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 15 日
[剤形・含量] 1 錠中にデスロラタジン 5 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{19}H_{19}ClN_2$

分子量 : 310.82

化学名 :

(日本名) 8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピ
リジン

(英名) 8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、臨床試験における検討例数が限られている 12 歳以上の小児及び高齢者における安全性等について、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、12 歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 27 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] デザレックス錠 5 mg
[一般名] デスロラタジン
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 15 日
[剤形・含量] 1 錠中にデスロラタジン 5 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能又は効果] 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

[申請時の用法及び用量] 通常、12 歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 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	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last} 、AUC _{0-24h} 、 AUC _{0-48h} 、AUC _{0-∞}	—	投与開始から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、投与開始から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、投与開始から投与開始後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CHO 細胞	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	—	最高血中濃度
CV%	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
ED ₅₀	50% effective dose	50%作用用量
EROD	7-ethoxyresorufin O-deethylase	7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
hERG 遺伝子	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _D	Dissociation constant	解離定数
K _i	Inhibition constant	阻害定数
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
N-formyl DL	N-formyl-desloratadine	N-ホルミルデスロラタジン
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
pA ₂	Anti-logarithmic value of compound concentration (M) required to shift an agonist concentration-response curve toward 2-times higher concentration side	誘発物質濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側に移動させるのに必要な被験薬濃度の負の対数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PROD	7-pentoxeresorufin O-dealkylase	7-ペントキシレゾルフィン O-デアシルラーゼ
PTP	Press through packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{max}	—	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	—	消失半減期
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的評価スケール
3-OH-DL	—	デスロラタジンの 3 位水酸化体
5-OH-DL	—	デスロラタジンの 5 位水酸化体
6-OH-DL	—	デスロラタジンの 6 位水酸化体
本薬	—	デスロラタジン
本剤	—	デザレックス錠 5 mg
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デザレックス錠 5 mg」の有効成分であるデスロラタジンは、Schering-Plough Corp. (現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.) で創製されたヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であり、既承認のロラタジンの主要活性代謝物である (平成 14 年 4 月 10 日付けクラリチン錠 10 mg 審査報告書参照)。

ロラタジンを有効成分とする「クラリチン錠 10 mg」は、シェリング・プラウ株式会社 (現 MSD 株式会社) により承認申請され、2002 年 7 月に「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」に関する効能・効果として承認されている。

本剤は、海外では 2001 年 1 月に欧州で承認されて以降、2016 年 6 月現在、米国、欧州を含む 120 カ国以上で承認されている。本邦における本剤の臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、 して得られる。なお、 の製造方法は、 である。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離係数 (ピペリジニウム基及びピリジニウム基)、分配係数、結晶多形について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形が認められている。実生産における製造方法では主に 型結晶が生成され、 型結晶の含量は により管理されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。

重要工程として、 、 、 及び の合成工程が設定され、それぞれの工程で合成される中間体が重要中間体として管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 [溶状、重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、 ()]、水分、強熱残分、粒子径及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重、袋と袋の間にシリカゲルを入れる）＋金属製ドラム	60カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		12カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ（袋と袋の間にシリカゲルを入れる）、これを金属製ドラムに入れて室温保存するとき、 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬5mgを含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、タルク、オパドライIIピンク、オパドライクリア、カルナウバロウ、サラシミツロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は予備混合、造粒・乾燥、混合、滑沢、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。なお、 及び 工程が重要工程と設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（パドル法、紫外可視吸光度測定法）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査過程において、水分が製剤の規格及び試験方法に設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	30カ月
中間的試験	パイロット 3ロット	30℃	65%RH		24カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ ）のブリスターフィルム/アルミニウム箔）に包装し、紙函で遮光し室温保存するとき24カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の有効期間について

申請者は、[] ことにより得られた原薬から製造した製剤を基準ロットとして設定した安定性試験結果に基づき、[] で製造される原薬から製造される本邦市販予定製剤の安定性及び有効期間について、以下のように説明している。

① [] 又は [] により合成した原薬のロット分析結果等から、原薬の [] の違いにより、原薬の品質プロファイルに差異は認められなかったこと、② [] 又は [] により合成した各原薬を用いて製造された海外市販製剤（フィルムコーティングの [] の違い¹⁾を除いて本邦市販予定製剤と同一の処方）の比較において、製剤の品質プロファイルは同様であったことから、原薬の合成工程における [] の違いにより、原薬及び製剤の品質プロファイルに大きな差はないと考えられた。以上を踏まえ、[] で製造される原薬を用いた市販予定製剤の有効期間は、[] で製造された原薬を用いた製剤の安定性試験結果を踏まえ、24 カ月と設定した。

機構は、以上の説明について了承し、[] により合成された原薬を用いて製造した製剤の安定性試験成績を以て本邦市販予定製剤の安定性を担保することは可能であり、提出された安定性試験成績に基づき、製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性、抗ヒスタミン作用、アレルギー性炎症に対する作用を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験として、各種受容体、チャネル、細胞増殖、酵素等に対する作用を検討した試験成績、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する影響を検討した試験成績等が提出された。薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値又は推定値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 薬理試験

3.1.1.1 ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒトヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞の膜標品を用いた ³H-ピリラミン競合結合試験により、本薬及び類薬の K_i 値が比較検討された。本薬は ³H-ピリラミン 2.0 nmol/L のヒトヒスタミン H₁ 受容体への結合を濃度依存的に阻害し、K_i 値は 0.9 nmol/L であった。本薬の K_i 値は、類薬であるフェキソフェナジン、ロラタジン、エバスチン、セチリジン、クロルフェニラミン及びアゼラスチンより小さく（それぞれ 175、138、51.7、47.2、2.0 及び 1.1 nmol/L）、エピナスチン及びケトチフェンより大きかった（それぞれ 0.4 及び 0.14 nmol/L）。

¹⁾ 申請者は、比較した海外市販製剤はフィルムコーティングの [] が本邦市販予定製剤と異なるが、製剤の安定性試験で用いられた基準ロット（ [] により合成した原薬、及び本邦市販予定製剤と同じフィルムコーティングを使用）と [] により合成した原薬を用いて製造した海外市販製剤の安定性試験成績（25°C/60%RH）において、両製剤は同様の安定性プロファイルを示したことから、フィルムコーティングの [] の違いが製剤の安定性に影響を与える可能性は低い旨説明している。

ヒトヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞の膜標品及び本薬の ³H 標識体を用いて、本薬の K_D が検討された。本薬のヒトヒスタミン H₁ 受容体への結合は濃度依存的であり、その K_D は 1.1~1.4 nmol/L であった。また、クロルフェニラミン 1 μmol/L を添加したとき、6 時間後の解離率は約 37% であった。

3.1.1.2 ヒスタミン誘発収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

モルモット摘出回腸を用いて、ヒスタミン誘発収縮に対する本薬及びその代謝物、並びにロラタジンの作用が検討された。本薬及びロラタジンの pA₂ はそれぞれ 8.2 及び 7.3 であり、本薬の代謝物である 3-OH-DL、5-OH-DL 及び 6-OH-DL の pA₂ はそれぞれ 7.7、7.5 及び 8.1 であった。

3.1.1.3 細胞内 Ca²⁺濃度の上昇に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒトヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、ヒスタミンによる細胞内 Ca²⁺濃度の上昇に対する本薬の作用が検討され、本薬は濃度依存的にヒスタミン誘発細胞内 Ca²⁺濃度の上昇を抑制した。また、検討された本薬の濃度 (0.3~10 nmol/L) において、高濃度のヒスタミン存在下 (0.1 mmol/L) においても本薬の抑制作用が観察されたことから、本薬はヒトヒスタミン H₁ 受容体におけるヒスタミンの作用を非競合的に阻害することが示唆された。

3.1.2 *in vivo* 抗ヒスタミン作用

3.1.2.1 マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

マウスに本薬又はロラタジンを経口投与したときのヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用が検討された。本薬及びロラタジンはヒスタミン二塩酸塩 13 μg 投与によって誘発される足蹠浮腫を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 0.15 及び 0.60 mg/kg であった。

3.1.2.2 モルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

モルモットに本薬又はロラタジンを経口投与したときのヒスタミン誘発致死に対する作用が検討された。本薬及びロラタジンはヒスタミン二塩酸塩 1.1 mg/kg の静脈内投与による死亡を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 0.15 及び 0.37 mg/kg であった。また、ED₅₀ の約 3 倍量の本薬 0.5 mg/kg 及びロラタジン 1 mg/kg の単回経口投与によるヒスタミン誘発致死に対する抑制作用の持続性が検討され、本薬及びロラタジンは投与後 24 時間に亘りヒスタミン誘発致死を抑制した。

3.1.2.3 モルモットのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

モルモットに本薬又は類薬を点鼻投与したときのヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出に対する作用が検討された。本薬、ロラタジン及びレボカバステンは 1 mmol/L ヒスタミン溶液の鼻腔内灌流による色素漏出を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 0.9、8.7 及び 0.025 μg であった。

3.1.2.4 ヒスタミン誘発気道収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.4 及び 4.2.1.1.5)

カニクイザルに本薬又はロラタジンを胃内投与したときのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用が、肺抵抗及び肺コンプライアンスを指標として検討された。本薬 6.5 mg/kg 及びその等モル用量に相当するロラタジン 8 mg/kg の胃内投与によって、ヒスタミン 0.1~30 μg/kg の静脈内投与による気道収縮が抑制された。

また、人工呼吸下モルモットに本薬又はロラタジンを急速静脈内投与したときの抗ヒスタミン作用が、各時点における溶媒対照群の呼吸時の圧に対する抑制率を指標として検討された。本薬の投与 2、10、30 及び 60 分後のヒスタミン 10 µg/kg の急速静脈内投与に対する抗ヒスタミン作用の ED₅₀ は、それぞれ 0.27、0.16、0.11 及び 0.11 mg/kg であった。ロラタジンについても同様に検討され、各時点における ED₅₀ はそれぞれ 2.3、0.94、0.58 及び 0.41 mg/kg であった。

3.1.3 アレルギー性炎症に対する作用

3.1.3.1 各種刺激によるヒト白血球のヒスタミン遊離に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

花粉症患者由来のヒト末梢血白血球をオオアワガエリ花粉抗原で刺激したとき、並びに、健康被験者由来のヒト末梢血白血球を抗 IgE 抗体、コンカナバリン A、ホルミルペプチド、ホルボールエステル及びカルシウムイオノフォアである A23187 で刺激したときのヒスタミン遊離に対する本薬の作用が検討された。本薬は各種刺激によるヒト白血球からのヒスタミン遊離を抑制し、IC₃₀ は 5.5 µmol/L (100 standardized quality/mL 抗原刺激)、8.2 µmol/L (100 IU/mL 抗 IgE 抗体刺激)、4.8 µmol/L (10 µg/mL コンカナバリン A 刺激)、60.2 µmol/L (1 µmol/L ホルミルペプチド刺激)、27.6 µmol/L (10 ng/mL ホルボールエステル刺激) 及び 11.1 µmol/L (100 ng/mL A23187 刺激) であった。

3.1.3.2 ヒト肥満細胞のヒスタミン、ロイコトリエン C₄ 及びプロスタグランジン D₂ 遊離に対する作用 (CTD 4.2.1.1.7)

ヒト肥満細胞を抗 IgE 受容体抗体 1 µg/mL で刺激したときのヒスタミン、ロイコトリエン C₄ 及びプロスタグランジン D₂ 遊離に対する本薬の作用が検討された。本薬 3~100 µmol/L はこれらのケミカルメディエーター遊離を濃度依存的に抑制した。

3.1.3.3 炎症性サイトカインの産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8~4.2.1.1.10)

各種ヒト細胞を用いて、各種刺激による IL-4、IL-6、IL-8 及び IL-13 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬 10 nmol/L 存在下で、ホルボールエステル 25 ng/mL/A23187 0.5 µmol/L 共刺激によるヒト肥満細胞由来 HMC-1 細胞及びヒト好塩基球由来 KU812 細胞の IL-6 産生は 44 及び 38%抑制され、IL-8 産生は 48 及び 42%抑制された。

抗 IgE 抗体 10~20 ng/mL 刺激によるヒト末梢血好塩基球の IL-4 及び IL-13 産生、並びにカルシウムイオノフォアであるイオノマイシン 500 ng/mL 刺激による IL-13 産生は、本薬 0.1~10 µmol/L により濃度依存的に抑制された。

ヒスタミン 1~100 µmol/L 刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC 細胞) の IL-6 及び IL-8 産生は本薬の濃度依存的に抑制され、ヒスタミン 100 µmol/L 刺激による IL-6 及び IL-8 産生に対する本薬の IC₅₀ はそれぞれ 2.6 pmol/L 及び 1 nmol/L であった。

3.1.3.4 ヒト血管内皮細胞の接着因子の発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC 細胞) を用いて、ヒスタミン 0.1 mmol/L で刺激したときの接着因子の発現に対する本薬及びロラタジンの作用が検討された。本薬及びロラタジンは濃度依存的にヒスタミン刺激による P-セレクチン発現を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 23 及び 13 nmol/L であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 メピラミンの脳ヒスタミン H₁ 受容体への結合に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

モルモットに本薬又は類薬を腹腔内投与後に摘出した脳のホモジネートを用いて、³H メピラミンの結合に対する本薬の作用が検討された。クロルフェニラミン 2 mg/kg は脳ヒスタミン H₁ 受容体への ³H メピラミンの結合を 49%阻害したが、本薬 6 mg/kg 及びロラタジン 6 mg/kg は阻害作用を示さなかった。

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対する作用 (CTD 4.2.1.2.2 及び 4.2.1.2.3)

各種受容体、イオンチャネル、細胞増殖、酵素等に対する本薬の作用が検討された。本薬 1 µmol/L 添加により 50%以上の阻害作用が認められたのは、ヒスタミン H₁ (中枢及び末梢)、ヒスタミン H₂、ムスカリン M₁、ムスカリン M₂、ムスカリン M₄、ムスカリン M₅ 及びセロトニン 5-HT₇ 受容体であった。

さらに、本薬による 50%以上の阻害作用が認められたヒスタミン及びムスカリン各受容体サブタイプに対する本薬の親和性が検討された。ヒトムスカリン M₁、M₂、M₄ 及び M₅ 受容体に対する本薬の K_i 値はそれぞれ 50、47、104 及び 320 nmol/L であった。また、モルモットヒスタミン H₁ (脳)、H₁ (肺) 及び H₂ (線条体) 受容体に対する本薬の K_i 値はそれぞれ 5.7、13 及び 353 nmol/L であった。

なお、モルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮に対する本薬の pA₂ は 7.9、モルモット摘出右心房のアセチルコリン誘発拍動減少に対する本薬の pA₂ は 6.81 であり、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の C_{max} (4.21 ng/mL) のそれぞれ 0.9 倍及び 12 倍であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.2.4、4.2.1.3.1、4.2.1.3.2 及び 4.2.1.3.12)

マウスに本薬 30、100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したときの行動、神経及び自律神経機能に対する影響が Irwin 変法により検討され、300 mg/kg 群で散瞳及び眼瞼下垂が認められた。

マウスに本薬を単回経口投与したときの電撃誘発痙攣、酢酸ライジング及びフィソスチグミン誘発致死に対する影響が検討され、それぞれに対して抑制作用を示さない本薬の投与量はそれぞれ 160、80 及び 300 mg/kg であった。

マウス (各群 6 例) に本薬、ロラタジン、3-OH-DL、5-OH-DL 又は 6-OH-DL 3~100 mg/kg を単回腹腔内投与したときの一般症状及び行動に対する影響が Irwin 変法により検討された。本薬について、30 mg/kg 以上の投与群で反応性及び自発運動の減少、100 mg/kg 群で警戒性及び筋緊張の低下、並びに眼瞼下垂、呼吸困難及び低体温が認められ、100 mg/kg 群で 1 例の死亡が認められた。ロラタジンについて、100 mg/kg 群において自発運動の減少及び筋緊張の低下が認められた。代謝物については、5-OH-DL の 100 mg/kg 群で自発運動の低下が認められた以外は、いずれの投与群においても一般症状及び行動に対する影響は認められなかった。なお、すべての被験物質の 10 又は 30 mg/kg 以上の投与群において、腹腔内投与による局所刺激が原因と考えられるライジング反応が認められた。

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.10 及び 4.2.3.7.3.2)

ラットに本薬 4 又は 12 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においても投与 8 時間後まで平均血圧及び心電図に対する影響は認められず、12 mg/kg 群の投与 6 時間後に心拍数の増加が認められた以外の変化は認められなかった。また、拘束覚醒ラットに本薬 10 mg/kg を腹腔内投与したとき、投与 3 時間後まで血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。

麻酔モルモットに本薬 25 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 30 分後において、血圧及び心拍数、並びに QT、PR、QRS 及び QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

カニクイザル (6 例) に本薬 12 mg/kg を単回経口投与したときの心血管系に対する影響が検討された。投与 4 時間後における PR、QRS 及び QTc 間隔に対する影響は認められなかったが、RR 及び QT 間隔の短縮が認められた。また心血管系への影響を検討することを目的としたカニクイザル 7 日間反復投与毒性試験において、本薬 4 又は 12 mg/kg/日投与群 (各群 8 例) において、投与 1 及び 7 日目の投与 4 時間後における血圧、心拍数及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する影響は認められなかった。

ラット (各群 5 又は 7 例) に本薬、ロラタジン、3-OH-DL、5-OH-DL 又は 6-OH-DL 10 mg/kg を腹腔内投与したとき、3-OH-DL 及び 5-OH-DL 群でそれぞれ投与 30 分及び 2 時間後に血圧上昇が認められたが、投与 3 時間後まで、いずれの投与群においても血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。

