

衛 研 発 第 2530 号

平成 14 年 4 月 10 日

厚生労働省医薬局長 殿

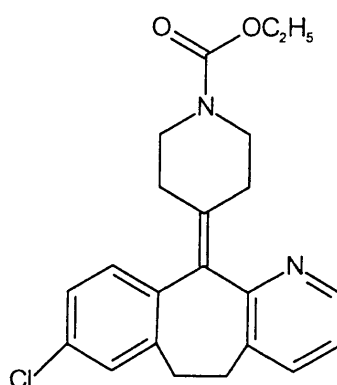
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

〔販売名〕	ロラタジン原末、クラリチン錠 10mg
〔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 13 年 1 月 15 日（原体） 平成 13 年 8 月 16 日（製剤）
〔剤型・含量〕	1 錠中にロラタジン 10mg を含有する。
〔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：C₂₂H₂₃ClN₂O₂

分子量：382.89

化学名：

（日本名）4-(8-クロロ-5,6-ジヒドロ-11*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン-11-イリデン)-1-
ピペリジンカルボン酸エチルエステル

（英名）ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-ylidene)-1-
piperidinecarboxylate

〔審査担当部〕 審査第二部

審査結果

平成 14 年 4 月 10 日

〔販売名〕 ロラタジン原末、クラリチン錠 10mg
〔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 13 年 1 月 15 日（原体）
 平成 13 年 8 月 16 日（製剤）

〔審査結果〕

提出された資料から、「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、追加第Ⅲ相二重盲検比較試験等で示されたと判断する。安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、長期投与時の安全性も含め市販後に調査する必要があると考える。また眠気との関連性については、市販後臨床薬理試験を実施し検討することが重要であると考ええる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

〔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〕

通常、成人にはロラタジンとして 1 回 10mg 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。

審査報告（１）

平成 13 年 11 月 30 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	①ロラタジン原末、クラリチン錠 10mg ②クラリチン S 錠 10mg
〔一般名〕	ロラタジン
〔申請者名〕	①シェリング・プラウ株式会社 ②塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	(1) 平成 13 年 1 月 15 日（原体、製剤） (2) 平成 13 年 8 月 16 日（製剤）
〔剤型・含量〕	1 錠中にロラタジン 10mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	(1) 「蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症」 (2) 「アレルギー性鼻炎」の追加
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはロラタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

今回の申請において、申請者が提出した資料、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する回答等の概略は下記のようなものであった。

イ. 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

本剤の有効成分は、ロラタジンで選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有する。本薬はもともと米国シェリング・プラウ社で創製され、のスクリーニングに
より、抗アレルギー作用を有し、鎮静作用の弱い物質として選択された。

本剤は、年 年に一度承認申請がなされ、年 年 月～年 年 月にかけて 回にわたり新医薬品第三調査会（以下、「調査会」）で審議され、年 年 月 日に開催された調査会において、「本薬の臨床的有用性を証明するには、通年性アレルギー性鼻炎について、プラセボに対する優越性の検証及び適切な対照薬に対する臨床的同等性の検証を目的とした再試験を実施する必要がある。また、慢性蕁麻疹については、通年性アレルギー性鼻炎の再試験の成績を検討してから判断する。」との見解が示された。申請者はこれを踏まえて平成 11 年 7 月から慢性蕁麻疹を対象とした追加第Ⅲ相試験、平成 12 年 4 月からアレルギー性鼻炎を対象とした追加第Ⅲ相試験を実施し、その結果も加えて今回の申請を行った。（申請：慢性蕁麻疹について：平成

13 年 1 月 15 日、アレルギー性鼻炎について：平成 13 年 8 月 16 日)

本剤は、平成 13 年 7 月現在、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ等 100 ヶ国以上で承認・市販されている。また、そのうち 18 ヶ国（米国、カナダ、ベルギー、ドイツ、スウェーデン等）では一般用医薬品として承認・市販されている。

類薬としては、フマル酸ケトチフェン、塩酸セチリジン、メキタジン、塩酸フェキソフェナジン等がある。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である「ロラタジン」は、その構造を元素分析、IR、NMR、MS 等で確認している。結晶多形は認められなかった。類縁物質については、原薬において TLC 及び HPLC を検討し 5 種を検出しているが、いずれも 0.1 %以下であったため、純度試験で、
に規格値を設定している。UV スペクトルは

