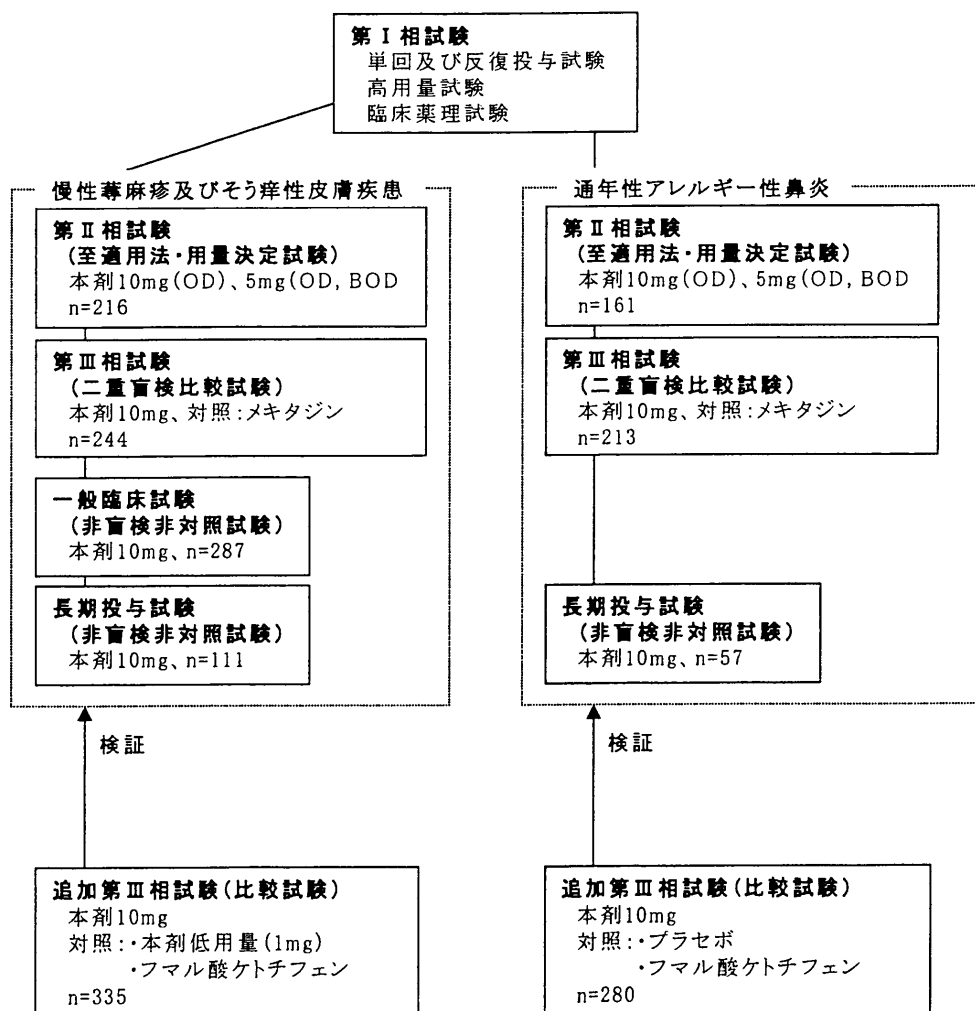


〈臨床試験データパッケージの構成について〉

今回提出された臨床試験のデータパッケージの構成について以下に示す。

前回申請時に提出された臨床データパッケージに基づき調査会で審議された結果、本剤の有効性及び安全性について判断することができないとの見解（イ項及びト項・前回申請時からの経緯参照）に基づき、慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎を対象とした追加第Ⅲ相比較試験が実施された。

今回の申請では、この追加第Ⅲ相比較試験を検証試験と位置付け、臨床データパッケージが構成されている（下記）。審査センターは、これらの資料をもとに本剤の有効性及び安全性について評価した。