3.3.2.2 hERG 電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG 遺伝子を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬及びロラタジンの影響がパッチクランプ法により検討された。hERG 電流に対する本薬及びロラタジンの影響は、0.01~1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では認められず、3~10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において 10~15% の阻害作用が認められた。

3.3.2.3 hKv1.5 電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.4)

hKv1.5 遺伝子を発現させた HEK293 細胞を用いて、Kv1.5 電流に対する本薬及びロラタジンの影響がパッチクランプ法により検討され、 IC_{50} はそれぞれ 5.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び 808 nmol/L であった。

3.3.2.4 心室筋細胞の K^+ 電流及び Na^+ 電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.3、4.2.1.3.6 及び 4.2.1.3.7)

モルモット及びラット単離心室筋細胞を用いて各種 K^+ 電流に対する本薬 0.25~10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。本薬は 1 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で、ラット及びモルモットの内向き整流 K^+ 電流、ラット一過性外向き K^+ 電流、ラット維持成分の外向き K^+ 電流、及びモルモット緩徐活性型遅延整流 K^+ 電流に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

ウサギ単離心室筋細胞を用いて、内向き整流 K^+ 電流、急速活性型遅延整流 K^+ 電流に対する本薬及びロラタジン 1~30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。ロラタジンは 8 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で内向き整流 K^+ 電流に対する阻害作用を示したが、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度において、内向き整流 K^+ 電流に対する阻害作用を示さず、30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度においてわずかな阻害作用を示した。急速活性型遅延整流 K^+ 電流に対する本薬及びロラタジンの IC_{50} は、それぞれ 5 及び 8.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、ウサギ単離心筋細胞を用いた別の試験において、本薬又はロラタジン 10 $\mu\text{mol/L}$ は Na^+ 電流に対する阻害作用を示した。

3.3.2.5 モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位に対する影響 (CTD 4.2.1.3.8)

モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位に対する本薬 10~100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討され、いずれの濃度においても活動電位持続時間に対する影響は認められなかったが、30 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度において活動電位最大立ち上がり速度 (V_{max}) の減少が認められた。

3.3.2.6 ウサギ摘出心臓の心電図に対する影響 (CTD 4.2.1.3.9)

ウサギ摘出心臓を用いたランゲンドルフ灌流心実験法により、QT 間隔等に対する本薬 0.2～50 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。0.2 $\mu\text{mol/L}$ (3 時間灌流) 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ (30 分間灌流) までの濃度では心電図の明らかな変化は認められなかったが、5 $\mu\text{mol/L}$ (1.6 $\mu\text{g/mL}$) 以上の濃度において QT 間隔の延長が認められた。QT 間隔に対する影響が認められた本薬の濃度は、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の C_{max} (4.21 ng/mL) の約 380 倍であった。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.11)

ラット (各群 5 例) に本薬 4 又は 12 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までの呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

3.3.4 胃腸管系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (各群 6 例) に本薬 4 又は 12 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においても、胃内容排出能及び小腸炭末輸送能に対する影響は認められず、また胃潰瘍誘発作用も認められなかった。

3.3.5 腎・泌尿器系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (各群 6 例) に本薬 4 又は 12 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においても、尿量、尿中 Na^+ 及び K^+ の排泄量、クレアチニンクリアランス等の腎・泌尿器系に関連するパラメータに対する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬理試験成績より、本薬の抗ヒスタミン作用は示されており、ヒスタミンが関与すると考えられるアレルギー症状に対する本薬の効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、代謝、分布、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、サル及びウサギを用いた経口及び静脈内投与試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及びロラタジン (いずれも ^{14}C 標識体又は非標識体) が用いられ、血漿中本薬濃度はガスクロマトグラフィー・窒素リン検出法 (定量下限: 0.20 又は 0.50 ng/mL) 又は LC/MS/MS (定量下限: 0.10 ng/mL) により、本薬の 3 位水酸化体である 3-OH-DL の血漿中濃度は LC/MS/MS (定量下限: 非抱合型 0.025 ng/mL、総濃度 0.10 ng/mL) により、血漿中、血清中又は組織中放射能は液体シンチレーションスペクトロメータ又は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

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 \pm 標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1～6)

雄雌マウス、雄雌ラット及び雄雌サルに本薬又はロラタジンの標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。すべての動物種で、本薬投与後の本薬の AUC は、等モル用量のロラタジン投与後と比べて大きかった。雌性ラットの血漿中本薬濃度は雄性ラットと比較して高かった。

表3 本薬又はロラタジンの標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	標識体	投与経路 投与量	例数 ^{a)}	放射能		デスロラタジン				
				C _{max} (ng/mL) ^{b)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL) ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min·kg)
マウス	本薬	経口 6.5 mg/kg	雄 5 例	519	7290	319	1	2577	4.67	42.0
			雌 5 例	542	6941	310	2	2442	3.71	44.4
	ロラタジン	経口 8.0 mg/kg	雄 5 例	2134	15120	117	3	805	6.20	—
			雌 5 例	1879	19910	65.8	1	584	4.05	—
ラット	本薬	経口 6.5 mg/kg	雄 3 又は 6 例	807	11919	132	3	1048	2.05	103
			雌 3 又は 6 例	504	8492	291	8	3525	2.83	30.7
		静脈内 6.5 mg/kg	雄 3 又は 6 例	—	15890	—	—	2302	2.26	47.1
			雌 3 又は 6 例	—	10046	—	—	3644	2.53	29.7
	ロラタジン	経口 8.0 mg/kg	雄 3 又は 6 例	1030	18863	141	2	1530	13.2	—
			雌 3 又は 6 例	775	13028	261	3	2707	18.8	—
サル	本薬	経口 6.5 mg/kg	雄 2 例 ^{c)}	1957	24534	206	4	2667	11.3	60.0
			雌 3 例	1476	14184	266	2	2403	8.25	45.1
		静脈内 6.5 mg/kg	雄 3 例	—	19758	—	—	3687	11.2	29.4
			雌 3 例	—	18532	—	—	4308	11.6	25.1
	ロラタジン	経口 8.0 mg/kg	雄 3 例	3247	28873	40.5	3.33	767	13.9	—
			雌 3 例	3183	22407	107	2	1039	7.41	—

平均値。—：算出されず

a) マウス及びラットは、各測定時点の例数

b) 放射能をデスロラタジン又はロラタジンの ng 当量に換算

c) 投与した 3 例のうち 1 例において放射能の総回収率が低かったため、除外

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.2.2.2~14、4.2.3.2.2~8、4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.4）

雌雄マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた薬物動態試験（CTD 4.2.2.2.2~4.2.2.2.14）、雌雄ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2~4.2.3.2.8）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.4）において、本薬又はロラタジンを反復投与したときの本薬の薬物動態（トキシコキネティクス）が検討された。本薬又はロラタジン投与時の本薬の薬物動態パラメータは表 4 及び表 5 のとおりであった。

表4 本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	例数 ^{a)}	雄			雌		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
ラット	経口	3	15	雌雄各2例	71.2	4	506	134	1	1619
			57	雌雄各2例	252	8	1950	200	2.5	1890
		4	10	雌雄各3例	32.3	4	359	90.3	0.67	1056
			8	雌雄各3例	133	8	1882	214	2.5	2976
		30	15	雌雄各2例	990	8	17088	1780	8	36664
			21	雌雄各3例	953	—	15500	1680	—	31800
			57	雌雄各2例	1150	12	26100	2140	12	42600
		60	7	雌雄各3例	969	12	17275	1443	2	27393
			15	雌雄各2例	1653	8	30447	2869	24	57513
			57	雌雄各2例	1650	12	34500	4770	2.5	69200
		120	7	雌雄各3例	2060	6	44060	2238	8	44969
			15	雄2例	3951	24	77579	—	—	—
		240	7	雌雄各1~3例	7815	1.5	114828	6356	8	119641
ウサギ	経口	15	19	雌3例	—	—	—	—	—	1660
			30	雌6例	—	—	—	—	—	3081
		60	14	雌3例	—	—	—	—	—	4087
			19	雌3例	—	—	—	—	—	12987
カニクイザル	経口	3	15	雌雄各2例	367	1	4059	268	2.5	2248
			6	雌雄各2例	470	2.5	3459	548	4.0	5562
		6.5	57	雌雄各2例	867	4	12251	785	2	11011
			14	雌雄各2例	398	2.5	5697	353	1.5	4532
		12	15	雌雄各2例	739	2.5	10662	923	4	10119
			15	雌雄各2例	1180	4	19386	891	1.5	12625
			57	雌雄各2例	1220	4	19871	1628	4	23393
		24 ^{b)}	16	雌雄各4例	1630 (61)	8.1 (97)	33185 (66)	992 (40)	9 (49)	16484 (32)
		18/24 ^{c)}	57	雌雄各2例	2858	8	55733	2534	8	52974

平均値 (CV%)。—: 算出されず

a) ラット及びカニクイザル (24 mg/kg 群を除く) は、各測定時点の例数。

b) 本薬 18 mg/kg を5週間経口投与後、投与36日後以降は本薬 24 mg/kg が経口投与された。

表5 各種動物にロラタジンを経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	例数 ^{a)}	雄			雌		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
マウス	混餌	4	28	雄 5 例	12.6	—	207	—	—	—
		12	28	雄 5 例	36.4	—	541	—	—	—
		40	21	雌雄各 10 例	146	—	2140	72.5	—	1480
		40	28	雄 5 例	107.2	—	1861	—	—	—
ラット	経口	10	28	雄 4 例	264	2	1829	—	—	—
		32	28	雄 4 例	811	9	11811	—	—	—
		60	7	2 又は 3 例	765	4	11740	986	8	18655
		72	21	雌雄各 3 例	1790	—	22400	2250	—	45000
		120	7	雌雄各 3 例	1112	2	20340	1482	4	31510
			15	1 又は 2 例	1774	4	37444	2763	1	52232
			57	雌雄各 2 例	2990	4	37800	3370	12	64200
		128	28	雄 4 例	2465	12	41131	—	—	—
	240	7	雌雄各 3 例	1679	8	36700	1928	1	37268	
	混餌	4	28	雄 4 例	35	10	487	—	—	—
		10	28	雄 4 例	112	22	1619	—	—	—
		25	28	雄 4 例	400	24	7017	—	—	—
			21	雌雄各 5 例	492	—	8820	716	—	15100
		72	28	雄 4 例	1209	22	22527	—	—	—
ウサギ		経口	48	14	雌 5 例	—	—	—	169	3.2
カニクイザル	経口	12	15	雌雄各 2 例	393	2.5	4654	524	2.5	7490
		72	15	雌雄各 2 例	2417	12	43709	1943	4	36118
		22/72 ^{b)}	57	雌雄各 2 例	3280	12	56696	3979	24	74073
		160	16	雄 4 例、雌 3 例	1705 (21)	9.1 (63)	35160 (22)	1450 (39)	7.3 (57)	28969 (37)

平均値 (CV%)。—: 算出されず

a) マウス、ラット及びカニクイザル (160 mg/kg 群を除く) は、各測定時点の例数。

b) ロラタジン 22 mg/kg を 5 週間経口投与後、投与 36 日後以降はロラタジン 72 mg/kg が経口投与された。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1)

限外濾過法による本薬 ¹⁴C 標識体 5~400 ng/mL の血漿タンパク結合率は、マウスでは 91.9~95.8%、ラットでは 87.5~92.3%、サルでは 85.0~87.5%、ヒトでは 82.8~87.2%であり、げっ歯類におけるタンパク結合率と比較して、ヒト及びサルにおけるタンパク結合率は低かった。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3.3)

雌雄 SD ラット (雌雄各 25 例) 及び雄性 Long Evans ラット (9 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 6.5 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与 1 時間後には全身に分布し、検討された 32 組織のほとんどで投与 3 時間後 (雌性ラット) 又は 6 時間後 (雄性ラット) に最高値を示した。組織-血漿中濃度比は 32 種類のすべての組織で 1 を超え、副腎、骨髄、褐色脂肪、頸部リンパ節、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、下垂体、唾液腺、脾臓、甲状腺、気管及び子宮では血漿の 10 倍以上の放射能が検出された。脂肪、有色眼、腎臓及び甲状腺において、血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度比が経時的に増加し、消失がゆるやかであった。投与 672 時間後には、副腎、精巣上体、腎臓、下垂体、精巣、唾液腺、脾臓、甲状腺、脂肪及び卵巣で放射能が検出されたが、放射能は投与量の 0.1%未満であった。

血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度比は、大半の組織において、雄性ラットと比べて雌性ラッ

トで高かった。

4.2.3 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.4)

妊娠ラット (各時点 4 例) にロラタジン ^{14}C 標識体 8 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 5 時間後における胎児及び母動物の血漿中本薬濃度は、それぞれ 0.039 及び 0.101 μg 当量/g であり、胎盤を介した胎児への本薬の移行が認められた。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4.2~4)

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞に本薬 ^{14}C 標識体 100 ng/mL を添加しインキュベートしたとき、未変化体、本薬の 6 位水酸化体である 6-OH-DL、本薬の 5 位水酸化体である 5-OH-DL、3-OH-DL 及び N-formyl DL が検出され、主なものは未変化体 (96~98.1%) 及び 3-OH-DL (3%) であった。代謝物の生成は、CYP2D6 阻害作用を有するキニジン 50 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で完全に阻害された。

遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、本薬 ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{g/mL}$ の 3-OH-DL への代謝に関与する CYP 分子種が検討された。CYP2D6 発現系において、微量の 3-OH-DL (1%未満)、5-OH-DL、6-OH-DL 等 (いずれも 1%未満) が検出され、CYP1A1 発現系において、5-OH-DL (48%)、6-OH-DL (3%) 等が検出された。

以上の *in vitro* 試験より、本薬の 3-OH-DL への代謝に CYP2D6 が関与することが示唆されたが、CYP2D6 発現系において検出された 3-OH-DL は微量であったことから、本薬の 3-OH-DL への代謝に関与する酵素は同定されなかった。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.5、4.2.2.4.1、5.3.3.1.6 等)

雌雄マウス、ラット及びサルに本薬 ^{14}C 標識体 6.5 mg/kg を単回経口投与したとき、主な代謝物は 5-OH-DL 及び 6-OH-DL (投与放射能の 37~57%) であった。ラットでは、5-OH-DL 及び 6-OH-DL の酸化により、5,6-ジヒドロキシデスロラタジンが生成された。雄ラット血漿中では、主に C-11 ピリジン (SCH 356467)、その N-酸化体 (SCH 357130)、及び N-酸化体の水酸化誘導体が認められた。これらの代謝物量は、雄ラットに比べて雌ラット血漿中では少なく、マウス及びサルの血漿中では微量 (投与量の 1%未満) であった。サル血漿のみで、水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体が認められた。サル血漿では、一及び二水酸化デスロラタジン (構造未同定)、そのグルクロン酸抱合体、及びその N-酸化体と推定される化合物が認められた。

ヒトでは投与放射能の 50%超が 3-OH-DL (グルクロン酸抱合体を含む) として排泄された (6.2 項参照)。

以上の代謝試験の検討より、ロラタジン及び本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

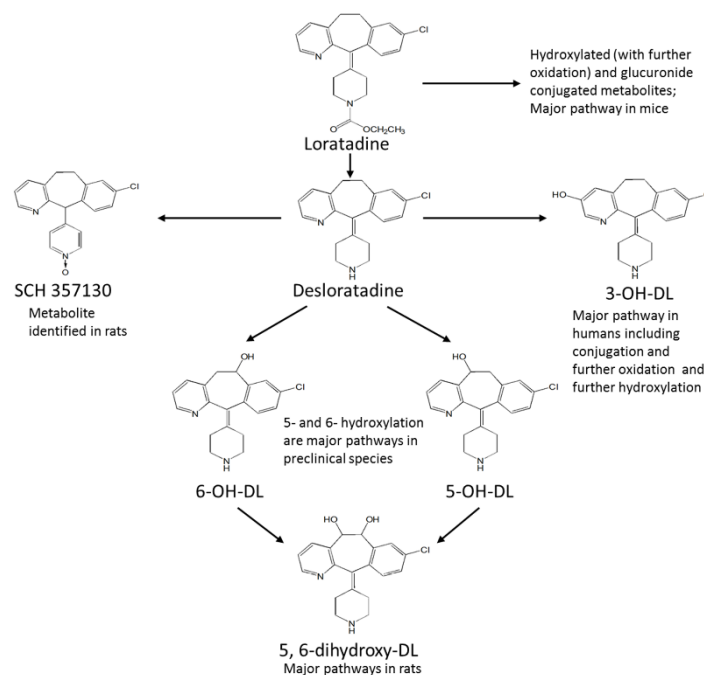


図1 ロラタジン及び本薬の主な推定代謝経路

4.4 排泄 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.5、5.3.3.1.6)

マウス、ラット、サル及びヒトに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの未変化体の尿又は糞中排泄率は表 6 のとおりであった。

表 6 マウス、ラット、サル及びヒトに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの総放射能及び未変化体排泄率^{a)}