と説明された。

製剤について含量均一性試験、溶出試験等が設定されている。

審査センターでは、原薬及び製剤において、確認試験の IR 法、UV 法については参照法とし、標準品の純度については可能な限り高純度とすることを求めた。

申請者は、ロラタジン標準品と比較する方法に改めると回答し、その標準品については含量を %にすると回答した。

また審査センターは、残留溶媒として考えられる 及び の規格について設定するよう求めたところ、申請者よりそれぞれ定める旨回答された。さらに、審査センターは、製剤の類縁物質については設定されていないがその必要がないか検討を求めたところ、申請者より原薬で規制しておりかつ原薬は安定であること、製剤でも安定性試験で増加が認められていないことより設定の必要はないと考える旨回答された。

審査センターは以上の回答について了承した。

ハ．安定性に関する資料

安定性については、原薬で長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、いずれの試験でも安定であった。また製剤についてもそれぞれの試験では安定であることを確認している。

なお、長期保存試験が継続中であり、申請者が 18 ヶ月までの試験結果より有効期間を 18 ヶ月としている点について、審査センターは、確認試験等で実施されていない試験があることから、全ての試験結果が判明している 12 ヶ月を暫定的な有効期間として定めるよう求め、申請者より修正する旨の回答を得た。

その他の点について、審査センターは特に問題ないと判断した。

二．毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びカニクイザルを用いて実施された。概略の致死量はマウス経口投与で雌雄共に 5,000 mg/kg (CD-1、5 週齢)、雄 2,000 mg/kg (CD-1、6 週齢)、雌 >2,000 mg/kg (CD-1、6 週齢)、ラット経口投与で雌雄共に >5,000 mg/kg (SD、8 週齢)、雌雄共に >2,000 mg/kg (SD、6 週齢)、カニクイザル経口投与で雌雄共に >1,280 mg/kg、マウス経口投与（主代謝物 SCH34117）で雌雄共に >200 mg/kg (CD-1、7 週齢)、LD₅₀はマウス腹腔内投与で雄 1,601 mg/kg (CD-1、5 週齢)、雌 1458 mg/kg (CD-1、5 週齢)、ラット腹腔内投与で雄 5,134 mg/kg (SD、8 週齢)、雌 2,908 mg/kg (SD、8 週齢)、マウス皮下投与で雌雄共に >5,000 mg/kg (CD-1、10 週齢)、ラット皮下投与で雌雄共に >5,000 mg/kg (SD、10 週齢) と推察された。

反復投与毒性試験は、ラット及びカニクイザルを用いて経口投与により実施された。ラット 3 ヶ月間投与では 8 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群等に肺の泡沫状組織球増殖等が認められたため、無毒性量は 8 mg/kg/日未満と推察された。なお、本試験にて無毒性量が得られなかったため、さらに低用量投与試験が実施され、最高投与量である 1.0 mg/kg/日投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 1.0 mg/kg/日と推察された。ラット 6 ヶ月間投与では 4 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群等に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたため、無毒性量は 4 mg/kg/日未満と推察された。ラット 12 ヶ月間投与では 2 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群等に精巣の萎縮等が認められたため、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と推察された。なお、本試験にて無毒性量が得られなかったため、さらに低用量投与試験が実施され、最高投与量である 1.0 mg/kg/日投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 1.0 mg/kg/日と推察された。カニクイザル 3 ヶ月間投与では 72 mg/kg/日（最高投与量）投与群に散瞳等が認められたため、無毒性量は 24 mg/kg/日と推察された。カニクイザル 6 ヶ月間投与では 16 mg/kg/日以上投与群等に肝臓の顆粒状細胞質等が認められたため、無毒性量は 4 mg/kg/日と推察された。カニクイザル 17 ヶ月間投与では 12 mg/kg/日以上投与群に下垂体前葉の細胞質空胞化が認められたため、無毒性量は 4 mg/kg/日と推察された。なお、ラット及びカニクイザルで認められたリン脂質症に関し、本薬及びその主代謝物 SCH34117 の組織内濃度は 3 ヶ月以内に定常状態に達していると考えられること及びヒトに推定臨床用量の 4 倍に相当する 40 mg を 3 ヶ月間投与してもリン脂質症は誘発されなかったこと等の理由から、本薬の長期投与によりヒトにリン脂質症が誘発される可能性は低いと考えられた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験(Seg. I) では、親動物の一般毒性及び生殖能について、50 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加抑制、交尾確認までの日数延長等が認められたため、無毒性量は 10 mg/kg/日と推察された。胎児については 50 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 50 mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期経口投与試験(Seg. II) では、母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日（最高投与