(1) 有効性に関する評価

(I) 評価変数の妥当性について

申請者は、①本試験で用いられた全般改善度評価は、そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）の消長の程度に基づくものであること、②評価時期は海外試験の結果を踏まえ投与開始後1週後での評価としたこと、③全般改善度評価にあたっては、判定基準としてこれらの症状と各改善度評価のカテゴリとの対応（例えば「中等度改善：そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）がいずれもかなり軽快したもの」など）をプロトコル上に規定したこと、更に、④そう痒及び発斑の程度を評価するための統一基準を設け、評価者間のズレや偏りを可能な限り防ぐよう工夫したことを回答した。

審査センターは、海外試験で用いられている症状スコアに基づく評価を採用しなかったことについては明確な理由が提示されていないと考えるが、その点を除けば、本試験計画時の科学的水準に照らし合わせて適切な対応が取られていたと判断し、回答を了承した。

第Ⅱ相試験 において、前治療の有無で治療効果に差がみられており、また、追加第Ⅲ相試験 においても同様に治療効果に差がみられたことから、治療効果に差が出る原因について考察を求めた。

審査センターは、回答を了承した。

2) 通年性アレルギー性鼻炎に関して

(I) 有効性の評価について

追加第Ⅲ相試験において投与 2 週間後における本剤とケトチフェンとの非劣性が示されていないことの解釈に関して、申請者の見解を求めた。

申請者は、①本剤群は投与 2 週間後においてケトチフェン群に比し、鼻症状スコアの推移、全般改善度の改善率ともにほぼ同様の成績を示すこと、②プラセボ群に対して、本剤及びケトチフェンの両投与群とも 5 鼻症状スコア及び同一の鼻症状スコア（くしゃみ発作スコア、鼻内そう痒感スコア）、全般改善度で同様に統計学的な有意差がみられていること、③ベースラインスコアからの変化量に基づく検討を事後的に検討すると非劣性が示されることから、総合的に本剤群とケトチフェン群とは臨床的に同程度の効果を示すと考えられたと回答した。

さらに審査センターは、投与 2 週間後において鼻症状スコアのうち鼻汁スコア、鼻閉スコア、後鼻漏スコアには、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられなかったことが本剤の有効性を主張する上で問題とならないことの説明を求めた。

申請者は、全鼻症状スコアの経時推移を確認すると、本剤及びケトチフェン群では投与 1 週後に大きくスコアが低下するのに対し、プラセボ群では 2 週後に大きく低下していること、鼻汁スコア、鼻閉スコア、後鼻漏スコアの 3 つのスコアについても傾向は同様であるもののバラツキの程度が大きかったこと、更に個々の鼻症状スコアでプラセボに対する優越性を示すための検出力を考慮した例数設計を行っていないために、有意差を示すことができなかったと思われるとの回答を行った。

審査センターは、治験実施計画書上の位置づけは、投与 1 週間後における非劣性検証が優先されていること、各症状スコアの推移から本剤の有効性に問題点は見受けられないと判断できることから、投与 2 週間後における対照薬に対する非劣性は示されていないものの、この結果は本剤の有効性を否定するものではないと考え、申請者の回答を了承した。

(II) 用法・用量の設定の妥当性について

本剤の至適用量設定の妥当性について申請者に回答を求めた。

申請者は、①本邦の第Ⅰ相試験の結果から 20 mg 反復投与及び 40 mg 単回投与で比較的高頻度の眠気が認められていたため、本剤は 1 日 10 mg 以下の用量が適当と判断したこと、②ヒスタミン誘発皮内反応の結果から、本剤は 10 mg 投与で強力かつ持続性のある抗ヒスタミン作用を有することが示唆されたこと、③本邦で実施された至適用法用量決定試験では、明らかな用量反応性を示せなかったが 10 mg OD 群が 5 mg OD 群に比べ改善率で 10 %以上の差があり、追加第Ⅲ相試験では 10 mg OD 群でプラセボ群に対する優越性が検証され臨床的に有用であることが示されたこと、④追加第Ⅲ相試験と同様の 5 鼻症状スコアで検討された欧州試験においても、本剤はプラセボに比して有意に優れていたこと、⑤米国での試験における用量反応性（プラセボ、2.5 mg、5 mg、10 mg）は、本邦においても用量反応を説明する一つの参考データになると考えたこと、