動物種	投与量	例数	総放射能		未変化体	
			尿 (%)	糞 (%)	尿 (%)	糞 (%)
マウス	6.5 mg/kg	雄 5 例	37.0	43.4	5.0	13
		雌 5 例	36.7	47.4	2.0	11
ラット	6.5 mg/kg	雄 6 例	28.2	62.6	0.7	12.7
		雌 6 例	27.1	63.3	2.3	15.3
カニクイザル	6.5 mg/kg	雄 2 例	30.9	38.5	0.8	2.3 ^{b)}
		雌 3 例	22.3	49.8	0.7	5.3 ^{b)}
ヒト	10 mg	男性 5 例	40.6	46.5	1.7 ^{b)}	6.7 ^{c)}
		男性 1 例 ^{e)}	35.8	26.7	24.7 ^{d)}	17.2 ^{c)}

a) 投与量に対する放射能の割合

b) 投与 96 時間後までの尿又は糞中排泄率

c) 投与 192 時間後までの糞中排泄率

d) 投与 240 時間後までの尿中排泄率

e) Poor metabolizer

4.5 薬物動態学的薬物間相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.3.2.2、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.8)

ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP 活性に対する本薬 0.001~16.1 $\mu\text{mol/L}$ 又は 3-OH-DL 0.001~10.0 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。検討された本薬の最高濃度 (16.1 $\mu\text{mol/L}$) において、CYP2C19 及び CYP2D6 活性は 25%超阻害されたが、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 活性に対する阻害作用は認められなかった。3-OH-DL は、検討された最高濃度 (10 $\mu\text{mol/L}$) においても、CYP 阻害作用を示さなかった。申請者は、CYP2C19 及び CYP2D6 活性の阻害に必要な本薬濃度 (16.1 $\mu\text{mol/L}$) は、日本人健

康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の C_{max} (4.21 ng/mL) の 400 倍以上であったことから、本薬及び 3-OH-DL は CYP により代謝される薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

雌雄ラットに本薬 3~60 mg/kg を 2 週間又は 3 カ月間経口投与したとき、肝ミクロソームの PROD 活性 (CYP2B1/2 活性) は用量依存的に上昇し、その活性は 30 mg/kg 群で最大に達した。EROD 活性 (CYP1A1/2 活性) について、用量依存的な変化は認められなかった。CYP 含量の増加が雌 60 mg/kg 群で認められ、ミクロソーム蛋白の増加が雌雄 30 mg/kg 以上の投与群で認められた。雌雄サルに本薬 1.6~24 mg/kg を 2 週間又は 3 カ月間経口投与したとき、用量依存的な PROD 活性及び EROD 活性の上昇が認められた。また、30 及び 60 mg/kg 群のラット、並びに 12 及び 24 mg/kg 群のサルにおいて、CYP2B1/2 タンパクの発現誘導が認められた。

4.5.2 トランスポーター (CTD 4.2.2.6.4)

P-gp をコードする多剤耐性遺伝子 MDR1 発現細胞株 (CR1R12、KB-3-1、KB-V-1 cell line) を用いて、P-gp 基質である Daunomycin の取込みに対する本薬及びロラタジンの影響が検討された。Daunomycin の取込みに対する本薬及びロラタジンの IC_{50} の推定値はそれぞれ 111 及び 25 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、ラット分布試験において脂肪、有色眼、腎臓及び甲状腺への蓄積が認められたことを踏まえ、これらの組織への本薬の蓄積に伴う安全性上の問題について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット及びサル 3 カ月反復経口投与毒性試験において、本薬投与に関連すると考えられる有色眼及び脂肪の変化は認められなかった。

ラット 3 カ月反復経口投与毒性試験において、腎臓については、30 mg/kg 以上の投与群で尿量の増加、尿浸透圧及び尿 pH の低下、尿細管の細胞壊死等の毒性所見が認められ、甲状腺については、60 mg/kg 以上の投与群でリン脂質症を示唆する甲状腺上皮及び C 細胞の空胞化が認められたが、腎臓及び甲状腺に毒性所見が認められなかった 3 mg/kg 群での曝露量 (雌雄それぞれの AUC_{0-24h} は 1890 及び 1950 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) は、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の AUC_{0-24h} (47.4 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) の 40 倍以上であったことから、本剤の臨床使用において、これらの組織への蓄積に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

患者を対象とした国内外臨床試験の安全性併合データにおける有害事象について、器官別大分類又は MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づき検討したところ、脂肪、眼、腎臓及び甲状腺関連の有害事象及び副作用の発現率は全般的に低く (1%以下)、プラセボ群と同程度であり、安全性上の問題は認められなかった。また、海外の製造販売後の安全性情報においても、これらの臓器で安全性上問題となる事象は報告されていない。

以上より、本剤の臨床使用において、ラット分布試験において本薬の蓄積が認められた脂肪、有色眼、腎臓及び甲状腺における安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以上の回答を了承し、現時点では本薬の蓄積に起因する安全性上の特段の問題は示唆されてい

ないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（サルの嘔吐に関する7日間投与試験、代謝物の遺伝毒性試験、不純物の一般毒性試験及び不純物の遺伝毒性試験）等の成績が提出された。なお、特記した試験を除き *in vivo* 試験の溶媒として、0.4%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウスの単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒）、50、125、250 又は 500 mg/kg が単回経口投与された。500 mg/kg 群で 10/10 例の死亡が認められた。500 mg/kg 群で歩行失調、痙攣、振戦、活動性低下、虚脱、皮膚の冷感、喘ぎ呼吸、蒼白、無便、流涎及び下腹部の被毛の汚れが認められた。以上より、概略の致死量は 500 mg/kg と判断された。

5.1.2 マウスの単回腹腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.3）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒）、25、50、125、250 又は 500 mg/kg が単回腹腔内投与された。50 mg/kg 群で 7/10 例、125 mg/kg 以上の群で各 10/10 例の死亡が認められた。50 mg/kg 以上の群で活動性低下、皮膚の冷感、下腹部の被毛の汚れ、鼠径部腫脹、125 mg/kg 以上の群で歩行失調、痙攣、振戦、虚脱、脱水、蒼白、250 mg/kg 以上の群で喘ぎ呼吸が認められた。以上より、概略の致死量は 50 mg/kg と判断された。

5.1.3 ラットの単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.4）

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、50、125、250、500 又は 2,000 mg/kg が単回経口投与された。250 mg/kg 群、500 mg/kg 群及び 2,000 mg/kg 群でそれぞれ 1/10 例、2/10 例及び 10/10 例の死亡が認められた。50 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、250 mg/kg 以上の群で皮膚の冷感、脱水、無便、糞便量減少、活動性低下、下腹部の被毛の汚れ、喘ぎ呼吸、腹部膨満、500 mg/kg 以上の群で着色鼻汁、2,000 mg/kg 群で異常発声、痙攣、振戦、流涎及び色素涙が認められた。以上より、概略の致死量は 250 mg/kg と判断された。

5.1.4 ラットの単回腹腔内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.5）

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、25、50、125、250 又は 500 mg/kg が単回腹腔内投与された。50 mg/kg 群、125 mg/kg 群、250 mg/kg 群及び 500 mg/kg 群でそれぞれ 3/10 例、7/10 例、7/10 例及び 9/10 例の死亡が認められた。25 mg/kg 以上の群で鼠径部腫脹、50 mg/kg 以上の群で歩行失調、皮膚の冷感、活動性低下、腹部膨満、無便、糞便量減少、下腹部の被毛の汚れ、脱水、着色鼻汁、体重増加抑制、125 mg/kg 以上の群で痙攣、振戦、眼分泌物、喘ぎ呼吸、250 mg/kg 以上の群で虚脱、呼吸数増加、鼠径部の痂皮、500 mg/kg で色素涙及び活動性亢進が認められた。以上より、概略の致死量は 50 mg/kg と判断された。

5.1.5 サルの経口投与急性毒性試験（CTD 4.2.3.1.6）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、11.75、23.5、46.9、93.75、125 又は 250 mg/kg の用量のうち、異なる 2 又は 3 用量が 1 又は 3 日間の休薬期間を設けて経口投与された。いずれの用量の投与でも死亡は

認められなかった。23.5 mg/kg 以上で嘔吐、46.9 及び 93.75 mg/kg で摂餌量減少、93.75 及び 250 mg/kg で下痢が認められた。以上より、概略の致死量は、250 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ロラタジンを対照として、ラット及びサルに 1 カ月間及び 3 カ月間経口投与毒性試験が実施された。本薬の主な毒性変化として、ラット及びサルにおいて抗コリン作用による糞塊の変化及びリン脂質症を示唆する全身諸臓器及び組織における細胞質の空胞化、ラットにおいて尿細管の細胞壊死、拡張及び円柱、小葉中心性肝細胞肥大並びに精巣における精子低形成が認められ、本薬及びロラタジンの毒性プロファイルはほぼ同様であることが確認された。

ラット 3 カ月間及びサル 3 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 3 及び 6 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24h} (1,920 及び 11,623 ng·h/mL) は、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の AUC_{0-24h} (47.4 ng·h/mL) と比較し、それぞれ 41 及び 245 倍であった。

5.2.1 ラットの 1 カ月間経口投与毒性比較試験 (CTD 4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3、30、60 又は 120 mg/kg、対照としてロラタジン 120 mg/kg が 28 日間経口投与された。

120 mg/kg 群及びロラタジン群でそれぞれ 10/20 例及び 1/20 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。30 mg/kg 以上の群で、糞塊増大、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の増加、ALP の増加、肝臓及び肺の重量増加、小葉中心肝細胞、脾臓及び胸腺の組織球の細胞質の空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、骨格筋の変性、皮質尿細管壊死、60 mg/kg 以上の群で体重増加量の減少、糞塊数減少、好中球数の増加、AST 及びコレステロールの増加、脾臓の重量減少、肺、下顎及び腸間膜リンパ節の組織球並びに尿細管の細胞質の空胞化、肺胞蛋白貯留、120 mg/kg 群で摂餌量の減少、無便、円背位、蒼白、粗毛、削瘦、努力性呼吸、呼吸数増加、呼吸困難、ラッセル音、総白血球数の増加、リンパ球数及び好酸球数の減少、ALT 及び尿素窒素の増加、クロール及びカリウムの減少、酸性尿、24 時間尿量の減少、尿中上皮細胞数の増加、胸腺、卵巣及び子宮の重量減少、腎臓の重量増加、腸管拡張、膵臓の腺房細胞及び卵巣の空胞化、肝臓クッパー細胞の肥大及び空胞化、腎尿細管拡張、骨格筋の炎症、心筋変性及び炎症、脾臓及び胸腺のリンパ球系細胞減少、卵巣及び子宮の萎縮並びに粘液分泌又は粘膜栓を呈する腔上皮細胞の増加が認められた。本薬とロラタジンの毒性プロファイルはほぼ同様であった。

以上より、無毒性量は 3 mg/kg と判断された。

5.2.2 ラットの 3 カ月間経口投与毒性比較試験 (CTD 4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3、30、60 又は 120 mg/kg、対照としてロラタジン 120 mg/kg が 91 日間経口投与された。

30 mg/kg 群、60 mg/kg 群、120 mg/kg 群及びロラタジン群でそれぞれ 2/20 例、6/20 例、19/20 例及び 6/20 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。切迫屠殺動物では、リン、ナトリウム及びカリウムの増加並びにクロール及び蛋白の減少が認められた。

30 mg/kg 以上の群で糞塊の増大、糞塊数の減少、体重増加量の減少、削瘦、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の増加、ALT 及び AST の増加、24 時間尿量の増加、尿浸透圧の低下、肝臓及び肺重量の増加、心筋線維、肺胞上皮、肺胞マクロファージ、小葉中心帯肝細胞、尿細管、精巣上体上皮等におけ

る細胞質の空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、精巣における精子低形成及び細胞残屑、精巣上体における精子減少及び細胞残屑、動物の衰弱、又はストレスに関連する二次的な影響と考えられる変化として胸腺のリンパ系組織壊死、60 mg/kg 以上の群で円背位、蒼白、粗毛、摂餌量の減少、好酸球数の減少、尿素窒素の増加、アルブミンの減少、酸性尿、腎臓重量の増加、小腸及び大腸の拡張、大腸内の糞塊、腎臓の変色、小型の精巣、甲状腺の上皮細胞及び C 細胞、上皮小体主細胞、副腎皮質細胞、卵巣黄体、精巣セルトリ細胞、精嚢、前立腺上皮等の空胞化、肺胞における蛋白様物質、尿細管の細胞壊死、拡張及び円柱、骨格筋及び平滑筋の様々な部位における筋線維変性、筋の線維化及び単核細胞浸潤、毛包上皮細胞の壊死、子宮の成熟遅延、動物の衰弱、又はストレスに関連する二次的な影響と考えられる変化として、唾液腺の萎縮、脾臓及びリンパ節のリンパ系組織の萎縮、肝臓の単核細胞浸潤の減少、脾臓の髄外造血等、120 mg/kg 群で嗜眠、努力性呼吸、ラッセル音、血小板数の増加、総白血球数及びリンパ球数の減少、肝臓の変色、脾臓の淡色化、小型の脾臓及び胸腺、心筋筋線維の変性、卵巣の顆粒層細胞の壊死、動物の衰弱、又はストレスに関連する二次的な影響と考えられる変化として、前立腺及び精嚢の成熟遅延、皮膚及び骨髄の脂肪萎縮等が認められた。本薬とロラタジンの毒性プロファイルはほぼ同様であった。

上記の所見のうち、①糞便の変化、②諸臓器及び組織における細胞質の空胞化並びに③肺胞蛋白様物質の貯留について、申請者は以下のように説明している。

①糞便の変化は本薬の抗コリン作用（3.2 項参照）に起因するものである。②諸臓器及び組織における細胞質の空胞化はリン脂質症を示唆する所見であり、③肺胞蛋白様物質の貯留についてはリン脂質症により変性した空胞化マクロファージの細胞残渣の可能性がある。

以上より、無毒性量は 3 mg/kg と判断された。

5.2.3 サルの 1 カ月間経口投与毒性比較試験（CTD 4.2.3.2.6 及び 4.2.3.2.7）

カニクイザルの 1 カ月間経口投与毒性試験が 2 試験実施された。

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、3、6 又は 12 mg/kg、対照としてロラタジン 12 mg/kg が 28 日間経口投与された。本薬投与に関連した変化は認められなかったことから、無毒性量は 12 mg/kg と判断された。なお、ロラタジン群においても、投与に関連した変化は認められなかった。

本薬及びロラタジンの最高用量を 12 mg/kg とした 1 カ月間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.6）で毒性所見が認められなかったことから、本薬及びロラタジンの投与量を増量し、追加の試験が実施された。

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、12、36 又は 72 mg/kg、対照としてロラタジン 72 mg/kg が 28 日間経口投与された。本薬 36 及び 72 mg/kg 群では嘔吐が高い発現頻度で認められたため、2 又は 3 日間の投与で終了し、剖検は実施されなかった。36 mg/kg 以上の群では、摂餌量の減少が認められた。

以上より、無毒性量は 12 mg/kg と判断された。なお、ロラタジン群では、ALT 及び AST の増加、ALP、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ及びコレステロールの減少、肝臓重量の増加並びに胸腺の重量減少、萎縮、リン脂質症を示唆する胸腺及び肺胞の組織球の空胞化が認められた。

5.2.4 サルの 3 カ月間経口投与毒性比較試験（CTD 4.2.3.2.8）

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒)、6、12 又は 18/24²⁾ mg/kg、対照としてロラタジン 22/72³⁾ mg/kg が 91 日間経口投与された。

ロラタジン対照群で 1/8 例が抗コリン作用に関連する一般状態の悪化のため切迫屠殺された。12 mg/kg 以上の群で唾液腺及び肺の上皮細胞の細胞質の空胞化、18/24 mg/kg 群では抗コリン作用に関連する糞便の変化、腹部膨満、円背位、血清コレステロール及び ALP の減少、大腸の拡張、気管上皮、肺胞マクロファージ、肝臓の胆管上皮、膵臓の腺房及び導管上皮、骨格筋等の細胞質の空胞化、並びにストレスや衰弱による二次的な変化として、胸腺、リンパ節及び脾臓のリンパ系組織及び脂肪組織の萎縮が認められた。本薬とロラタジンの毒性プロファイルはほぼ同様であった。

以上より、無毒性量は 6 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.4 がん原性試験

本薬を用いてマウスのがん原性試験が実施された。申請者は、本薬を用いたラットがん原性試験は実施されていないが、本薬はロラタジンとほぼ同様の毒性プロファイルを示したこと、及びロラタジンを用いて実施したマウス及びラットのがん原性試験において、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の AUC_{0-24h} (47.4 ng・h/mL) と比較し、それぞれ約 39 及び約 148 倍の曝露 (1,861 及び 7,017 ng・h/mL⁴⁾) が示されていることから、ロラタジンを用いたがん原性試験成績 (クラリチン錠 10 mg 申請時資料参照) を本薬のがん原性の評価に利用することが可能と考えた旨を説明している。

ロラタジンのがん原性試験の結果、酵素誘導に伴う肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたものの、酵素誘導に伴う肝細胞腫瘍のヒトへの外挿性はないことが報告されていること等から、ヒトでの発がん性のリスクはないと判断されている (平成 14 年 4 月 10 日付けクラリチン錠 10 mg 審査報告書参照)。

以上の検討及び本薬のマウス 2 年間がん原性試験の成績から、本薬投与によるがん原性の懸念はないと判断された。

5.4.1 マウスの 2 年間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.2)

雌雄 ICR マウスに雄では本薬 0 (本薬無添加飼料)、4、16 又は 48 mg/kg、雌では本薬 0 (本薬無添加飼料)、10、32 又は 96 mg/kg が 101 週間混餌投与され、投与後 101 又は 102 週に剖検された。雄の 48 mg/kg 群及び雌の 96 mg/kg 群については、それぞれ少なくとも 56 及び 61 週間投与され、死亡率が約 50% に達した時点で投与が中止され、対照群と同じ餌を与えて投与 100 週に剖検された。雄 48 mg/kg 群及び雌 96 mg/kg 群では本薬の抗コリン作用による一般状態の悪化に伴う死亡及び切迫屠殺動物が認められたことから、最大耐量を超えているものと判断された。