量) 投与群に分娩困難による死亡等が、胎児について同用量にて体重減少等が認められたため、無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日と推察された。出生児について 10 mg/kg/日以上投与群に F2 児の生後 0 日死亡数増加等が認められたため、無毒性量は 2 mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物の一般毒性、胎児共に 96 mg/kg/日 (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ 96 mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期経口投与試験(Seg.Ⅲ)では、母動物について 32 mg/kg/日 (最高投与量) 投与群にて体重増加抑制等が、出生児について同用量にて F1 児に生後 0 日死亡数増加等が認められたため、無毒性量は、それぞれ 8 mg/kg/日と推察された。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、マウス小核試験、ラット肝初代培養細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が実施された。マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験にて、細胞毒性が強く認められる高濃度群で突然変異頻度の増加がみられたが、代謝活性化系存在下では認められなかったこと、他の試験は陰性と推察されたことから、本薬が生体内で遺伝毒性を発現する可能性は低いと考えられた。また、マウスを用いる肝細胞の DNA 付加体形成について、本薬と DNA との結合性は認められないと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施された。マウス 18 ヶ月間混餌投与試験にて、40 mg/kg/日 (最高投与量) 投与群の雄に、ラット 2 年間混餌投与試験にて、10 mg/kg/日 (雄) 及び 25 mg/kg/日 (雌雄) に肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度 (肝腫瘍を有する動物数) の有意な増加が認められた。

依存性試験は、反復投与毒性試験にて中枢神経作用を疑わせる所見は認められなかった等の理由により実施されなかった。

抗原性試験は、モルモット、マウス及びラットを用いて実施され、臨床投与経路である経口投与にて本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

本薬の毒性の項については、調査会における審議は終了していたが、がん原性試験にてマウス及びラットでみられた肝細胞腫瘍の発生頻度の増加を踏まえ、審査センターは申請者に対し、本薬のヒトでの発がん性についての説明を求めた。

申請者は、①フェノバルビタールを用いた肝腫瘍プロモーション作用の研究では、肝酵素を誘導する用量以上の用量で肝腫瘍プロモーション作用が認められ、腫瘍のプロモーション作用が発現しない閾値があると報告されていること (Whysner J et al, *Pharmacol Ther*, 71(1/2); 153-191, 1996、McLean EM et al, *Bull Cancer*, 55; 505-508, 1990)、②本薬は遺伝毒性がなく、弱いフェノバルビタール型の酵素誘導作用を有するため、がん原性試験でみられた本薬による肝腫瘍の発生は、典型的なフェノバルビタール型の酵素誘導作用による非遺伝子障害性作用によると考えられること、③本薬の 10 mg (申請臨床用量)、20 mg 及び 40 mg をヒトに反復投与した際、ロラタジン血漿中濃度は初回投与後と 5 日目あるいは 10 日目投与後で変化はなく、酵素誘導を示唆する結果は得られておらず、本薬は臨床用量の 4 倍である 40 mg をヒトに反復投与してもフェノバルビタール

型の酵素誘導を起こさないと考えられること、④①～③を踏まえると、本薬の臨床用量は、酵素誘導を起こさず、腫瘍プロモーション作用の閾値以下であると考えられること、⑤フェノバルビタールに関するヒトでの疫学調査では酵素誘導を示唆する濃度でも癌を誘発するとの結果は報告されていないこと (Whysner J et al, *Pharmacol Ther*, 71(1/2); 153-191, 1996、McLean EM et al, *Bull Cancer*, 55; 505-508, 1990、McLean EM, *Mouse Liver Carcinogenesis: Mechanisms and Species Comparisons*, Alan R Liss Inc; 345-365, 1990) 等の理由から、ヒトでの発がんの危険性はないと考える旨を回答した。