⑥本剤は欧米、アジア等世界 100 カ国以上のいずれの国においても、成人には 1 回 10 mg、1 日 1 回の用法・用量で臨床使用されており実績があると考えられること、⑦これまで実施されていた既存の類薬の用量反応性試験においても明確な用量反応性は検証されていない場合が多いことを説明し、今回推奨した用量「1 回 10 mg 1 日 1 回」に関する至適用量としての情報が十分とは言えないまでも本剤の有効性、安全性に問題はないと考える旨を回答した。

審査センターは、本剤の臨床試験のデータパッケージを考えた場合、用量設定試験で本剤 20 mg 群 (OD) を検討することが望ましかったと考えるが、本剤の有効性は示されていると判断し、回答を了承した。

(2) 安全性に関する評価

1) 心血管系に及ぼす影響について

心拍数・心リズム障害に関し本剤投与時の安全性について、海外の試験成績を基に日本人における安全性を主張する妥当性も含め説明するよう求めた。

申請者は、①日本人では単回投与において本剤 40 mg まで、反復投与において通常用量の 2 倍にあたる 20 mg/日までの用量で、心電図及び脈拍数への影響は認められなかったこと

、②国内の本剤 5～20 mg、1～24 週間の臨床試験で得られた安全性検討例 1573 例において、軽度の動悸又は頻脈が 3 例認められた以外に心血管系の副作用はみられなかったこと、③欧米人では通常用量の 4 倍にあたる本剤 40 mg を 1 日 1 回、13 週間反復投与しても心電図に何ら異常がみられなかったこと

、④昭和 63 年 2 月～平成 11 年 12 月 31 日までに世界各地から申請者が受理した安全性情報によると、服用されたロラタジン錠剤又はシロップ剤は約 90 億人・日であったと推定され、このうち、心拍数・心リズム障害症例(因果関係にかかわらず)の報告件数は、257 例 311 件(発現率では 0.000011～0.000012 % (1 人当たり 30 日間服用した場合として算出))であったこと、⑤その内訳は上室性頻脈 34 件、心房細動 34 件、心室性頻脈 37 件で、一般的な発現率及び有病率として報告されている範囲内であったこと(上室性頻脈で 0.055～0.856 %、0.030～0.337 % 及び心室性頻脈で 0.13～7.69 %、0.006～0.408 %

(MEDSTAT Group, *Market Scan Data Bases*, 1993、*National Health Interview Survey*, 1987; 1989; 1990、Clarke JM et al, *Lancet*, 2; 508-512, 1976、Fleg JL & Kennedy HL, *Chest*, 81; 302-307, 1982)、心房細動で 0.00～7.59 %、0.0～13.7 % (Feinberg WM et al, *Arch Intern Med*, 155; 469-473, 1995、Haraphongse M et al, *Can J Cardiol*, 11; 498-502, 1995、Benjamin E et al, *JAMA*, 271/11; 840-844, 1994)) を説明し、日本人データに基づいても本剤の安全性は確認されていると考えるが、日本人と欧米人との薬物動態が類似していたことから、海外データも日本人に対する安全性を評価する上で十分参考になるものとする旨を回答した。(へ項参照)

また審査センターは、本剤とケトコナゾール、エリスロマイシン、シメチジンを併用した際の安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①海外での臨床試験において本剤 10 mg をケトコナゾール、エリスロマイシン又はシメチジンと併用した場合に心電図への影響がみられていな