いずれの群においても、対照群と比較して腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、雄 48 mg/kg 群及び雌 96 mg/kg 群で脾臓のリンパ系組織の萎縮等が認められた。

²⁾ 5 週間の投与で一般状態に変化が認められなかったため、試験開始 6 週以降、18 mg/kg から 24 mg/kg に投与量が増量された。

³⁾ 5 週間の投与で一般状態に変化が認められなかったため、試験開始 6 週以降、22 mg/kg から 72 mg/kg に投与量が増量された。

⁴⁾ 別途実施された毒性試験成績 (トキシコキネティクス) に基づく推定値。

ロラタジン及び本薬は共に酵素誘導作用を示す（4.5.1 項参照）にも関わらず、本試験では肝細胞腫瘍が認められていない理由について、申請者は、雌雄の最高用量群で投与期間が短縮され、ロラタジンのがん原性試験と比べ本試験では酵素誘導刺激が生じた期間が短かったためと説明している。

以上より、本薬をマウスに2年間経口投与した結果、がん原性は認められなかったと判断されている。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いて受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いて胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いて出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量はラット及びウサギにおいてそれぞれ6及び30 mg/kgと判断されており、このときのAUC_{0-24h}（7,875及び4,087 ng・h/mL）は、日本人健康成人に本剤5 mgを1日1回10日間経口投与したときの本薬AUC_{0-24h}（47.4 ng・h/mL）と比較し、それぞれ約166及び約86倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過が確認されている（4.2.3 項参照）。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

5.5.1.1 雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1.2）

雌雄SDラットに本薬0（溶媒）、6、12又は24 mg/kgが雄には交配前28日から交配期間終了まで、雌には交配前14日から妊娠7日まで連日経口投与された。

一般状態に対する影響として、6 mg/kg以上の群で抗コリン作用に関連する糞便の変化、24 mg/kg群の雌では交配前及び妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響として、24 mg/kg群で着床前死亡率の上昇による着床数及び生存胚数の減少が認められた。

以上より、無毒性量は抗コリン作用に関連する糞便の変化を除いた一般毒性に対して雌雄それぞれ12及び24 mg/kg、受胎能及び着床までの初期胚発生に対して12 mg/kgと判断された。

5.5.1.2 雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1.3）

雄SDラットに本薬0（溶媒）、3、12又は40 mg/kgが交配開始の70日前から交配期間終了後約25日まで連日経口投与された。40 mg/kg群の一部の動物では70日間の投与後、8又は16週間の回復期間後に無処置雌と交配させた。

一般毒性に対する影響として、40 mg/kg群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響として、3 mg/kg以上の群で運動精子率の低下、精細管の変性、精巣上体における細胞残屑、12 mg/kg以上の群で精巣、精巣上体及び精巣上体尾部の重量減少、受胎率の低下、着床数、生存胚数及び妊娠動物数の減少、精巣の精子細胞及び精巣上体の精子数の減少、精子形成率の低下、40 mg/kg群で前立腺の重量減少、精巣上体上皮の空胞化及び過形成が認められた。

8又は16週間の回復期間後に、前立腺、精巣、精巣上体及び精巣上体尾部の重量減少に回復性が認められず、新たに下垂体重量の増加が認められた。精子数、精子の形成及び運動、病理組織学的変化及び受胎能に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は一般毒性に対しては12 mg/kg、雄の受胎能に対して3 mg/kg未満と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットの胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.2）

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、6、24 又は 48 mg/kg が妊娠 6 日から 15 日まで連日経口投与された。

母動物では、24 mg/kg 以上の群で、抗コリン作用に関連する糞便の変化、妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、24 mg/kg 以上の群で胎児の体重減少、子宮内での胎児の成長遅延に関連する未骨化及び不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 6 mg/kg と判断された。

5.5.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.4)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒)、15、30 又は 60 mg/kg が妊娠 7 日から 19 日まで連日経口投与された。

母動物では、15 mg/kg 以上の群で抗コリン作用に関連する糞便の変化、60 mg/kg 群で、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、60 mg/kg 群で吸収胚数の増加が認められ、母動物毒性に関連する可能性が考えられた。

以上より、無毒性量は抗コリン作用に関連する糞便の変化を除いた母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 30 mg/kg と判断された。

5.5.3 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3.2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、3、9 又は 18 mg/kg が妊娠 6 日から授乳 21 日まで連日経口投与された。

母動物では、9 mg/kg 以上の群で、抗コリン作用に関連する糞塊の変化及び軟便、18 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。出生児では、9 mg/kg 以上の群で雄では交配まで、雌では離乳時までの低体重、正向反射獲得時期の遅延が認められた。F₁ 世代の受胎能、妊娠及び分娩、F₂ 世代の生存率に変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は抗コリン作用に関連する糞便の変化を除いた母動物の一般毒性に対して 9 mg/kg、出生児の発生に対して 3 mg/kg と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施されていない。なお、本薬の光吸収スペクトルにおいて、波長 290~700 nm で吸収極大はないことから、直接的光毒性は発現しないと考えられた。

5.6.2 サルの嘔吐に関する 7 日間投与試験 (CTD 4.2.3.7.3.1)

嘔吐の発現を検討するため、カニクイザルに本薬 24、28 又は 32 mg/kg が 7 日間経口投与された。

本薬投与群で嘔吐が用量に依存して認められ、発現率は初回投与後では 24、28 又は 32 mg/kg 群でそれぞれ 1/6、2/6 及び 3/6 例、投与 5 日ではそれぞれ 1/6、0/6 及び 2/6 例であり、発現率に減少が認められ、投与 7 日ではそれぞれ 0/6、1/6 及び 1/6 例であった。

以上より、本薬投与で認められた嘔吐は、投与回数の増加により軽減する変化であることが示された。

5.6.3 代謝物に関する安全性評価

ヒトに本薬を投与した際の主要代謝物として、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体及び 3-OH-DL の水酸化物のグルクロン酸抱合体が存在し、以下の検討により安全性は確認されているものと判断された。

5.6.3.1 代謝物の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.5.1 及び 4.2.3.7.5.2)

3-OH-DL の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄小核試験が実施され、いずれも遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.6.3.2 代謝物の一般毒性、がん原性及び生殖発生毒性について

3-OH-DL のグルクロン酸抱合体及び 3-OH-DL の水酸化物のグルクロン酸抱合体は、アシルグルクロナイドに該当せず、毒性学的に懸念のない代謝物と考えられる（「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集 (Q&A) について」平成 24 年 8 月 16 日付け事務連絡）。なお、ロラタジンの臨床使用において、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体及び 3-OH-DL の水酸化物のグルクロン酸抱合体の曝露が得られており、安全性が確認されている（6.2 項参照）。

5.6.4 不純物に関する安全性評価

原薬に含まれる不純物として、XXXXXXXXXX (DS1: 規格値 XXXX%) 及び XXXXXXXXXX (DS2: 規格値 XXXX%)、製剤に含まれる不純物として 不純物A* (規格値 XXXX%) が存在し、以下の検討により安全性は確認されているものと判断された。

5.6.4.1 不純物の一般毒性について (CTD 4.2.3.7.6.1~4.2.3.7.6.4)

不純物を添加した本薬及び添加しない本薬を用いて、ラットの 1 カ月間 (CTD 4.2.3.7.6.1) 及び 3 カ月間 (CTD 4.2.3.7.6.2) 反復経口投与毒性試験並びにサル 1 カ月間 (CTD 4.2.3.7.6.3) 及び 3 カ月間 (CTD 4.2.3.7.6.4) 反復経口投与毒性試験が実施され、不純物を添加した本薬及び添加しない本薬の毒性プロファイルが比較され、同様であると判断された。各々の試験の無毒性量に含有される DS1、DS2 及び不純物A* の投与量とヒト体重を 50 kg と仮定した場合の本薬の臨床用量における DS1、DS2 及び不純物A* の投与量を比較したとき、安全域はそれぞれ 60 又は 120、100 又は 200 及び 98~240 倍であった。以上より、これらの不純物の安全性上の懸念は小さいと判断されている。

5.6.4.2 不純物の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6.5~4.2.3.7.6.8)

不純物を添加した本薬を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験 2 試験 (CTD 4.2.3.7.6.5 及び 4.2.3.7.6.6)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.7.6.7) 及びマウス骨髄小核試験 (CTD 4.2.3.7.6.8) が実施され、いずれも遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 長期投与時の安全性及び毒性の回復性について

本薬の 3 カ月を超える反復投与毒性試験は実施されていない。本薬の長期投与時の安全性について、申請者は、以下のように説明している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本薬はロラタジンの主要活性代謝物であり（平成 14 年 4 月 10 日付けクラリチン錠 10 mg 審査報告書参照）、ロラタジンが対照とされたラット及びサル の 反復投与毒性試験の成績より、本薬とロラタジンの毒性プロファイルが同様であったこと（5.2.2 及び 5.2.4 項参照）から、ロラタジンの 3 カ月を超える長期反復投与毒性試験成績を用いて、本薬の長期投与時の毒性について評価可能であると判断した。

ロラタジンのラット及びサルを用いた 6～17 カ月間反復投与毒性試験において、長期投与による新たな毒性所見は認められなかった。ラットでは、投与期間の延長に伴ってより低用量で精巢の萎縮及び精子低形成又は無形成が認められ、ラットの 12 カ月間反復経口投与毒性試験の雄の無毒性量（1 mg/kg）における本薬の曝露量は、臨床用量における本薬の曝露量と比較し 2.6 倍であった。

また、本薬投与による毒性の回復性について、申請者は以下のように説明している。

本薬の一般毒性試験において、毒性の回復性が評価されていないものの、以下の検討より、本薬の毒性所見に回復性が認められると判断した。

- ロラタジンのラット 3 カ月間経口投与毒性試験において、全ての変化に回復性が認められた。
- 雄性生殖器に毒性所見が認められた（5.2.2 及び 5.5.1.2 項参照）が、雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の回復群において、病理組織変化等に回復性が認められた（5.5.1.2 項参照）。なお、雌性生殖器で認められた毒性所見は、臨床的に意味のあると考えられない高曝露量において認められている（5.2.2 項参照）ことから、ヒトへの外挿性はないと判断された。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（CTD 5.3.3.1.1 : P191 試験）、参考資料として、海外で実施された食事の影響試験（CTD 5.3.1.1.2 : P01379 試験）、健康成人を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.3.1.4 : C98-214 試験）の成績等が提出された。

血漿中本薬濃度はガスクロマトグラフィー・窒素リン検出法（定量下限：0.100 ng/mL）又は LC/MS/MS（定量下限：0.0250 ng/mL）により測定された。

本薬及びロラタジンの薬物動態の検討において、本薬から 3-OH-DL への代謝過程における Poor metabolizer の存在が確認されている（平成 19 年 7 月 18 日付けクラリチン錠 10 mg 他審査報告書参照）。本剤の臨床薬理試験においては、血漿中本薬濃度に対する血漿中 3-OH-DL 濃度の AUC の比が 10% 未満の場合、又は血漿中 3-OH-DL 濃度が未測定の試験では、当該試験におけるすべての条件下で本薬の $t_{1/2}$ が 50 時間以上の場合を Poor metabolizer と定義し、検討が行われた。申請者は、Poor metabolizer において、本剤及びロラタジン投与時の安全性について特段の問題は認められておらず、用量調整等は必要ないと判断している。なお、Poor metabolizer について、遺伝子型等の明確な要因は特定されていないが、ロラタジンの臨床試験成績等より、アジア人では Poor metabolizer の割合は他民族より低いことが示唆されている。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 食事の影響試験（CTD 5.3.1.1.2 : P01379 試験〔20 年 月～ 月〕）

健康成人（24例）を対象とした非盲検2剤4期クロスオーバー試験（海外試験）において、海外市販製剤である本剤5mgを単回経口投与したときの食事（高脂肪食）の影響が検討された。薬物動態パラメータは表7のとおりであり、食事の影響は認められなかった。

表7 本剤5mgを食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体及び3-OH-DLの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与時点	例数	本薬				3-OH-DL			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
5	食後	24	2.62 (58)	3 (1-6)	46.2 (62)	48.2 (65)	0.996 (54)	4 (2-8)	25.4 (43)	27.9 (42)
5	空腹時	24	2.43 (72)	2.25 (1-6)	42.9 (74)	44.8 (77)	1.01 (50)	5 (1.5-8)	25.8 (37)	28.4 (37)
食後/空腹時 ^{b)}			1.08 [0.96, 1.20]		1.08 [0.97, 1.20]	1.07 [0.97, 1.19]	0.98 [0.88, 1.09]		0.99 [0.90, 1.08]	0.98 [0.90, 1.07]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

b) 幾何平均比 [90%信頼区間]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.1.1 : P191 試験 [20██年██月~██月])

健康成人（16例）を対象とした国内臨床薬理試験において、本剤2.5、5、10mg、ロラタジン10mgを空腹時に単回経口投与、又は本剤5mgを空腹時に1日1回10日間経口投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表8及び表9のとおりであった。本薬及び3-OH-DLのC_{max}及びAUCは投与量に比例して増加し、投与5日後までに定常状態に到達した。

ロラタジンについて、本邦の承認用量である10mgを単回経口投与したときの本薬のC_{max}（幾何平均 [CV%]）は5.73 [32] ng/mL、AUC_{0-∞}（幾何平均 [CV%]）は49.3 [29] ng·h/mLであり、本剤5mg単回投与時のC_{max}は、ロラタジン10mg投与時と比較して低い傾向が認められたものの、AUC_{0-∞}は同程度であった。

表8 日本人健康成人に本剤及びロラタジンを単回経口投与したときの血漿中本薬及び3-OH-DLの薬物動態パラメータ

	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	本剤 2.5 mg	8	1.46 (24)	2.50 (1, 4)	14.0 (23)	18.6 (31)	20.1 (29)	19.7 (11)
	本剤 5 mg	8	3.55 (37)	1.75 (0.5, 3)	31.8 (34)	41.0 (36)	43.1 (37)	19.5 (18)
	本剤 10 mg	8	6.95 (14)	1.50 (1, 2.5)	61.3 (18)	80.6 (24)	84.8 (26)	18.5 (18)
	ロラタジン 10 mg	8	5.73 (32)	1.00 (1, 2.5)	35.9 (29)	46.8 (29)	49.3 (29)	19.0 (16)
3-OH-DL	本剤 2.5 mg	8	0.529 (12)	6.00 (1, 8)	7.35 (10)	11.7 (11)	14.0 (10)	30.1 (33)
	本剤 5 mg	8	1.16 (16)	6.00 (1.5, 6)	15.8 (15)	24.8 (12)	28.3 (10)	24.9 (21)
	本剤 10 mg	8	2.25 (13)	4.50 (1, 6)	30.7 (13)	47.7 (10)	56.2 (9)	29.9 (16)
	ロラタジン 10 mg	8	1.45 (33)	1.75 (1, 6)	17.9 (22)	27.9 (20)	32.7 (20)	28.3 (25)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

表9 日本人健康成人に本剤 5 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータ

		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	C _{24h} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	AUC 比 (3-OH-DL/本薬)
1 日目	本薬	8	3.23 (24)	2.75 (1.5, 6)	0.479 (45)	32.2 (31)	/	47.8 (45)
	3-OH-DL		1.12 (41)	6.00 (2.5, 8)	0.321 (26)	15.4 (34)		
10 日目	本薬		4.21 (32)	2.00 (1, 4)	0.887 (64)	47.4 (42)	22.7 (19)	65.2 (40)
	3-OH-DL		1.89 (16)	4.50 (1, 6)	0.786 (14)	30.9 (14)	32.7 (16)	

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

6.2.1.2 海外単回投与試験 (CTD 5.3.3.1.4 : C98-214 試験 [19 年 月 ~ 月])

健康成人 (20 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 5、7.5、10 又は 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。

表 10 健康成人に本剤を単回投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	20	2.07 (34)	6.00 (1, 12)	53.3 (89)	24.0 (63)
7.5	20	2.89 (34)	3.00 (1.5, 12)	80.4 (75)	26.4 (57)
10	20	3.66 (30)	4.50 (1, 12)	95.1 (79)	25.1 (66)
20	20	7.82 (27)	3.00 (1, 12)	222 (77)	27.0 (60)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

6.2.1.3 海外マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1.6 : C98-097 試験 [19 年 月 ~ 月])

健康成人 (6 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 ¹⁴C 標識体 10 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。循環血中の主要代謝物として、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体が検出され、その他、一及び二水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体が検出された。

表 11 健康成人に本剤 ¹⁴C 標識体 10 mg を単回経口投与したときの未変化体及び総放射能の薬物動態パラメータ

	未変化体	総放射能	
	血漿	血漿	全血
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	4.32 (79)	44.6 (22)	31.0 (18)
t _{max} (h)	5.80 (22)	7.60 (22)	7.20 (15)
AUC _{0-last} (ng·h/mL) ^{b)}	77.7 (78)	971 (19)	701 (30)
t _{1/2} (h)	19.5 (11)	—	—