審査センターは、回答を了承した。

ホ. 薬理に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

ラット抗卵白アルブミン抗血清により受動感作したラットに抗原(卵白アルブミン)を投与し漏出する皮膚色素量を指標(受身皮膚アナフィラキシー反応<PCA 反応>)としたアレルギー性皮膚炎モデルにおいて、本薬を抗原誘発の2時間前に経口投与したところ、3 mg/kg以上の用量で皮膚漏出色素量は有意に抑制され(ED_{50} 値: 1.50 mg/kg)、その作用はケトチフェン(ED_{50} 値: 0.77 mg/kg)とほぼ同程度であった。また、モルモットにおける同様の試験では、本薬 0.3 mg/kg以上の用量で抑制作用を示した(ED_{50} 値: 2.1 mg/kg)。

卵白アルブミンにより能動感作したラットに抗原(卵白アルブミン)を投与し漏出する鼻腔内色素量を指標としたアレルギー性鼻炎モデルにおいて、本薬を抗原誘発の2時間前に経口投与したところ、3 mg/kg以上の用量で鼻腔内色素漏出量は抑制され(予防効果)、本薬の ED_{50} 値(5.18 mg/kg)はケトチフェン(4.32 mg/kg)と類似していた。また、モルモットにおける同様の試験で、本薬(10 mg/kg)を抗原誘発10分後に急速静脈内投与した場合にも、鼻腔内色素漏出量は有意に抑制された(治療効果)。

ラットにヒスタミンを皮内投与し漏出する色素量を指標とした皮膚血管透過性亢進に対して、本薬(2.65 mg/kg: ED_{80} に相当する用量)をヒスタミン投与の2、4、8、12又は24時間前に経口投与したところ、12時間前までに投与した群で皮膚漏出色素量は有意に抑制された。ケトチフェン(1.68 mg/kg: ED_{80} に相当する用量)を同様に投与した場合には8時間前までの投与群で有意な抑制作用がみられた。

モルモットにおけるヒスタミン誘発致死において、本薬(0.25 mg/kg: 約 ED_{50} に相当する用量又は0.5 mg/kg)をヒスタミン投与の1、2、4、6、8、12、18、24時間前に投与したところ、いずれの用量においても12時間前までに投与した群でヒスタミン誘発致死は100%抑制され、18時間前投与群での抑制率は60%であった。テルフェナジン(1 mg/kg: 約 ED_{50} に相当する用量又は2 mg/kg)を同様に投与した場合にも、4時間前までの投与群では100%の抑制がみられたが、その抑制作用は6及び8時間前投与群で減弱した。

これらのことから、本薬はケトチフェンやテルフェナジンよりも持続性があると考えられ、1日1回の投与で妥当であると申請者は説明している。

本薬 (2.1 mg/kg) 又は溶媒を1日1回、2週間反復経口投与した後、DNP-アスカリス抗原抗血清によりラットを感作し、その後、抗原 (DNP-アスカリス抗原) を投与し誘発される漏出色素量を指標とした試験 (PCA 反応) において、本薬 (2.1 mg/kg) を反復投与とは別に抗原投与の1.5時間前に経口投与したところ、PCA 反応は抑制され、その ED_{50} 値は 2.2 mg/kg であった。この値は、溶媒を反復投与した群における本薬の抑制作用の ED_{50} 値 (2.1 mg/kg) とほぼ等しく、反復投与による作用の減弱等の影響は認められなかった。

(2) 作用機序

モルモット肺ヒスタミン H_1 受容体への 3H -メピラミン結合に対して、本薬、SCH 34117 (本薬の主要代謝物)、テルフェナジン、アステミゾール及びクロルフェニラミンは抑制作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 35 nM、2.5 nM、58 nM、3.0 nM 及び 1.4 nM であり、代謝物は未変化体より 14 倍高い親和性を示した。

ヒトヒスタミン H_1 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞から調整した膜標本への 3H -メピラミン結合に対して、本薬、SCH 34117、テルフェナジン、アステミゾール及びクロルフェニラミンは抑制作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 138 nM、0.87 nM、40 nM、26.6 nM 及び 2 nM であり、代謝物は未変化体より 158 倍高い親和性を示した。

モルモット摘出回腸において、本薬及びケトチフェンはヒスタミンによる収縮反応を阻害し、そのときの pA_2 値は 7.43 及び 9.36 であった。また、SCH34117 の pA_2 値は 8.2 であった。

ラットにヒスタミンを皮内投与し漏出する色素量を指標とした皮膚血管透過性亢進に対して、本薬をヒスタミン投与2時間前に経口投与したところ抑制作用を示し、 ED_{50} 値は 0.62 mg/kg であり、 pA_2 値が約 100 倍異なるケトチフェンの ED_{50} 値 (0.35 mg/kg) とほぼ同様であった。

マウスにおけるヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットにおけるヒスタミン誘発致死に対して、本薬は抑制作用を示し、 ED_{50} 値はそれぞれ 1.3 mg/kg 及び 0.19 mg/kg であった。これらはテルフェナジン、ジフェンヒドラミン及びプロメタジンの各試験に対する ED_{50} 値よりも小さかった。

モルモットのヒスタミン誘発気管支収縮による気道抵抗増加反応に対して、本薬をヒスタミン投与の2時間前に経口投与したところ、気道抵抗の増加が抑制され、 ED_{50} 値は 0.19 mg/kg であった (予防効果)。また、同様に、ヒスタミン投与による気道抵抗増加が安定した時点で、本薬 (1 mg/kg) を急速静脈内投与したところ、気道抵抗は減少し吸気時圧の変化率は -58 % であった (治療効果)。

ヒスタミン以外のケミカルメディエーターに対する作用として、

- ①モルモット脳アドレナリン α_1 受容体における 3H -WB4101 の結合に対して本薬の IC_{50} 値は 64 μM であった。
- ②モルモット摘出回腸におけるセロトニン収縮及びラットのセロトニン誘発皮膚血管透過性亢

進に対して本薬は抑制作用を示し、それぞれ IC_{50} 値 $15 \mu M$ 及び ED_{50} 値 3.47 mg/kg であった。

③ヒト遺伝子組み換え標品を用いた各種ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する本薬の K_i 値は M_1 に対して 50 nM 、 M_2 に対して 47 nM 、 M_4 に対して 104 nM 、 M_5 に対して 320 nM であった。

④ラット摘出子宮及びモルモット摘出回腸におけるアセチルコリン誘発収縮に対する本薬の pA_2 値は、それぞれ 5.3 及び 6.1 であった。

⑤モルモットの各種ケミカルメディエーター（セロトニン、メタコリン、PAF）誘発気管支収縮に対して、本薬は 1 mg/kg （経口）以上の用量で抑制作用を示したが、 LTC_4 による気管支収縮に対しては 10 mg/kg （経口）の用量でも有意な抑制作用を示さなかった。

これらの作用は、他の類薬と同程度か弱いものであり、また、本薬のモルモットヒスタミン H_1 受容体に対する作用よりも高濃度でみられ、本薬のヒスタミン H_1 受容体への選択性が示唆された。

本薬のケミカルメディエーター遊離抑制作用について、コンカナバリン A（Con A）及びカルシウムイオノフォア A 23187 によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用、ラット抗 DNP IgE 抗体で感作したラット腹腔肥満細胞からの DNP-アスカリス抗原刺激によるヒスタミン遊離に対する抑制作用、Con A 刺激によるマウス肥満細胞株 MC-9 細胞からのヒスタミン及び LTC_4 遊離に対する抑制作用が検討され、いずれにおいても IC_{50} 値が μM オーダーであった。また、卵白アルブミン感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する抑制作用(*ex vivo*)は 5 mg/kg （経口）以上で認められた。これらの作用は、本薬の抗ヒスタミン作用を示す用量よりも高用量を必要とした。

なお、調査会は、ケミカルメディエーター遊離抑制作用を有するという点について申請者に見解を求め、申請者は、ケミカルメディエーター遊離抑制が本薬の薬効に寄与する程度は低く、本薬の主な作用は抗ヒスタミン作用であると回答した。

（3）代謝物の薬理作用

モルモット摘出回腸標本において、本薬の代謝物である SCH 34117、SCH 39090(6-OH-SCH 34117)、SCH 39091(5-OH-SCH 34117) 及び SCH 45581(3-OH-SCH 34117)画分は、ヒスタミンによる収縮反応を抑制し、その pA_2 値はそれぞれ 8.2 、 8.1 、 7.5 及び 7.7 であったが、2'-oxo 体画分(2'-oxo-SCH 39090 と 2'-oxo-SCH 39091 の混合画分)では作用は認められなかった。なお、本薬の未変化体（ロラタジン）及び SCH 34117 以外は、ヒト血漿中ではほとんどがグルクロン酸抱合体として存在することから、本薬の *in vivo* における抗ヒスタミン作用には未変化体（ロラタジン）及び SCH 34117 が関与していると説明された。