いこと、②海外での成績（空腹時）からロラタジンの AUC は、エリスロマイシン又はシメチジン併用時で 2 倍以下、ケトコナゾール併用時で 3.5 倍程度であり、日本人に本剤 10 mg を投与した場合の血漿中ロラタジン濃度から併用時の濃度を推定すると、エリスロマイシン又はシメチジンを本剤と併用した場合のロラタジンの AUC は、日本人に本剤 20 mg を反復投与した時と同程度あるいはそれ以下であると推定できたこと、ケトコナゾールを本剤と併用した場合のロラタジンの AUC は、日本人に本剤 20 mg を反復投与した場合を上回るものの、欧米人に 40 mg を投与した場合と同程度かそれ以下であることを説明し、日本人に 20 mg を投与した場合及び欧米人に 40 mg を投与した場合に、心電図に異常は認められず、これらの薬物を併用した場合の安全性は担保されていると考える旨を説明した。また、本邦で市販されていないケトコナゾール経口剤を除き、エリスロマイシンとシメチジンを併用した場合に本剤の血漿中薬物濃度が上昇する旨を添付文書、「相互作用」の項に記載していることを併せて回答した。（へ項参照）

さらに審査センターは日本人では外国人に比べ食後投与時の血漿中ロラタジン濃度が大きく上昇する点も踏まえ安全性を考察するよう求めた。

申請者は、①日本人に本剤 10 mg を食後投与した場合の血漿中ロラタジン濃度は、空腹時と比較して Cmax で 1.7 倍、AUC で 2 倍程度に上昇するが、血漿中 SCH34117 濃度の上昇は AUC で 1.2 倍程度であること、②食後投与時の血漿中ロラタジン濃度は、日本人に本剤 20 mg を反復投与した場合を上回るものではなかったこと、③食後投与で実施した本邦での長期試験

においても心血管系の副作用はみられたなかったことを説明し、食事の影響を考慮したとしても、本剤を日本人に投与した場合の安全性に問題はないと考える旨を回答した。

審査センターは、食後投与時でかつケトコナゾール等を併用した場合の安全性についても考察するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人へ本剤を空腹時に投与した場合の血漿中ロラタジン及び SCH34117 の AUC を用いて、海外でのケトコナゾール等を併用した場合に上昇する割合（ロラタジンの場合－ケトコナゾール：3.5 倍、エリスロマイシン：1.5 倍、シメチジン：1.7 倍、SCH34117 の場合－ケトコナゾール：1.8 倍、エリスロマイシン：1.5 倍、シメチジン：1.1 倍）及び日本人での食後投与で上昇する割合（ロラタジンの場合：2 倍、SCH34117 の場合：1.2 倍）を乗じて考察し、日本人において食後投与でかつ併用した場合の血漿中ロラタジンの AUC は、欧米人に 40 mg を投与した場合と比較すると、エリスロマイシン又はシメチジン併用時ではほぼ同程度で、ケトコナゾール併用時では約 2.5 倍と推定されたこと、SCH34117 の AUC は、いずれの薬物の併用時でも欧米人に 40 mg を投与した場合よりも低いと推定されてことを説明した

その上で申請者は、欧米人に 40 mg を投与した場合に心電図への影響は認められていないことから、①食後にエリスロマイシンやシメチジンを併用した場合に問題はないと考えること、②食後にケトコナゾールを併用した場合には血漿中ロラタジン濃度が高値を示すと推定されたものの、(1)全身投与を目的としたケトコナゾール製剤は本邦で現在市販されていないこと、(2)海外でケトコナゾールと本剤を併用した場合にも心血管系障害を始めとする有害事象の発現リスクが増

大するという知見はないこと、(3)麻酔モルモットで 100 mg/kg を静注した時にも心電図に影響は認められておらず、この時の Cmax (ロラタジン：61 μ g/mL、SCH34117：1.46 μ g/mL) は、日本人において、本剤を食後にケトコナゾール併用時に投与した場合に推定された Cmax よりも十分大きいものであったこと (ロラタジンで約 1700 倍、SCH34117 で約 240 倍) 等から、日本人が食後に本剤とこれらの薬剤を併用した場合においても安全性に大きな影響は及ぼさないと考える旨を回答した。また、市販後には本剤の代謝に影響を及ぼすと考えられる CYP 阻害剤と本剤との併用例について、安全性情報の収集に努めるとともに、得られた知見については適宜添付文書に反映することを併せて回答した。