平均値 (CV%)、—: 算出せず

各パラメータは Poor metabolizer の可能性が示唆された 1 例を除く 5 例の要約統計量

a) 血漿中放射能の C_{max} は ng 当量/g、全血中放射能の C_{max} は ng 当量/mL で示す

b) 血漿中放射能の AUC は ng 当量·h/g、全血中放射能の AUC は ng 当量·h/mL で示す

投与 240 時間後までの投与放射能当たりの平均総放射能回収率は、糞及び尿でそれぞれ 46.5%及び 40.6%であった。糞中及び尿中に排泄された主要代謝物はそれぞれ 3-OH-DL (投与放射能に対する割合: 28.4%) 及び 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体 (投与放射能に対する割合: 22.2%) であった。糞中では投

与放射能の 6.7%、尿中では投与放射能の 1.7%が未変化体として回収された。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢者 (CTD 5.3.3.3.2 : P00275 試験 [19 年 月 月])

健康成人 (113 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。年齢別の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、19~45 歳及び 46~64 歳の部分集団と比較して、65~70 歳の部分集団における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は約 20%高値であり、 $t_{1/2}$ の延長及び CL/F の低下が認められた。

表 12 健康成人に本剤 5 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

年齢 (歳)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
19~45	65	3.47 (43)	3.00 (1, 8)	46.8 (55)	23.5 (34)	107 (55)
46~64	30	3.61 (41)	2.00 (1, 6)	49.9 (43)	25.9 (13)	100 (43)
65~70	17	4.34 (41)	2.00 (1, 5)	59.2 (50)	31.0 (36)	84.4 (50)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (範囲)

6.2.2.2 小児 (CTD 5.3.3.3.3 : P01228 試験 [19 年 月])

健康小児 (12~17 歳、24 例) 及び健康成人 (20~43 歳、12 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態が比較検討された。小児及び成人における薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、小児及び成人の C_{max} 及び AUC_{0-last} は同程度であった。

表 13 健康小児及び健康成人に本剤 5 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)
小児 (12~17 歳)	24	2.40 (36)	2.00	52.7 (49)
成人 (20~43 歳)	12	2.25 (25)	2.00	61.7 (69)

平均値 (CV%)

a) 中央値

6.2.2.3 肝機能障害被験者 (CTD 5.3.3.3.4 : C98-354 試験 [19 年 月 月]、CTD 5.3.3.3.5 : P00272 試験 [19 年 月 月~20 年 月])

肝機能障害被験者及び健康成人を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 7.5 mg を単回又は 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。軽度 (Child-Pugh スコア 5~6)、中等度 (Child-Pugh スコア 7~9) 及び重度 (Child-Pugh スコア 10~15) の肝機能障害被験者、並びに正常肝機能の健康成人における薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。単回投与時の肝機能障害被験者における血漿中本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、健康成人と比較してそれぞれ 2.0~2.9 倍及び 1.8~2.2 倍高値であった。

健康成人 8 例中 3 例において、本薬の $AUC_{0-\infty}$ が高値を示し (273、397 及び 464 ng·h/mL)、3-OH-DL の $AUC_{0-\infty}$ が低値 (2.74 及び 19.3 ng·h/mL、1 例は未算出) を示したこと、その他の被験者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 42~78 ng·h/mL であったことから、表現型として Poor metabolizer の存在が示唆された。

Poor metabolizer 3 例を除外した 5 例の健康成人データと比較したところ、肝機能障害被験者における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 4.0~5.6 倍及び約 1.9~2.4 倍高値であった。

反復投与試験においても、単回投与試験と同様に、健康成人と比べて肝機能障害被験者の曝露量が高い傾向が認められ、健康成人 9 例中 3 例（本薬の AUC_{0-24h} は 195、242 及び 282 $ng \cdot h/mL$ 、3-OH-DL の AUC_{0-24h} は 2.35、2.46 及び 8.60 $ng \cdot h/mL$ ）は Poor metabolizer であることが示唆された。

表 14 肝機能障害被験者及び健康成人に本剤 7.5 mg を単回又は 5 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

肝機能		例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
単回投与	正常	全被験者	2.89 (23)	5.00 (4, 8)	120 (123)	41.6 (32)	43.4 (80)	62.3 (123)	3897 (34)
		Poor metabolizer を除外	2.74 (29)	5.00 (4, 6)	61.5 (26)	34.1 (19)	27.4 (32)	122 (26)	4823 (19)
	軽度	4	5.07 (19)	6.75 (1, 24)	312 (110)	74.2 (26)	68.7 (63)	24.0 (110)	2380 (33)
	中等度	4	6.48 (52)	1.75 (1, 2)	245 (19)	79.7 (33)	60.3 (10)	30.6 (19)	2667 (24)
	重度	4	5.90 (40)	1.75 (1, 5)	345 (55)	86.5 (47)	62.3 (27)	21.7 (55)	1954 (70)
反復投与	正常	全被験者	5.31 (76)	6.00 (1.5, 8)	—	84.1 (113)	44.8 (60)	59.4 (113)	3844 (49)
		Poor metabolizer を除外	6	3.60 (44)	5.50 (1.5, 6)	—	50.1 (63)	32.7 (32)	99.8 (63)
	中等度	12	7.31 (43)	4.50 (0.5, 12)	—	120 (41)	46.7 (24)	41.7 (41)	2806 (34)

幾何平均 (CV%)、—: 算出されず

a) 中央値 (範囲)

6.2.2.4 腎機能障害被験者 (CTD 5.3.3.3.6 : C98-355 試験 [19■■年■■月~19■■年■■月]、CTD 5.3.3.3.7 : P03312 試験 [20■■年■■月~■■月])

腎機能障害被験者及び健康成人を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 7.5 mg を単回又は 5 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。腎機能障害の重症度別 (Cockcroft-Gault 式より推定したクレアチニンクリアランスにより正常、軽度、中等度及び重度に分類) の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。健康成人と比較して、腎機能障害被験者における曝露量は高く (C_{max} は 1.2~1.7 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 2.4~2.5 倍)、 $t_{1/2}$ の延長が認められたが、腎機能障害の各重症度における曝露量は同程度であった。

単回投与試験では 3 例 (軽度 2 例、中等度 1 例) において、本薬 AUC_{0-last} の高値 (234、288 及び 328 $ng \cdot h/mL$) 及び 3-OH-DL $AUC_{0-\infty}$ の低値 (2.73、3.47 及び 4.36 $ng \cdot h/mL$) が認められた。反復投与試験では 4 例 (中等度 2 例、重度 1 例、健康成人 1 例) において、本薬 AUC_{0-24h} の高値 (腎機能障害被験者 247、303 及び 315 $ng \cdot h/mL$ 、健康成人 175 $ng \cdot h/mL$) 及び 3-OH-DL AUC_{0-24h} の低値 (腎機能障害被験者 4.29、11.9 及び 3.51 $ng \cdot h/mL$ 、健康成人 9.51 $ng \cdot h/mL$) が認められた。以上より、表現型として Poor metabolizer の存在が示唆された。

表 15 腎機能障害被験者及び健康成人に本剤 7.5 mg を単回又は 5 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	腎機能 (クレアチニンクリアランス： mL/min/1.73 m ²)		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
単回投与	正常 (>80)		12	3.50 (31)	2.00 (1, 6)	61.5 (32)	—	19.0 (17)	122 (32)	3347 (38)
	軽度 (51~80)	全被験者	7	4.35 (33)	6.00 (1.5, 8)	153 (110)	—	30.7 (64)	49.1 (110)	2171 (73)
		Poor metabolizer を除外	5	3.97 (26)	6.00 (1.5, 6)	97.1 (52)	—	25.9 (22)	77.3 (52)	2885 (40)
	中等度 (30~50)	全被験者	6	4.97 (44)	4.00 (1, 8)	146 (101)	—	35.3 (78)	51.3 (101)	2611 (35)
		Poor metabolizer を除外	5	5.23 (48)	2.00 (1, 6)	109 (52)	—	26.8 (15)	68.8 (52)	2656 (40)
	重度 (<30)		6	6.08 (22)	2.00 (1, 6)	150 (40)	—	29.7 (18)	49.9 (40)	2138 (31)
反復投与	正常 (>80)	全被験者	9	2.96 (50)	3.00 (1.5, 8)	—	45.5 (61)	—	110 (61)	—
		Poor metabolizer を除外	8	2.59 (25)	2.50 (1.5, 5)	—	38.5 (27)	—	130 (27)	—
	軽度 (51~80)		6	4.33 (21)	3.50 (1.5, 5)	—	59.9 (28)	—	83.4 (28)	—
	中等度 (30~50)	全被験者	6	6.11 (73)	3.00 (1.5, 12)	—	95.8 (104)	—	52.2 (104)	—
		Poor metabolizer を除外	4	4.11 (27)	1.75 (1.5, 6)	—	56.1 (26)	—	89.1 (26)	—
	重度 (10~29)	全被験者	6	7.61 (70)	1.75 (1.5, 5)	—	120 (89)	—	41.6 (89)	—
		Poor metabolizer を除外	5	6.60 (64)	1.50 (1.5, 2)	—	99.8 (78)	—	50.1 (78)	—

幾何平均 (CV%)、—：算出されず

a) 中央値 (範囲)

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4.1 : C98-352 試験 [19 年 月~ 月]、5.3.3.4.2 : P01429 試験 [20 年 月~ 月]、5.3.3.4.3 : C98-353 試験 [19 年 月~ 月]、5.3.3.4.4 : P01381 試験 [20 年 月~ 月]、5.3.3.4.5 : P01378 試験 [20 年 月~ 月]、5.3.3.4.6 : P01868 試験 [20 年 月~ 月]、5.3.3.4.7 : P01380 試験 [20 年 月~ 月])

本剤と他の薬剤を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、7 試験が実施された。血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、ケトコナゾールとの併用により、本薬の AUC_{0-24h} は 67% 上昇した。

表 16 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	例数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用投与/本剤単独投与)	
							C _{max}	AUC _{0-24h}
ケトコナゾール 200 mg 1日2回 10日間	7.5 mg 1日1回 10日間	24	本剤単独	12.4 (61)	5.5	225 (74)	1.29 [1.06, 1.56]	1.21 [1.01, 1.45]
		24	併用	15.8 (63)	5.0	272 (79)		
ケトコナゾール 400 mg 1日1回 5日間	5 mg 1日1回 12日間	30	本剤単独	3.39 (39)	3.00	39.9 (66)	1.56 [1.43, 1.70]	1.67 [1.56, 1.80]
		30	併用	5.46 (54)	3.00	68.0 (72)		
エリスロマイシン 500 mg 1日3回 10日間	7.5 mg 1日1回 10日間	24	本剤単独	6.51 (54)	2.00	100 (78)	1.24 [1.17, 1.31]	1.14 [1.08, 1.19]
		24	併用	8.07 (52)	2.00	114 (82)		
アジスロマイシン 500 mg 単回+250 mg 1日1回 4日間	5 mg 1日1回 7日間	18	本剤単独	3.60 (37)	4.00	51.6 (41)	1.15 [0.92, 1.44]	1.05 [0.82, 1.34]
		18	併用	4.29 (46)	2.00	55.6 (47)		
フルオキセチン 20 mg 1日1回 30日間	5 mg 1日1回 7日間	18	本剤単独	3.60 (26)	1.75	54.3 (36)	1.15 [0.95, 1.39]	1.00 [0.82, 1.23]
		18	併用	4.25 (32)	1.50	53.9 (30)		
シメチジン 600 mg 1日2回 15日間	5 mg 1日1回 15日間	18	本剤単独	2.35 (51)	2.50	31.2 (59)	1.12 [0.86, 1.45]	1.19 [0.88, 1.61]
		18	併用	2.59 (44)	2.00	37.1 (54)		
グレープフルーツジュース	5 mg 単回	23	本剤単独 ^{b)}	2.06 (43)	2.50	45.5 (84)	1.07 [1.00, 1.15]	1.09 ^{d)} [1.04, 1.14]
		23	併用 ^{c)}	2.14 (36)	2.50	48.7 (80)		

平均値 (CV%)

a) 中央値

b) Poor metabolizer 2例を除いた場合 (平均値、t_{max} は中央値) : C_{max} 2.10、t_{max} 2.50、AUC_{0-last} 34.6、AUC_{0-∞} 35.7

c) Poor metabolizer 2例を除いた場合 (平均値、t_{max} は中央値) : C_{max} 2.10、t_{max} 2.50、AUC_{0-last} 37.7、AUC_{0-∞} 38.7

d) AUC_{0-∞}にて算出

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 QTc 間隔への影響 (CTD 5.3.4.1.3 : C98-357 試験 [19■■年■■月～■■月])

健康成人を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 45 mg 又はプラセボを 1日1回 10日間経口投与したときの心電図に対する本薬の影響が検討された。投与 10日目における各心電図パラメータの最大値の、投与開始前日の最大値からの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ PR : 2.3 及び 6.2 ms、QRS : -0.7 及び 0.0 ms、QT : -17.8 及び 3.8 ms、QTcB : 4.3 及び 0.3 ms、心拍数 : 13.6 及び 4.2 bpm であった。

定常状態における本薬及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータ (平均値 [CV%]) は、C_{max} : 57.3 [79] 及び 12.6 [52] ng/mL、t_{max} (中央値) : 5.0 及び 4.0 時間、AUC_{0-24h} : 944 [97] 及び 192 [49] ng・h/mL であった。5例の被験者では、他の被験者と比べ、血漿中本薬濃度が高値を示し (C_{max} : 100 ng/mL 超、AUC : 2300 ng・h/mL 超)、3-OH-DL 濃度が低値を示した (C_{max} : 2.5 ng/mL 未満、AUC : 48 ng・h/mL 未満) ことから、Poor metabolizer の存在が示唆された。Poor metabolizer であることが示唆された 5例の被験者において、その他の被験者と比較して特徴的な有害事象は認められなかった。

6.2.4.2 精神運動への影響評価試験

6.2.4.2.1 自動車運転能力への影響 (CTD 5.3.4.1.4 : I98-552 試験 [19■■年■■月～■■月])

健康成人（18例）を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検3処置3期クロスオーバー試験（海外試験）において、本剤5mg、ジフェンヒドラミン50mg又はプラセボを単回経口投与したときの標準的な路上運転能力に対する影響が検討された。標準高速道路運転テストに基づく側線からのずれは、本剤群、ジフェンヒドラミン群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ20.29、24.64及び20.71cmであり、運転速度のばらつきはそれぞれ1.99、2.19及び2.11km/hであった。追従走行テストに基づくブレーキ反応時間はそれぞれ473.72、541.22及び512.06msであり、先導車との距離はそれぞれ21.93、22.14及び22.14mであった。側線からのずれについて、プラセボ群とジフェンヒドラミン群の対比較において、統計学的に有意な差（ $p < 0.001$ 、分散分析モデル）が認められたが、プラセボ群と本剤群の対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p = 0.510$ 、分散分析モデル）。また、追加解析の結果、本剤群及びジフェンヒドラミン群とプラセボとの差の最小二乗平均〔90%信頼区間〕は、それぞれ-0.42〔-1.50, 0.66〕及び3.93〔2.85, 5.01〕cmであり、本剤群では臨床的に意義のある差（プラセボとの差の90%信頼区間の上限が2.6cm）を上回らなかった。

6.2.4.2.2 日中の傾眠への影響（CTD 5.3.4.1.5：C98-335試験〔19■■年■■月～19■■年■■月〕、5.3.4.1.6：C98-606試験〔19■■年■■月～■■月〕）

健康成人（20例）を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検4処置4期クロスオーバー試験（海外試験）において、本剤7.5mg、セチリジン10mg、ジフェンヒドラミン50mg又はプラセボを単回経口投与したときの日中の眠気に対する影響が検討された。投与後2～10時間の全評価時点における覚醒維持検査⁵⁾（Maintenance of Wakefulness Test）スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤群、セチリジン群、ジフェンヒドラミン群及びプラセボ群でそれぞれ-1.42分、-1.63分、-4.34分及び-0.97分であった。

健康成人（24例）を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検4処置4期クロスオーバー試験（海外試験）において、本剤7.5mg、セチリジン10mg、ジフェンヒドラミン50mg又はプラセボを単回経口投与したときの睡眠潜時反復検査⁶⁾（Multiple Sleep Latency Test）が実施された。投与後2～10時間の全評価時点における睡眠潜時反復検査スコアの最小二乗平均は、本剤群、セチリジン群、ジフェンヒドラミン群及びプラセボ群でそれぞれ681.24秒、581.76秒、499.21秒及び679.52秒であった。

6.2.4.2.3 低気圧下での日中の傾眠及び精神運動機能への影響（CTD 5.3.4.1.7：P00090試験〔19■■年■■月～■■月〕）

健康成人（21例）を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検3処置3期クロスオーバー試験（海外試験）において、本剤5mg、ジフェンヒドラミン50mg又はプラセボを単回経口投与したときの低気圧下での日中の傾眠及び精神運動機能に対する影響が検討された。Vigilance and Tracking Task（VigTrack）⁷⁾及びMulti-Attribute Task Battery（MAT）の複合課題⁸⁾の各課題の投与1～6時間後までのパフォーマンスの推移について、本剤5mg群ではMATの5つのコミュニケーション能のうち、平均決断時間については投与2時間後及び5時間後にプラセボ群と比較して延長が認められたが、その他は

⁵⁾ 睡眠ポリグラフ検査を用いて、眠気を誘発する状況・環境下において眠気に逆らい、決められた時間に亘って覚醒を維持する能力が評価された。

⁶⁾ 睡眠ポリグラフ検査を用いて、2時間おきに4～5回の仮眠を行い、外界から覚醒に繋がる要因を除いた環境下における睡眠潜時が評価された。

⁷⁾ パイロットの疲労及び眠気の指標。トラッキング能及びビジランス能が評価された。

⁸⁾ トラッキング能、リソースマネジメント能、システムモニタリング能及びコミュニケーション能が評価された。

プラセボ群と比較して明らかな悪化は認められなかった。スタンフォード眠気尺度で測定した主観的な眠気について、ジフェンヒドラミン 50 mg 群では投与後 1~5 時間にスコアの増加が認められたが、本剤 5 mg 群ではプラセボ群と同様の経時推移であった。