SCH 34117、SCH 39090 及び SCH 39091 の腹腔内又は経口投与によりモルモットのヒスタミン誘発致死を抑制した(SCH 34117 の ED_{50} 値は、腹腔内投与で 0.43 mg/kg 、経口投与で 0.15 mg/kg)。SCH 45581 は 1 mg/kg （腹腔内）で作用は認められなかった。

また、モルモット摘出回腸標本において、SCH 34117 はセロトニン誘発収縮反応を抑制した

(IC₅₀ 値: 2.4 μM)。また、ラット摘出子宮及びモルモット摘出回腸におけるアセチルコリン誘発収縮に対する SCH 34117 の pA₂ 値は 6.2 及び 7.9 であった。ラット抗 DNP IgE 抗体感作ラットの腹腔肥満細胞からの DNP-アスカリス抗原刺激によるヒスタミン遊離に対しても SCH 34117 は抑制作用を示し、IC₅₀ 値は 2.41 μM であった。これらの濃度は、いずれも抗ヒスタミン作用で必要な濃度よりも高濃度であると考えられた。

以上から、抗ヒスタミン作用について、SCH 34117 の効力は本薬（ロラタジン）より 7.9 倍強かったこと、本薬をヒトに投与した場合には、速やかに SCH34117 に代謝され、ロラタジンに対する SCH 34117 の血漿中濃度比は時間とともに大きくなり、AUC はロラタジンの 5.26 倍であること等から、ヒトに本薬（ロラタジン）を経口投与した際の臨床効果には主に SCH 34117 が寄与していると説明された。

なお、審査センターは SCH 34117 が効能・効果に主として寄与することが考えられたため、SCH34117 の薬理作用についても添付文書に記載し、情報を提供するように申請者に求め、添付文書「薬効薬理」の項に追記された。

（４）一般薬理試験

本薬（3～300 mg/kg）の経口投与により、マウスでは自発運動の増化、挙尾、眼瞼下垂、睡眠時間の延長等が、ラットでは自発運動の減少、触刺激過敏等がみられたが、抗痙攣作用、鎮痛作用、脊髄反射、筋弛緩作用、局所麻酔作用等への影響はみられなかった。また、SCH 34117 について、マウスでは自発運動の減少等がみられた。

本薬の心臓への作用については、ラット及びモルモットの心室筋細胞並びに HERG 導入細胞における K⁺チャネルに対する影響、ウサギ Purkinje 線維及びモルモット乳頭筋の活動電位に対する影響を検討し、本薬の K⁺チャネル抑制作用はテルフェナジンやアステミゾールに比べ弱いことが示唆された。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

本剤の用法・用量として 1 日 1 回投与とすることの妥当性について、薬理学的な観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の持続時間は、ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進抑制作用についてはケトチフェンよりも約 1.5 倍長く、モルモットのヒスタミン誘発致死抑制作用についてはテルフェナジンの約 2 倍以上長いと考えられることから、本薬の 1 日 1 回投与が妥当であるとする旨を説明した。

H₁ 受容体に対する親和性について、displacement curve を示すよう申請者に求めた。

申請者は、ヒト H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬、SCH 34117 及び類薬の H₁ 受容体に対する親和性について新たに試験を実施し、本薬及び SCH 34117 は、ヒト H₁ 受容体に親和性を示し、K_i 値はそれぞれ 138 nM 及び 0.87 nM であり、拮抗様式については、本薬は競合的、SCH 34117 は非競合的であることを説明した。