以上、海外臨床薬理試験の検討において、日中の眠気増加やインペアード・パフォーマンスを示唆する結果は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態学的薬物相互作用について

申請者は、本剤の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、主要な CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、3A4 及び 2D6) の活性に対する本薬及び 3-OH-DL の影響を検討したところ、本薬 16.7 $\mu\text{mol/L}$ により CYP2C19 及び CYP2D6 活性の阻害が認められた (4.5 項参照) が、日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの本薬の C_{max} (4.21 ng/mL) の 400 倍以上であったことから、本薬及び 3-OH-DL は CYP により代謝される薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、P-gp 活性に対する本薬の IC_{50} は 111 $\mu\text{mol/L}$ であり、臨床使用下における本薬の曝露量 (C_{max} [幾何平均] として 4.21 ng/mL) の 8000 倍以上であったことから、P-gp の基質となる薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性も低いと考える。

さらに、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びグレープフルーツジュース、CYP3A4 及び CYP2D6 の阻害作用を有するシメチジン、CYP2D6 の阻害作用を有するフルオキセチンとの相互作用試験において、血漿中本薬濃度の上昇が認められたが、臨床的に問題となる可能性のある差異は認められなかったと考えることから (表 16)、CYP3A4 及び 2D6 の阻害作用を有する薬剤又は食品との併用に際し、本剤の用量を調整する必要はないと考える。

機構は、相互作用試験において血漿中本薬濃度の上昇が認められていること、臨床試験において、本剤の薬物動態に対する影響が検討された併用薬は限られていることから、他剤との併用時の本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査等において引き続き、情報を収集する必要があると考える。

6.R.2 肝機能及び腎機能障害の影響について

申請者は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の用量調整の必要性について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者を対象とした C98-354 及び P00272 試験における Poor metabolizer を除く被験者の血漿中本薬濃度について、健康成人と比較して、肝機能障害被験者では最大 5.6 倍の曝露量 ($\text{AUC}_{0-\infty}$: 健康成人 61.5 ng·h/mL に対して、重度の肝機能障害被験者 345 ng·h/mL) の上昇が認められた。腎機能障害被験者を対象とした C98-355 及び P03312 試験において、健康成人と比べて、重度の腎機能障害被験者では最大 2.6 倍の曝露量の上昇が認められた。しかしながら、いずれの臨床試験においても、肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者において、有害事象の発現率が上昇する傾向は認められず、臨床的に問題となるような事象の発現も認められなかった。以上より、いずれの重症度の肝機能又は腎機能障害患者においても本剤の用量調整は不要と考える。

機構は、現時点で、肝機能又は腎機能障害患者において本剤の用量調整は不要と考えるが、肝機能障害

被験者及び腎機能障害被験者において曝露量の増加が見られていることから、本剤を投与する場合には慎重に投与すると共に、各試験における検討例数は限られていることから、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での安全性について、製造販売後調査等において引き続き注視する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、通年性アレルギー性鼻炎患者、季節性アレルギー性鼻炎患者及び慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（それぞれ P200 試験〔CTD 5.3.5.1.1〕、P204 試験〔CTD 5.3.5.1.2〕及び P201 試験〔CTD 5.3.5.1.3〕）、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした長期投与試験（P202 試験〔CTD 5.3.5.2.1〕）の成績が提出された。

7.1 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：P200 試験〔2013 年 8 月～2014 年 2 月〕）

12 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標例数 600 例〔各群 200 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、プラセボを 1 日 1 回 1 週間経口投与後（単盲検期）、本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与（二重盲検期）することと設定された。

年齢（12 歳以上 20 歳未満又は 20 歳以上）及び重症度（医師評価による 4 鼻症状合計スコア⁹⁾が 4～7 点又は 8 点以上）を層別因子として、無作為化¹⁰⁾された 608 例（5 mg 群 203 例、10 mg 群 203 例、プラセボ群 202 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン又は治験薬投与後のデータが 1 つ以上ある 606 例¹¹⁾（5 mg 群 202 例、10 mg 群 203 例、プラセボ群 201 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。中止例は、5 mg 群 2.5%（5/203 例）、10 mg 群 1.0%（2/203 例）、プラセボ群 1.5%（3/202 例）に認められ、主な中止理由は治験実施計画書逸脱（5 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）、同意撤回（5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例）等であった。

有効性の主要評価項目である医師評価による投与 2 週後の 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、プラセボ群と 5 mg 群及び 10 mg 群の各対比較において、いずれも統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤 5 mg 及び 10 mg の優越性は検証されなかった。

⁹⁾ 「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」に準じて、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感を各 0～3 点で評価した合計点。

¹⁰⁾ ①単盲検期終了後において、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」に準じて、通年性アレルギー性鼻炎症状の重症度が中等症以上、かつ 4 鼻症状合計スコアが 4 点以上、②ダニ又はハウスダストに対する特異的 IgE 抗体定量検査又は皮膚テストかつ鼻汁好酸球検査又は鼻誘発テストが陽性、を満たす患者が無作為化された。

¹¹⁾ 無作為化された 608 例のうち、選択基準からの逸脱が判明し、治験薬が投与されなかった 2 例が除外された。

表 17 医師評価による投与 2 週後の 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	5 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
ベースライン	7.32±1.78 (202)	7.34±1.90 (203)	7.19±1.85 (201)
投与 2 週後	5.30±2.26 (198)	5.36±2.09 (201)	5.38±2.27 (200)
ベースラインからの変化量	-2.01±2.32 (198)	-1.99±2.21 (201)	-1.82±2.34 (200)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	-0.09 [-0.49, 0.31]	-0.08 [-0.48, 0.32] p=0.707	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と年齢層 (12 歳以上 20 歳未満・20 歳以上) の交互作用、時点と重症度 (医師評価による 4 鼻症状合計スコアが 4~7 点・8 点以上) の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル (Liang and Zeger, 2000)

b) 高用量からの逐次検定手順により、検定の多重性が調整された

有害事象は、5 mg 群 13.4% (27/202 例)、10 mg 群 14.3% (29/203 例)、プラセボ群 10.0% (20/201 例) に認められ、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (5 mg 群 5.4% [11/202 例]、10 mg 群 8.4% [17/203 例]、プラセボ群 4.5% [9/201 例]) 及び咽頭炎 (5 mg 群 1.0% [2/202 例]、10 mg 群 2.0% [4/203 例]、プラセボ群 1.5% [3/201 例]) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、5 mg 群 1 例 (てんかん) に認められ、中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、5 mg 群 0.5% (1/202 例、てんかん)、プラセボ群 1.0% (2/201 例、鼻咽頭炎、蕁麻疹) に認められた。

副作用は、5 mg 群 0%、10 mg 群 3.0% (6/203 例)、プラセボ群 1.0% (2/201 例) に認められた。

7.2 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : P204 試験 [2015 年 1 月 ~4 月])

16 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者¹²⁾ (目標例数 440 例 [各群 220 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、プラセボを 1 日 1 回 1 週間経口投与後 (単盲検期)、本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与 (二重盲検期) することと設定された。

重症度 (無作為化前 3 日間における患者評価による 4 鼻症状合計スコア¹³⁾が 11 点/日未満又は 11 点/日以上) を層別因子として、無作為化¹⁴⁾された 449 例 (5 mg 群 224 例、プラセボ群 225 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン又は投与後のデータを有する 448 例¹⁵⁾ (5 mg 群 223 例、プラセボ群 225 例) が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。中止例は、5 mg 群 1.8% (4/224 例)、プラセボ群 1.8% (4/225 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (5 mg 群、プラセボ群各 2 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である患者評価による投与 2 週間の平均 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、プラセボ群と 5 mg 群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 5 mg の優越性が検証された。

¹²⁾ ①過去 2 年間以上、典型的な季節性アレルギー性鼻炎の症状を有する、②同意取得時の特異的 IgE 抗体定量検査でスギ花粉に対するスコアが 2 以上、③スギ花粉飛散後の来院前の連続する 2 日間の症状が、4 鼻症状合計スコアとして 1 日 7 点以上かつ鼻閉スコアが 1 日 1 点以下、を満たす季節性アレルギー性鼻炎患者。

¹³⁾ 「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」に準じて、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感を各 0~4 点で評価した合計点。

¹⁴⁾ 単盲検期における患者日誌に基づく無作為化前の 3 日間の症状として、①4 鼻症状合計スコアが 1 日 7 点以上、②鼻閉スコアが 1 日 2 点以下、③4 鼻症状のうち、3 日間連続でスコアが 4 点となる鼻症状が 2 症状以上ない、を満たす患者が無作為化された。

¹⁵⁾ 無作為化された 449 例のうち、二重盲検期開始前に同意撤回したため、治験薬が投与されなかった 1 例が除外された。

表 18 患者評価による投与 2 週間の平均 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	5 mg 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.33±1.27 (223)	8.39±1.29 (225)
投与 2 週間 ^{b)}	6.93±1.93 (223)	7.79±1.81 (225)
ベースラインからの変化量	-1.40±1.83 (223)	-0.60±1.69 (225)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)} 、p 値 ^{c)}	-0.83 [-1.14, -0.51] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 二重盲検期開始前 3 日間の平均値

b) 二重盲検期 2 週間の平均値

c) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と重症度 (無作為化前 3 日間における患者評価による 4 鼻症状合計スコアが 11 点/日未満・11 点/日以上) の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル (Liang and Zeger, 2000)

有害事象は、5 mg 群 8.5% (19/223 例)、プラセボ群 5.8% (13/225 例) に認められ、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (5 mg 群 2.2% [5/223 例]、プラセボ群 0.4% [1/225 例]) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、5 mg 群 1 例 (術後創感染) に認められ、中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、5 mg 群 0.9% (2/223 例、鼻咽頭炎、術後創感染)、プラセボ群 0.9% (2/225 例、鼻咽頭炎、頭痛/口内乾燥) に認められた。

副作用は、5 mg 群 5.8% (13/223 例)、プラセボ群 4.0% (9/225 例) に認められた。

7.3 慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : P201 試験 [2013 年 9 月～2014 年 3 月])

12 歳以上の慢性蕁麻疹患者¹⁶⁾ (目標例数 234 例 [各群 78 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与することと設定された。

年齢 (12 歳以上 20 歳未満又は 20 歳以上) 及び重症度 (医師評価による痒みスコア¹⁷⁾及び発斑スコア¹⁸⁾の合計が 4 点又は 5 点以上) を層別因子として、無作為化¹⁹⁾された 239 例 (5 mg 群 80 例、10 mg 群 79 例、プラセボ群 80 例) 全例が、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン又は投与後のデータが 1 つ以上ある 239 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。このうち、無作為化時に治験薬が誤って処方された 1 例を除く 238 例 (5 mg 群 80 例、10 mg 群 79 例、プラセボ群 79 例) が安全性解析対象集団とされた。中止例は、5 mg 群 0%、10 mg 群 1.3% (1/79 例)、プラセボ群 11.3% (9/80 例) に認められ、主な中止理由は有効性欠如 (プラセボ群 6 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である医師評価による投与 2 週後の痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量は表 19 のとおりであり、プラセボ群と 5 mg 群及び 10 mg 群の各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 5 mg 及び 10 mg の優越性が検証された。

¹⁶⁾ 原因不明のまま、1 カ月以上発斑 (紅斑及び膨疹) を繰り返す慢性蕁麻疹患者。

¹⁷⁾ 「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009 年版」に準じて、日中及び夜間の症状を各 0～4 点で評価し、日中又は夜間のいずれかが高い方のスコア。

¹⁸⁾ 紅斑 (赤み)、膨疹 (盛り上がり) 及び総合について、各 0～3 点で評価したときの総合スコア (臨牀. 2002; 56: 692-7)。

¹⁹⁾ ①日中及び夜間の痒みの症状スコアのうち、いずれかが 2 点以上、②紅斑又は膨疹スコアのいずれかが 2 点以上かつ総合スコアが 2 点以上、を満たす患者が無作為化された。

表 19 痒みスコア及び発斑スコアの合計のベースラインからの変化量 (FAS)

	5 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
ベースライン	4.98±1.02 (80)	5.06±0.91 (79)	4.91±0.75 (80)
投与 2 週後	1.79±1.52 (80)	1.85±1.58 (78)	2.81±1.83 (72)
ベースラインからの変化量	-3.19±1.68 (80)	-3.21±1.72 (78)	-2.07±1.83 (72)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	-1.17 [-1.69, -0.65] p<0.001	-1.13 [-1.66, -0.61] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と年齢層 (12 歳以上 20 歳未満・20 歳以上) の交互作用、時点と重症度 (医師評価による痒みスコア及び発斑スコアの合計が 4 点・5 点以上) の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル (Liang and Zeger, 2000)

b) 高用量からの逐次検定手順により、検定の多重性が調整された

有害事象は、5 mg 群 30.0% (24/80 例)、10 mg 群 22.8% (18/79 例)、プラセボ群 20.3% (16/79 例) に認められ、本剤群のいずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (5 mg 群 10.0% [8/80 例]、10 mg 群 3.8% [3/79 例]、プラセボ群 2.5% [2/79 例])、傾眠 (5 mg 群 3.8% [3/80 例]、10 mg 群 6.3% [5/79 例]、プラセボ群 3.8% [3/79 例])、口渇 (5 mg 群 1.3% [1/80 例]、10 mg 群 2.5% [2/79 例]、プラセボ群 1.3% [1/79 例]) 及び頭痛 (5 mg 群 0%、10 mg 群 2.5% [2/79 例]、プラセボ群 1.3% [1/79 例]) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.5% (2/79 例、接触性皮膚炎、季節性アレルギー) に認められた。

副作用は、5 mg 群 8.8% (7/80 例)、10 mg 群 13.9% (11/79 例)、プラセボ群 2.5% (2/79 例) に認められた。

7.4 湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 : P202 試験 [2013 年 8 月～2014 年 3 月])

12 歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者²⁰⁾ (目標例数 90 例 [湿疹・皮膚炎群 60 例、皮膚そう痒症群 30 例]) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 1 回夕に 8 週間以上 (最長 12 週間) 経口投与することと設定された。なお、投与 4、6 又は 8 週後の来院時に増量基準²¹⁾に合致した場合には、本剤 10 mg 1 日 1 回への増量が可能と設定された。

総投与症例 94 例 (湿疹・皮膚炎群 65 例、皮膚そう痒症群 29 例) 全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。中止例は湿疹・皮膚炎群 10.8% (7/65 例)、皮膚そう痒症群 13.8% (4/29 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (湿疹・皮膚炎群 4 例、皮膚そう痒症群 2 例)、有効性欠如 (湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群各 2 例) 等であった。総投与症例 94 例中 66 例 (湿疹・皮膚炎群 47 例、皮膚そう痒症群 19 例) が、投与 4 週目以降に本剤 10 mg 1 日 1 回へ増量された。

有害事象は、湿疹・皮膚炎群 53.8% (35/65 例)、皮膚そう痒症群 48.3% (14/29 例) に認められ、いずれかの疾患群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は表 20 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、湿疹・皮膚炎群 1 例 (皮膚の新生物) に認められ、中止に至ったが、本剤との因

²⁰⁾ 湿疹・皮膚炎 (急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、神経皮膚炎等の湿疹・皮膚炎群のうち、そう痒の観察に適切な患者) 又は皮膚そう痒症 (全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症) 患者で、無作為化時に、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009 年版」に準じて、日中及び夜間の症状の痒みスコアの合計が 2 点以上の患者。

²¹⁾ 痒みの程度 (VAS [100 mm]) のベースラインからの変化量が 50%未満であった場合、又は痒みスコア (日中及び夜間の症状の合計) のベースラインからの変化量が 1 以下の改善であった場合。

果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は湿疹・皮膚炎群 6.2% (4/65 例、皮膚の新生物、ダニ皮膚炎、胃腸炎、頭痛)、皮膚そう痒症群 6.9% (2/29 例、皮脂欠乏性湿疹、背部痛) に認められた。

副作用は、湿疹・皮膚炎群 10.8% (7/65 例)、皮膚そう痒症群 3.4% (1/29 例) に認められた。

表 20 いずれかの疾患群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	湿疹・皮膚炎群 (65 例)	皮膚そう痒症群 (29 例)	全体 (94 例)
鼻咽頭炎	13 (20.0)	4 (13.8)	17 (18.1)
傾眠	4 (6.2)	0	4 (4.3)
胃腸炎	2 (3.1)	1 (3.4)	3 (3.2)
口腔ヘルペス	2 (3.1)	1 (3.4)	3 (3.2)
背部痛	2 (3.1)	1 (3.4)	3 (3.2)
扁桃炎	2 (3.1)	0	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	2 (3.1)	0	2 (2.1)
頭痛	2 (3.1)	0	2 (2.1)
接触性皮膚炎	2 (3.1)	0	2 (2.1)
脂漏性皮膚炎	0	2 (6.9)	2 (2.1)

例数 (%)

有効性の主要評価項目である医師評価による投与 2 週後の痒みスコア (日中及び夜間の症状の合計) のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであった。また、全体集団の投与 1、4、8 及び 12 週後のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 [例数]) は、それぞれ -1.53 ± 1.53 (94 例)、 -2.09 ± 1.64 (91 例)、 -2.49 ± 1.68 (86 例) 及び -2.83 ± 1.52 (83 例) であった。

表 21 痒みスコアの合計のベースラインからの変化量 (FAS)

	湿疹・皮膚炎群	皮膚そう痒症群	全体
ベースライン	4.75 ± 1.10 (65)	5.10 ± 1.47 (29)	4.86 ± 1.23 (94)
投与 2 週後	3.06 ± 1.33 (63)	2.93 ± 1.69 (29)	3.02 ± 1.44 (92)
変化量	-1.67 ± 1.32 (63)	-2.17 ± 1.91 (29)	-1.83 ± 1.54 (92)
変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.63 [-2.01, -1.25]	-2.17 [-2.74, -1.61]	-1.99 [-2.39, -1.59]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 疾患群、時点、時点と疾患群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた経時測定データ解析モデル

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 アレルギー性鼻炎に対する有効性

申請者は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) において、プラセボに対する本剤の優越性が検証されなかった要因について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) において、有効性の主要評価項目とされた投与 2 週後における 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインの 4 鼻症状合計スコア別の部分集団解析を実施した結果、表 22 のとおり、比較的、軽度であるベースラインの 4 鼻症状合計スコアが 4 点以上 7 点以下の部分集団では、5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群におけるベースラインからの変化量は同程度であった。一方、ベースラインの 4 鼻症状合計スコアが 8 点以上の部分集団では、5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との差はそれぞれ -0.29 及び -0.33 であり、本剤群の有効性が示唆された。

表 22 投与 2 週後における 4 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量 (P200 試験、FAS)

ベースラインの 4 鼻症状合計スコア	投与群	例数	ベースライン	投与 2 週後	変化量	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}
4 点以上 7 点以下	5 mg 群	119	6.09±0.87	4.68±2.02	-1.43±2.05	0.04 [-0.45, 0.53]
	10 mg 群	117	5.97±0.89	4.70±1.76	-1.27±1.97	0.10 [-0.39, 0.59]
	プラセボ群	121	5.94±0.92	4.60±1.95	-1.34±2.08	-
8 点以上	5 mg 群	83	9.07±1.17	6.23±2.28	-2.86±2.44	-0.29 [-0.98, 0.41]
	10 mg 群	86	9.21±1.15	6.26±2.16	-2.95±2.17	-0.33 [-1.02, 0.35]
	プラセボ群	80	9.09±1.14	6.56±2.23	-2.54±2.53	-

平均値±標準偏差

a) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と年齢層 (12 歳以上 20 歳未満・20 歳以上) の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル

上記の解析結果より、国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) において、プラセボに対する本剤の優越性が検証されなかった要因の一つとして、通年性アレルギー性鼻炎患者では、日常的に鼻症状が現れていることから、鼻症状が比較的軽症の患者では症状の変化を精度良く捉えられなかった可能性が考えられた。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (P204 試験) の試験計画では主に以下の変更を行った。

- 季節性アレルギー性鼻炎患者では、花粉が飛散していない時期ではほぼ無症状と考えられ、花粉曝露時の症状の変化を精度良く捉えることが可能であること、また、過去数年間の東京のデータから、スギ花粉の飛散は花粉飛散開始日以降 2~3 カ月間継続し、花粉飛散期間中は持続してアレルゲンに曝露されるため、試験期間を通じて一定の鼻症状を伴った患者を対象に評価を行うことが可能と考え、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。
- 国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) では、治験薬投与開始前の鼻症状スコアが合計 4 点以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として試験を計画・実施したが、より症状の強い患者を対象とすることで、症状の変化を精度良く捉えられる可能性があると考え、国内第Ⅲ相試験 (P204 試験) では、無作為化前の連続 3 日間において、合計スコアが 1 日 7 点以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。
- 主要評価項目である 4 鼻症状合計スコアについて、国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) では患者日誌を参考に来院日毎に治験責任 (分担) 医師が評価を行ったが、国内第Ⅲ相試験 (P204 試験) では、海外臨床試験及び類薬の臨床試験を参考に、より精度良く、一貫した評価が可能となるよう、患者日誌のみに基づき毎日の鼻症状を評価した。患者には、アレルギー性鼻炎症状の臨床経過や服薬状況の評価するために患者日誌が重要であることを十分に説明し、正確に記載するよう記載方法の指導を徹底した。また、治験責任医師等が、就寝前に患者日誌を記載していることを電子メール等で確認する等、鼻アレルギー日誌の書き忘れの防止策を実施した。

なお、慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (P201 試験) において、傾眠の発現率はそれぞれ 3.8% (3/80 例) 及び 6.3% (5/79 例) であり、用量依存的な増加傾向が認められたこと、海外承認用法・用量は本剤 5 mg 1 日 1 回であることを踏まえて、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (P204 試験) における本剤の投与群として 5 mg 群のみを設定することとした。

機構は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (P200 試験) においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されなかったことから、通年性アレルギー性鼻炎患者における本剤 5 mg の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした海外臨床試験（P00218、P00219 及び P02772 試験）における主要評価項目である投与 1～29 日後における AM/PM NOW の症状合計スコア（鼻閉を除く）のベースラインからの変化量（P00218 及び P00219 試験）又は投与 1～29 日後における AM/PM PRIOR の症状合計スコア（鼻閉を含む）²²⁾のベースライン²³⁾からの変化量（P02772 試験）は、表 23 のとおりであり、P00218 試験及び P02772 試験においてプラセボに対する本剤 5 mg の優越性が検証されている。P00219 試験においては、プラセボに対する本剤 5 mg の優越性が検証されなかったが、プラセボ群における症状合計スコアのベースライン値が、本剤群と比較して、誤差的ばらつきにより大きくなったために、プラセボ群におけるベースラインからの変化量が過大になった可能性が、その要因として考えられた。

表 23 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床試験成績

投与群	例数	ベースラインにおける AM/PM NOW 又は AM/PM PRIOR	投与 1～29 日後における AM/PM NOW 又は AM/PM PRIOR	変化量 ^{a)}	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a)}
P00218 試験					
5 mg 群	337	10.77±3.40	6.87±3.77	-3.73	-0.78 [-1.32, -0.24] p=0.005
プラセボ群	337	10.74±3.28	7.61±3.86	-2.95	
P00219 試験					
5 mg 群	346	10.38±3.09	7.07±3.79	-3.32	0.17 [-0.32, 0.67] P=0.493
プラセボ群	349	11.13±3.38	7.65±3.90	-3.49	
P02772 試験					
5 mg 群	587	14.61±3.02	10.65±4.18	-3.90	-0.70 [-1.11, -0.28] p=0.001
プラセボ群	583	14.47±2.88	11.19±3.89	-3.20	

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量を結果変数、投与群及び実施医療機関を説明変数とした分散分析モデル

また、本薬はロラタジンの活性代謝物²⁴⁾であり、ロラタジン投与後は速やかに本薬に代謝される。ロラタジン 10 mg 投与時と本剤 5 mg 投与時の本薬の AUC は同程度であり（6.2 項参照）、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたロラタジンの国内第Ⅲ相試験では、有効性の主要評価項目である投与 1 週間後における 5 鼻症状（4 鼻症状及び後鼻漏）スコアにおいて、プラセボに対するロラタジン 10 mg の優越性が検証されている（ベースラインスコアを共変量とした Parametric ANCOVA $p<0.0001$ ；平成 14 年 4 月 10 日付けクラリチン錠 10 mg 審査報告書参照）。

以上の臨床試験成績、及び国内第Ⅲ相試験（P200 試験）でプラセボに対する本剤の優越性が検証されなかった要因の一つとして、通年性アレルギー性鼻炎患者では日常的に鼻症状が現れており、特に鼻症状が比較的軽症の患者では症状の変化を精度良く捉えられなかった可能性があることも踏まえると、国内第Ⅲ相試験（P200 試験）の成績を以って、通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性を否定するものではないと考える。

²²⁾ 被験者が記入する患者日誌に基づき、1 日 2 回（AM 及び PM）0～3 点で評価された各症状スコア（鼻症状スコア〔鼻汁、鼻閉、後鼻漏、鼻内そう痒感、くしゃみ発作〕、非鼻症状スコア〔眼そう痒/灼熱感、流涙、耳・口蓋のそう痒感〕）について、AM/PM NOW は記入時点の AM 合計スコア及び PM 合計スコアの平均値、AM/PM PRIOR は記入前 12 時間の AM 合計スコア及び PM 合計スコアの平均値と定義された。

²³⁾ ベースライン値は、P00218 試験及び P00219 試験では、投与 1 日目の直前 3 日間における AM/PM NOW 及び投与 1 日目における AM NOW の症状合計スコア（鼻閉を除く）の平均値、P02772 試験では、投与 1 日目の直前 3 日間における AM/PM PRIOR 及び投与 1 日目における AM PRIOR の症状合計スコアの平均値と定義された。

²⁴⁾ 本薬の抗ヒスタミン作用はロラタジンより 7.9 倍強かったこと、ロラタジンをヒトに投与した場合には、速やかに本薬に代謝され、AUC はロラタジンの 5.26 倍であることから、ヒトにロラタジンを経口投与した際の臨床効果には主に本薬が寄与していると説明されている（平成 14 年 4 月 10 日付けクラリチン錠 10 mg 審査報告書参照）。

機構は、以下のように考える。

①季節性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（P204 試験）において、プラセボに対する本剤 5 mg の優越性が検証されていること、②季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に大きな違いはなく、抗ヒスタミン薬については季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎のいずれに対しても治療薬として使用されていること（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）、③通年性アレルギー性鼻炎を対象とした海外臨床試験では 3 試験のうち 2 試験で本剤 5 mg のプラセボに対する優越性が検証されていること、④本薬 5 mg 投与時のデスロラタジンの曝露量はロラタジンの承認用量である 10 mg 投与時と同程度であり、日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者においてロラタジン 10 mg のプラセボに対する優越性が示されていることを踏まえると、アレルギー性鼻炎患者に対する本剤 5 mg 投与の有効性は示されているとの評価は可能と考える。

7.R.1.2 蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性

申請者は、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性について、以下のように説明している。

慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P201 試験）において、主要評価項目である医師評価による投与 2 週後の痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤 5 mg 及び 10 mg の優越性が検証されている。また、副次評価項目である医師評価による各痒みスコア及び各発斑スコアのベースラインからの変化量、医師評価による全般改善度の改善率、患者評価による各痒みスコア、各発斑スコア及び痒みの程度（VAS スコア）のベースラインからの変化量等についても、本剤 5 mg 及び 10 mg がプラセボを上回る傾向が認められた。

また、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内長期投与試験（P202 試験）において、医師による痒みスコアの合計の経時推移は、表 24 のとおりであり、いずれの疾患群でも改善傾向が認められ、副次評価項目及び探索的評価項目である医師評価による各痒みスコアのベースラインからの変化量、全般改善度の改善率、患者評価による痒みの程度（VAS スコア）、各痒みスコアのベースラインからの変化量、DLQI 等についても改善傾向が認められた。

以上より、本剤の蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は期待できると考える。

表 24 P202 試験における痒みスコアの合計の経時推移（FAS）

	湿疹・皮膚炎群	皮膚そう痒症群	全体
ベースライン	4.75±1.10 (65)	5.10±1.47 (29)	4.86±1.23 (94)
投与 3 日後	3.92±1.15 (65)	3.52±1.64 (29)	3.80±1.32 (94)
投与 1 週後	3.46±1.30 (65)	3.03±1.64 (29)	3.33±1.42 (94)
投与 2 週後	3.06±1.33 (63)	2.93±1.69 (29)	3.02±1.44 (92)
投与 4 週後	2.81±1.62 (63)	2.61±1.59 (28)	2.75±1.61 (91)
投与 8 週後	2.52±1.50 (61)	1.88±1.33 (25)	2.34±1.48 (86)
投与 12 週後	2.16±1.35 (58)	1.56±1.29 (25)	1.98±1.35 (83)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P201 試験）において、プラセボに対する本剤 5 mg 及び本剤 10 mg の優越性が検証されたこと、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内長期投与試験（P202 試験）においていずれの疾患群においても投与 12 週後まで痒みスコアの改善する傾向が認められたこと等を踏まえると、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、アレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P200、P204 及び P201 試験）のデータを併合した安全性の成績（国内 3 試験併合データ）及びアレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹又はアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 29 試験を併合した安全性の成績（海外 29 試験併合データ）に基づき、以下のように説明している。国内 3 試験併合データにおける 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群の平均投与期間（範囲）は、それぞれ 13.8 日（3～17 日）、13.8 日（4～18 日）及び 13.7 日（1～17 日）であり、海外 29 試験併合データにおける投与期間は、本剤が投与された被験者の 90%以上で約 2 週間であった。

国内 3 試験併合データ及び海外 29 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。国内外臨床試験において、死亡は認められなかった。国内 3 試験併合データにおいて認められた重篤な有害事象はてんかん及び術後創感染各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。海外 29 試験併合データの本剤群における重篤な有害事象について、2 例以上に認められた事象は認められず、5 mg 群で激越/不安/うつ病/自殺念慮/疲労が発現し、治験薬の投与を中止した 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 25 本剤投与時の安全性の概要（国内 3 試験併合データ、海外 29 試験併合データ）

	国内 3 試験併合データ			海外 29 試験併合データ		
	5 mg 群 (505 例)	10 mg 群 (282 例)	プラセボ群 (505 例)	5 mg 群 (7355 例)	10 mg 群 (172 例)	プラセボ群 (6201 例)
全有害事象	70 (13.9)	47 (16.7)	49 (9.7)	2487 (33.8)	76 (44.2)	1952 (31.5)
重篤な有害事象	2 (0.4)	0	0	20 (0.3)	0	14 (0.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	3 (0.6)	0	6 (1.2)	161 (2.2)	5 (2.9)	128 (2.1)
副作用	20 (4.0)	17 (6.0)	13 (2.6)	922 (12.5)	32 (18.6)	626 (10.1)

例数 (%)

国内 3 試験併合データ及び海外 29 試験併合データにおいて、いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、表 26 及び表 27 のとおりであり、最も発現率の高かった有害事象は、国内 3 試験併合データでは鼻咽頭炎、海外 29 試験併合データでは頭痛であり、認められた主な有害事象について、本剤 5 mg 群とプラセボ群間で明らかな差異は認められなかった。

表 26 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象（国内 3 試験併合データ）

	5 mg 群 (505 例)	10 mg 群 (282 例)	プラセボ群 (505 例)
鼻咽頭炎	24 (4.8)	20 (7.1)	12 (2.4)
傾眠	6 (1.2)	8 (2.8)	5 (1.0)

例数 (%)

表 27 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象（海外 29 試験併合データ）

	5 mg 群 (7355 例)	10 mg 群 (172 例)	プラセボ群 (6201 例)
頭痛	589 (8.0)	25 (14.5)	523 (8.4)
傾眠	178 (2.4)	9 (5.2)	102 (1.6)
口腔咽頭痛	152 (2.1)	2 (1.2)	108 (1.7)
口内乾燥	151 (2.1)	4 (2.3)	88 (1.4)
疲労	133 (1.8)	5 (2.9)	73 (1.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	109 (1.5)	5 (2.9)	99 (1.6)
背部痛	74 (1.0)	5 (2.9)	51 (0.8)
咳嗽	72 (1.0)	4 (2.3)	69 (1.1)
鼻出血	72 (1.0)	4 (2.3)	53 (0.9)
頸部痛	20 (0.3)	4 (2.3)	21 (0.3)
緊張性頭痛	20 (0.3)	4 (2.3)	29 (0.5)

例数 (%)

長期投与時の安全性について、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内長期投与試験（P202 試験）及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした海外プラセボ対照試験（P04684 試験）において認められた主な有害事象は表 20 及び表 28 のとおりであった。これらの試験において認められた主な事象は、国内 3 試験併合データ及び海外 29 試験併合データと同様であった。

表 28 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象（P04684 試験）

	5 mg 群 (360 例)	プラセボ群 (356 例)
全有害事象	146 (40.6)	123 (34.6)
鼻咽頭炎	38 (10.6)	17 (4.8)
頭痛	25 (6.9)	37 (10.4)
疲労	13 (3.6)	11 (3.1)
咽喉頭疼痛	12 (3.3)	9 (2.5)
咳嗽	10 (2.8)	5 (1.4)
傾眠	8 (2.2)	1 (0.3)

例数 (%)

さらに、臨床試験における本剤の安全性に関して、ロラタジンを含む抗ヒスタミン薬の安全性プロファイル等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.2.1 精神・神経系有害事象

国内 3 試験併合データ及び海外 29 試験併合データにおいて認められた神経系障害（SOC）の発現率は表 29 のとおりであり、国内外臨床試験において傾眠の発現率は、本剤 5 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象は、国内 3 試験併合データにおいて、本剤 5 mg 1 例（てんかん）に認められ、中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。海外 29 試験併合データでは、本剤投与例において重篤な有害事象は認められなかった。海外の製造販売後の自発報告（2014 年 1 月 31 日カットオフ、当該期間における本剤の累積出荷単位数は 202.6 億錠であり、推定曝露期間は 3,349 万人・年）において、痙攣 47 例（10 万人・年当たり 0.140）、てんかん 22 例（10 万人・年当たり 0.066）が認められている。

精神障害（SOC）の発現は、国内 3 試験併合データでは認められず、海外 29 試験併合データでは、5 mg 群 1.3%（99/7355 例）、10 mg 群 1.2%（2/172 例）、プラセボ群 0.9%（58/6201 例）に認められた。主な事象は、不眠症、神経過敏等であり、本剤群とプラセボ群の発現率は同程度であった。