テルフェナジン等の類薬ではQT延長、不整脈等の作用が知られているが、本薬及びSCH34117は心血管系に対する作用はないとしていることについて、本薬がK⁺チャネルを抑制するとの最近の報告(Abernethy DR et al, *Clin Pharmacol Ther*, 69(3); 96-103, 2001、Crumb WJ, *Br J Pharmacol*, 126; 575-580, 1999)も踏まえて整理するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本薬(未変化体)及びSCH34117のラット及びモルモットの心室筋細胞並びにHERG導入細胞のK⁺チャネルに及ぼす影響、ウサギPurkinje線維の活動電位及びモルモット乳頭筋の活動電位と収縮力に及ぼす影響、モルモット、ラット及びサルにおける血圧、心拍数並びに心電図に及ぼす影響について検討したところ、作用を示さないか高濃度で作用を示したのみで心血管系に対する作用はテルフェナジンよりも弱いと考えられることを説明した。Abernethyらの報告(*Clin Pharmacol Ther*, 69(3); 96-103, 2001)で、ネファゾドンと本薬の併用でQTc延長を引き起こす可能性があるという点について申請者は、CYP3A4に影響を与える薬物は被験者内あるいは被験者間で、薬物動態におけるばらつきが大きく、小規模な群間比較試験での結果を解釈することは困難であること、厳密なデザインにより検討された臨床試験で、ロラタジンやSCH34117濃度が、報告と同程度あるいはより高濃度に達しているにもかかわらず、心臓の再分極に影響がみられなかったことから、ネファゾドンとの併用でみられたQTc延長は、主にネファゾドンに起因するものと考えたと回答した。また、Crumbの報告(*Br J Pharmacol*, 126; 575-580, 1999)で、本薬がヒト心房筋の一過性外向きK⁺電流(I_{to})を抑制する可能性があるという点については、Crumbの別の報告(*J Pharmacol Exp Ther*, 292; 261-264, 2000)も含めて説明し、これら報告の実験条件等から生理学的に意味のある結果とは考えられないこと、海外での市販後の自発報告等においても本剤の投与により心血管系のリスクが増加するといった結果はないことを説明した。

本薬及び代謝物のACh受容体に対する影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、ACh受容体に対する作用について、①ヒト遺伝子組換え標品によるSCH 34117のムスカリン(M)受容体に対する親和性をヒスタミン受容体と比較したところ、M₁及びM₂受容体に対するK_i値は50 nM及び47 nMであり、モルモット肺におけるH₁受容体に対するK_i値13 nMの約3.5倍であったこと、②ラット子宮及びモルモット摘出回腸のACh収縮に対して、本薬のpA₂値は5.3及び6.1(抗ヒスタミン作用のpA₂値7.3の約16倍)であったこと、③一般薬理試験の結果からは、摘出回腸標本において本薬が10⁻⁶ g/mL以上の濃度でACh及びヒスタミン収縮反応を共に抑制したこと、④SCH 34117のpA₂値は6.2及び7.9であり、抗ヒスタミン作用を示すpA₂値8.2の約2倍しかかわらないが、*in vivo*試験において、本薬はモルモットのメタコリン誘発気管支収縮を10 mg/kgの用量で抑制したが、3 mg/kg(ヒスタミン誘発気管支収縮に対する本薬のED₅₀値(=0.19 mg/kg)の約15倍に相当)では抗ACh作用を示していないと考えられることを説明した。

なお、本薬のH₃受容体に対する親和性については検討されていない。

審査センターは、以上の回答の中には、推論の域を出ないものもあるが、本薬の申請効能に対

する薬理作用は明らかになっているものと判断した。(なお、心血管系への作用についてはト項参照)

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体、標識体 (^{14}C 、 ^3H) が用いられた。マウス、ラット、カニクイザル及びヒト血漿中未変化体の測定は、RIA (Radio Immuno Assay) 法 (定量下限 0.3 ng/mL) 及び GLC (Gas Liquid Chromatography) 法 (定量限界: ヒトで 0.1 ng/mL、動物で 0.2 ng/mL)、血漿中活性代謝物 SCH34117 の測定は HPLC 法 (同ヒトで 0.6 ng/mL、ラットで 1 ng/mL、サルで 20 ng/mL) 及び GLC 法 (同ヒトで 0.1 ng/mL、動物で 0.2 ng/mL) により行った。

(1) 動物における成績

1) 吸収

^{14}C -標識体をラットに 1.6、8 及び 40 mg/kg 又はサルに 8 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中放射能の AUC に対する未変化体 AUC の割合は、ラットで 0.9~1.8%、サルで 0.7% であり、大きな初回通過効果が示唆された。ラットにおいて、血漿中放射能の AUC に対する SCH34117 の AUC の割合は、約 1.0~11% であり非線形性が認められた。ラットへの 8 mg/kg 投与時には、放射能及び未変化体濃度に明確な雌雄差は認められなかったが、雌における SCH34117 の AUC は、雄の約 5.6 倍であった。ラットに ^{14}C -標識体 8 mg/kg を 14 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能は 3~5 日で定常状態に達した。血漿中未変化体濃度には反復投与による明らかな変化は認められなかったが、血漿中放射能及び SCH34117 について、AUC 比から算出した累積係数は 1.7 及び 4.7 であった。