また、本剤単回投与時の精神運動機能に対する影響（C98-551 試験、C98-335 試験、C98-606 試験）、

路上での自動車運転に対する影響 (I98-552 試験) 及び模擬客室与圧下での操縦能力に対する影響 (P00090 試験) を検討することを目的とした海外臨床薬理試験において、日中の眠気増加やインペアード・パフォーマンスを示唆する結果は認められなかった (6.2.4 項参照)。

以上より、精神・神経系有害事象について、本剤群の発現率は概ねプラセボ群と同程度であり、多くの事象は軽度であることから、臨床上問題となるリスクは示されていないと考える。なお、海外製造販売後の安全性情報において、精神運動亢進²⁵⁾、痙攣発作、てんかんの報告があり、これらの事象をはじめとする精神・神経系有害事象について引き続き注意深くモニタリングする予定である。

²⁵⁾ WHO の Global Individual Case Safety Report database (VigiBase) において、2015 年 3 月時点で攻撃的反応 (WHO 副作用用語集の基本語) 17 例が記載され、デスロラタジンの脳内への移行や臨床的に重要な中枢神経へのその他の影響の可能性を否定できないとされている。

表 29 国内外臨床試験における精神・神経系有害事象の発現状況

国内 3 試験併合データ	5 mg 群 (505 例)	10 mg 群 (282 例)	プラセボ群 (505 例)
神経系障害	9 (1.8)	10 (3.5)	8 (1.6)
傾眠	6 (1.2)	8 (2.8)	5 (1.0)
頭痛	0	2 (0.7)	3 (0.6)
てんかん	1 (0.2)	0	0
浮動性めまい	1 (0.2)	0	0
頸腕症候群	1 (0.2)	0	0
国内長期投与試験 (P202 試験)	湿疹・皮膚炎群 (65 例)	皮膚そう痒症群 (29 例)	合計 (94 例)
神経系障害	5 (7.7)	0	5 (5.3)
傾眠	4 (6.2)	0	4 (4.3)
頭痛	2 (3.1)	0	2 (2.1)
海外 29 試験併合データ ^{a)}	5 mg 群 (7355 例)	10 mg 群 (172 例)	プラセボ群 (6201 例)
神経系障害	967 (13.1)	42 (24.4)	796 (12.8)
頭痛	589 (8.0)	25 (14.5)	523 (8.4)
傾眠	178 (2.4)	9 (5.2)	102 (1.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	109 (1.5)	5 (2.9)	99 (1.6)
浮動性めまい	85 (1.2)	2 (1.2)	59 (1.0)
片頭痛	23 (0.3)	1 (0.6)	25 (0.4)
緊張性頭痛	20 (0.3)	4 (2.3)	29 (0.5)
嗜眠	16 (0.2)	1 (0.6)	5 (<0.1)
振戦	9 (0.1)	0	7 (0.1)
味覚異常	5 (<0.1)	0	2 (<0.1)
外傷後頭痛	5 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神運動亢進	4 (<0.1)	0	4 (<0.1)
錯感覚	4 (<0.1)	0	3 (<0.1)
睡眠の質低下	3 (<0.1)	0	4 (<0.1)
注意力障害	3 (<0.1)	1 (0.6)	2 (<0.1)
鎮静	2 (<0.1)	0	5 (<0.1)
平衡障害	2 (<0.1)	0	0
過眠症	2 (<0.1)	0	0
坐骨神経痛	1 (<0.1)	0	4 (<0.1)
感覚鈍麻	1 (<0.1)	0	3 (<0.1)
失神	1 (<0.1)	0	3 (<0.1)
精神障害	99 (1.3)	2 (1.2)	58 (0.9)
不眠症	52 (0.7)	2 (1.2)	30 (0.5)
神経過敏	18 (0.2)	0	6 (0.1)
不安	9 (0.1)	0	7 (0.1)
うつ病	8 (0.1)	0	2 (<0.1)
落ち着きのなさ	3 (<0.1)	0	6 (0.1)
激越	3 (<0.1)	0	1 (<0.1)
初期不眠症	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
睡眠障害	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感情不安定	2 (<0.1)	0	0
ストレス	2 (<0.1)	0	0

例数 (%)

a) いずれかの投与群で 2 例以上の発現が認められた事象

7.R.2.2 肝機能障害

国内 3 試験併合データでは、肝胆道系障害 (SOC) の有害事象は、10 mg 群で軽度の肝機能異常 0.7% (2 例) が認められた。肝機能関連の臨床検査 (SOC) の有害事象は、5 mg 群 0.2% (1/505 例)、10 mg 群 0.7% (2/282 例)、プラセボ群 0.2% (1/505 例) に認められた。ALT、AST、総ビリルビン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ及び ALP について、評価時点で臨床的に意味のある臨床検査値異常 (正常値上限の 2.6 倍以上の増加) が認められた患者の割合は、5 mg 群で 0%、0%、0%、0.4%及び 0.6%、10 mg 群で 0%、0%、0%、2.8%及び 1.8%、プラセボ群で 0.2%、0%、0%、0.4%及び 1.0%であり、本剤 5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

海外 29 試験併合データでは、肝胆道系障害 (SOC) の有害事象は、5 mg 群で胆嚢炎 1 例 (0.1%未満)

が認められた。肝機能関連の臨床検査 (SOC) の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又は異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又は異常が 5 mg 群 0.2%、プラセボ群 0.1%に認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ以外の有害事象 (総ビリルビン増加、肝酵素増加、肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ増加及びアルカリホスファターゼ増加) については、本剤 5 mg 群における発現率はいずれも 0.1%未満であり、プラセボ群と同程度であった。ALT、AST、総ビリルビン及び ALP について、評価時点で臨床的に意味のある臨床検査値異常 (正常値上限の 2.6 倍以上の増加) が認められた患者の割合は、5 mg 群で 0.4%、0.2%、0%及び 0.02%、プラセボ群で 0.4%、0.2%、0.1%及び 0.02%であり、本剤 5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

以上より、肝機能障害の発現傾向及び臨床検査値の変動は、5 mg 群とプラセボ群で同程度であり、国内外臨床試験において重篤な肝機能異常は認められず、多くの事象は軽度であったことから、臨床上問題となるリスクは示されていないと考える。

7.R.2.3 QT 延長を含む心血管系有害事象

国内外臨床試験で認められた心血管系有害事象の発現率は、表 30 のとおりであった。

国内 3 試験併合データでは心臓障害 (SOC) 又は血管障害 (SOC) に分類される有害事象は認められず、トルサード ド ポアント / QT 延長に関連する有害事象も認められなかった。

海外 29 試験併合データにおいて認められた心臓障害 (SOC) 又は血管障害 (SOC) のうち、重篤な有害事象は 5 mg 群 1 例 (うっ血性心不全) で認められ、治験薬との因果関係は否定された。トルサード ド ポアント / QT 延長に関連する有害事象のうち、心電図 QT 延長が 5 mg 群 0.01% (1/7355 例)、プラセボ群 0.03% (2/6201 例) に認められたが、いずれも中止には至らなかった。

また、18~50 歳の健康被験者²⁶⁾に本剤 45 mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの心電図に及ぼす影響を検討することを目的とした海外臨床薬理試験 (C98-357 試験) において、臨床的に意味のある心電図の変動は認められなかった (6.2.4 項参照)。

²⁶⁾ BMI が 19~27kg/m² で、心電図 QTc 間隔<420sec の者。

表 30 国内外臨床試験における心血管系有害事象の発現状況

国内長期投与試験 (P202 試験)	湿疹・皮膚炎群 (65 例)	皮膚そう痒症群 (29 例)	合計 (94 例)
高血圧	0	1 (3.4)	1 (1.1)
海外 29 試験併合データ	5 mg 群 (7355 例)	10 mg 群 (172 例)	プラセボ群 (6201 例)
心臓障害	20 (0.3)	0 (0.0)	17 (0.3)
動悸	12 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.1)
上室性頻脈	3 (<0.1)	0 (0.0)	4 (<0.1)
脚ブロック	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
左脚ブロック	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
うっ血性心不全	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
心筋梗塞	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
上室性期外収縮	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
心室性期外収縮	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血管障害	20 (0.3)	2 (1.2)	16 (0.3)
高血圧	12 (0.2)	2 (1.2)	6 (0.1)
潮紅	4 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)
ほてり	2 (<0.1)	0 (0.0)	4 (<0.1)
虚血	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
不安定高血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)	0
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

例数 (%)

海外において製造販売後に自発報告された主な心血管系有害事象は、動悸（275 例、重篤 21 例）、頻脈（238 例、重篤 41 例）であった。上室性頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室性頻脈）が認められた患者では、本剤投与と症状発現の間に時間的関連性があり、本剤の投与中止に伴い回復性が認められたため、本剤との因果関係は否定できないと考えられた。また、トルサード ド ポアント/QT 間隔延長に関連する自発報告 13 例については、本剤との因果関係を評価するための情報が不足していること、報告例数が限られていることを踏まえると、現時点で添付文書等における注意喚起の必要性を判断することは困難と考えた。

以上の検討結果より、本剤 5 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性は良好と考えるが、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において副作用と判断された事象については本邦の添付文書においても注意喚起を行うと共に、製造販売後も引き続き注意深くモニタリングを行う予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び 7.R.2.1～3 における検討を踏まえると、ロラタジンや既承認の抗ヒスタミン薬と比較して、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されていないものの、本剤はロラタジンの活性代謝物であり、ロラタジン投与後は速やかに本薬に代謝されること、ロラタジンにおいて発現が認められている事象は本剤の臨床試験等においても認められていることを踏まえると、本剤においてもロラタジンと同様のリスクが懸念されることから、本剤の添付文書においてもロラタジンと同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、国内臨床試験における評価例数は限られていることから、製造販売後調査において、引き続き本剤の安全性について検討する必要があると考える。

7.R.2.4 年齢別の安全性

申請者は、12 歳以上の小児及び高齢者における安全性について、以下のように説明している。

国内 3 試験併合データにおける年齢別の安全性の概要は表 31 のとおりであった。いずれかの投与群で 2%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、発熱及び急性副鼻腔炎であった。また、海外 29 試験併合データにおける年齢別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。18～64 歳の患者と比較して、65 歳以上の高齢者において有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、小児（12～17 歳）及び高齢者で重篤な有害事象等の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。小児及び高齢者の評価例数は限られているため厳密な比較は困難であるものの、安全性プロファイルも概ね同様であった。

表 31 年齢別の安全性の概要（国内 3 試験併合データ）

	5 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
12～17 歳	34 例	31 例	28 例
有害事象	7 (20.6)	5 (16.1)	2 (7.1)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0
副作用	0	0	0
18～64 歳	459 例	241 例	471 例
有害事象	57 (12.4)	39 (16.2)	46 (9.8)
重篤な有害事象	2 (0.4)	0	0
中止に至った有害事象	3 (0.7)	0	6 (1.3)
副作用	17 (3.8)	15 (6.4)	13 (2.8)
65 歳以上	12 例	10 例	6 例
有害事象	6 (50.0)	3 (30.0)	1 (16.7)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0
副作用	3 (25.0)	2 (20.0)	0

例数 (%)

表 32 年齢別の有害事象の発現状況（海外 29 試験併合データ）

	5 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
12～17 歳	1017 例	28 例	864 例
有害事象	289 (28.4)	4 (14.3)	225 (26.0)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	13 (1.3)	0	11 (1.3)
副作用	74 (7.3)	1 (3.6)	57 (6.6)
18～64 歳	6205 例	142 例	5218 例
有害事象	2147 (34.6)	71 (50.0)	1697 (32.5)
重篤な有害事象	19 (0.3)	0	14 (0.3)
中止に至った有害事象	140 (2.3)	5 (3.5)	109 (2.1)
副作用	824 (13.3)	30 (21.1)	551 (10.6)
65 歳以上	132 例	2 例	118 例
有害事象	51 (38.6)	1 (50.0)	30 (25.4)
重篤な有害事象	1 (0.8)	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.8)	0	5 (4.2)
副作用	24 (18.2)	1 (50.0)	18 (15.3)

例数 (%)

12～17 歳の小児における薬物動態は成人と同様であり、また、65～70 歳の外国人健康高齢者に本剤 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC は、非高齢者と比較して約 20%高値であり、 $t_{1/2}$ の延長及び CL/F の低下が認められたものの、安全性に特段の問題は認められなかった（6.2 項参照）。

以上より、12 歳以上の小児及び高齢者を含め本剤 5 mg 1 日 1 回投与の安全性に特段の問題はないと考えるが、高齢者は一般に生理機能が低下していることから、注意して投与する旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、国内臨床試験において、12歳以上の小児及び高齢者において安全性リスクが高まる可能性は示唆されていないものの、投与例数は限られていること、若齢者と比較して高齢者において曝露量の増加及びクリアランスの低下が認められており、一般に若齢者よりも高齢者で多いと想定される肝機能又は腎機能障害を有する患者では健康被験者と比較して曝露量の上昇が認められていることから、高齢者を慎重投与に設定すると共に、12歳以上の小児及び高齢者の安全性について、製造販売後調査等においてさらに情報を収集する必要があると考える。

7.R.3 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、申請のとおり、「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」と設定することは可能と判断した。

7.R.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討、並びに本薬はロラタジンの活性代謝物であり、ロラタジン 10 mg 投与時と本剤 5 mg 投与時の本薬の AUC は同程度であること（6.2 項参照）も踏まえ、成人に対する本剤の用法・用量を申請のとおり、本剤 5 mg 1 日 1 回と設定することは可能と考える。

また、①16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P204 試験）、12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P202 試験）において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、海外においても12歳以上のアレルギー性鼻炎患者を対象にした臨床試験において本剤の有効性が示されていること、②海外臨床試験（P01228 試験）において、12～17歳と成人で本剤投与時の本薬の体内動態に大きな違いはないこと（6.2 項参照）、③ロラタジン 10 mg 投与時の本薬の体内動態についても、7～15歳の小児では成人と同程度の曝露が得られ、3～15歳の季節性アレルギー性鼻炎患者においてフマル酸ケトチフェンに対するロラタジン 10 mg の非劣性が検証されたこと等から、7歳以上の小児に対してロラタジン 10 mg 1 日 1 回が承認されていること（平成 19 年 7 月 18 日付けクラリチン錠 10 mg 他審査報告書参照）、④国内外臨床試験において、12歳以上の小児に本剤 5 mg 1 日 1 回投与時の安全性に特段の問題は認められていないこと（7.R.2 項参照）等を踏まえると、成人と同様に、12歳以上の小児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒においても、本剤 5 mg 1 日 1 回を設定することは可能と考える。

なお、本剤の薬物動態に対する食事の影響は認められなかったこと（6.1 項参照）等から、本剤の用法・用量に食事に関する記載は不要と考える。

[用法・用量] 通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5mgを1日1回経口投与する。~~本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。~~

(取り消し線部削除)

7.R.5 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により各症状スコアの改善に加え、日常生活の支障度スコア、痒みの程度（VAS）、DLQI 等においても改善が認められている。季節性アレルギー性鼻炎を対象とした海外臨床試験において既承認の抗ヒスタミン薬（セチリジン、フェキソフェナジン）に対して本剤の有効性や安全性が明らかに劣る結果は得られていない。

一方で、非臨床試験ではクロルフェニラミンと比較して本薬の脳への移行性が低く、ヒスタミン H₁ 受容体を介した鎮静作用が弱いことが示唆された。外国人健康成人を対象とした路上での自動車運転能力、精神運動機能又は模擬客室与圧下での操縦能力に対する影響を評価した薬力学的試験において、本剤 5 mg 単回投与後に日中の眠気増加やインペアード・パフォーマンスを示唆する結果は認められなかった。さらに、国内外臨床試験における傾眠の発現率及び程度は、本剤 5 mg 投与とプラセボ投与で類似していた。以上のことから、本剤 5 mg 1 日 1 回投与時に鎮静作用が認められる可能性は低いと考えられる。

以上より、本剤は、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する、新たな治療選択肢になりうると考える。

機構は、本剤はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する治療薬の選択肢の一つとみなすことが妥当と考える。また、現時点で臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められていないものの、類薬と同様に、クラス効果としての傾眠やインペアード・パフォーマンス等の精神・神経系関連有害事象について留意する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定していると説明している。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における議論を踏まえ、臨床試験における検討例数が特に限られている 12 歳以上の小児及び高齢者における安全性等について、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が選択基準（来院前の連続する2日間の鼻閉スコアが1日1点以下）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。臨床試験成績等より、本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において、使用実態下での本剤の安全性について、クラス効果の発現状況等を更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て特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 26 日

申請品目

[販 売 名] デザレックス錠 5 mg
[一 般 名] デスロラタジン
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 15 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載したデザレックス錠 5 mg（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 33 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・肝機能障害、黄疸 ・痙攣、てんかん	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・ 日常診療下での本剤の有効性		

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（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）	・ 市販直後調査

また機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 35 のとおり、アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹、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に、観察期間を最長 6 カ月間、目標例数を 3,300 例とする使用成績調査を実施し、精神・神経系事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること、臨床試験における検討例数が限られている 12 歳以上の小児及び高齢者における安全性等について更に検討すること等を説明した。

表 35 使用成績調査（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）計画の骨子（案）

目 的	日常の診療下におけるアレルギー性鼻炎、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安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者
観察期間	最長 6 カ月間
予定症例数	3,300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・重点調査項目：精神・神経系事象・患者背景（重症度、罹病期間、合併症、既往歴等）・本剤の投与状況・併用薬剤/併用療法・臨床検査・有害事象・有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体は劇薬、製剤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。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、12 歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

(取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上