2) 分布

ラットに ^{14}C -標識体 8 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能は投与 3 時間に最高濃度に達し、消化管以外では肺で最も高く、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体、涙腺の順であり、脳内濃度は最も低かった。投与 7 日までに大部分の組織中放射能濃度は、最高濃度の 5% 未満に低下したが、精巣及び甲状腺では消失が遅かった。14 日間反復投与したときには、甲状腺以外の組織中放射能濃度は投与 7 又は 10 日目までに定常状態に達し、最終投与後 3 時間の放射能濃度は、消化管以外では脳下垂体が最も高く、甲状腺、副腎、肝臓、涙腺、肺の順であった。単回投与と同様に脳内濃度は最も低く、甲状腺では消失の遅延が認められた。非臨床毒性試験では甲状腺への影響を示唆する所見は認められず、甲状腺への放射能の蓄積が安全性の観点から問題となる可能性は低いと考えられた。 ^{14}C -標識体 8 mg/kg を単回経口投与したとき、妊娠 14 日のラットにおける胎児中放射能濃度は母体血漿と同程度であり、妊娠 20 日のラットでは、胎児の肺、肝臓、腎臓及び消化管の放射能濃度が高かったが、母動物の対応する組織中濃度より低濃度であった。本薬の *in vitro* (ラットで 100 及び 300、サルで 10 及び 100、ヒトで 2.5~100 ng/mL) における血

漿蛋白結合率は 97～99 % と高く、SCH34117 についてはラット及びサルで 70 % 前後、ヒトで 73～76 % であった。

3) 代謝

本薬は、ラット及びサルにおいて活性代謝物 SCH34117 へ、引き続き 3 位、5 位又は 6 位水酸化体（それぞれ SCH45581、SCH39091 及び SCH39090）へと代謝され、5 又は 6 位水酸化体について、2'-oxo 体への代謝経路が確認された。ラットでは、25 又は 100 mg/kg の 7 日間反復投与によりフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導が示唆された。

4) 排泄

¹⁴C-標識体 8 mg/kg をラット及びカニクイザルに単回経口投与したとき、投与放射能はラットでは尿中及び糞中にそれぞれ約 30 % 及び約 65 %、カニクイザルでは約 41 % 及び約 47 % 回収された。ラットにおける主排泄経路は糞中であり、排泄に雌雄差及び反復投与による影響は認められないと考えられた。胆管カニューレを施したラットへの静脈内又は経口投与時の放射能回収率の検討より、本薬の腸肝循環が示唆された。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、国内では健康成人を対象に

、外国では、健康成人（非高齢者及び高齢者）、授乳婦、肝及び腎障害患者を対象に検討された。

1) 健康成人における検討

健康成人男性（日本人）に 5～40 mg（錠剤）を空腹時単回経口投与したとき、Tmax 及び消失半減期は、未変化体で 1.0～1.6 及び 9.8～14 時間、SCH34117（40 mg 投与時）で 2.0 及び 15 時間であった。20 mg（錠剤）を 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び SCH34117 濃度は投与 3 日目以降定常状態に達し、AUC より求めた累積係数はともに 1.3 であった。10 mg（錠剤）を食後経口投与したとき、空腹時と比較して未変化体の Cmax 及び AUC は約 2 倍、Tmax は 30 分程度遅延した。血漿中 SCH34117 の Tmax は 30 分程度遅延し、AUC は約 1.2 倍であった。

健康成人男性（外国人）に ¹⁴C-標識体水溶液 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の Cmax 及び AUC を放射能の Cmax 及び AUC と比較すると約 5 % 及び 1 % と小さく、大きな初回通過効果を受けることが示唆された。ヒト血漿中放射能には、2'-oxo 体画分が最も多く、一部抱合体として存在し、次いで SCH45581 が大部分抱合体として認められ、尿中代謝物も血漿とほぼ同様の組成であった。抱合体はグルクロン酸抱合体であることが確認された。代謝物の生成率には種差が認められるものの、ヒトにおける代謝経路は質的には動物と同様であると考えられた。放射能は投与後 10 日間で尿中に約 40 %、糞中に約 41 % 回収された。ヒトに 40 mg/kg 反復投与