審査センターは、本剤の薬理学的な検討結果 (ホ項参照) も踏まえ、以上の回答について了承するが、海外で本剤との因果関係が否定できない重篤な不整脈が報告されていることから、今後の発生状況の把握に努めるとともに、市販後に当該事項について、長期投与時の安全性も含め調査する必要があると判断する。

2) 本剤による眠気について

本剤による眠気の発現について、申請者が注意喚起は必要ないと主張している点について、発現率が 10 %を超えていることから、類薬での状況等も踏まえ本剤による鎮静作用との関連を説明し、注意喚起等の必要性について改めて見解を求めた。

申請者は、①海外の臨床薬理試験 (ドライビング試験 (: Ramaekers JG et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 42; 363-369, 1992)、フライトシミュレーション試験 (: Neves-Pinto RM et al, *Am J Rhinol*, 6; 23-27, 1992)、その他の眠気に対する試験 (: Roth T et al, *J Allergy Clin Immunol*, 80; 94-98, 1987、参考資料ト-6 : Salmun LM et al, *Clin Therapeut*, 22(5); 573-582, 2000)) の結果から、本剤 10 mg 投与時に発現する眠気はプラセボと同程度であったこと、②本邦での追加臨床試験 における眠気発現率は本剤 1 mg 群及び 10 mg 群とも約 13 %程度 (1 mg 群：12.5 %、10 mg 群：13.3 %又は 13.6 %) であり用量反応性はみられず、またプラセボ群 (12.9 %) とも差がなかったが、ケトチフェン群での発現率は明らかに高値 (約 50 %) であったこと、③類薬のフェキソフェナジンには眠気に関する注意喚起はなく、本剤の眠気発現率は、フェキソフェナジンと同程度であると考えられること等を説明し、本剤について眠気に対する注意喚起は必要ないと考える旨を回答した。

審査センターは、申請者の回答のように、統計上の比較のみを持って、本剤の眠気に対する注意喚起をする必要がないと結論付けることは妥当ではないと考える。本剤の眠気発現率がケトチフェンと比較し少ないのは確かであるが、追加第Ⅲ相試験で、眠気発現症例を個々にみると、「関連あり」と判定された症例の割合は、本剤 10 mg 群で 7.4 % (17/231)、1 mg 群で 6.3 % (5/80)、プラセボ群で 1.4 % (1/70) と明らかな差があると考えられることから、専門協議での検討を踏まえ判断することとしたい。

なお、塩野義製薬株式会社から申請された「クラリチン S 錠」については、S の意味を明確にし誤解等を避けるため名称を変更するよう求めたところ、申請者は「クラリチン錠「シオノギ」10mg」に変更すると回答し、審査センターは了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料 に対して GCP 実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。また、 に対しても GCP 実地調査が実施される予定である。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤の蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及びアレルギー性鼻炎に対する有効性が示されていると判断する。安全性については、類薬と比較して問題となることはないと考えられるが、心血管系との関連も含め長期投与時の安全性については、市販後に調査が必要と考える。また、本剤と眠気との関連について専門協議での検討を踏まえ判断することとした。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本薬（原体）の輸入及び本剤（製剤）の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 14 年 4 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

1. 審査の概要

ハ．安定性に関する資料

申請者より継続中であった長期保存試験の結果が提出され、36 ヶ月までの安定性が担保されることが示され、審査センターは了承した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、本剤の効果及び副作用における性差について、薬物動態試験において、Cmax 及び AUC の高値が、女性の被験者で多く認められる点も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ① 健康男性への本剤 10～40 mg、健康な授乳婦への 40 mg の単回投与時（いずれも外国データ）の血漿中未変化体及び SCH34117 濃度について、用量と Cmax 及び AUC の関係に及ぼす体重の影響を検討した結果、高い Cmax 及び AUC を示した女性被験者はいずれも体重が軽く、体重による補正を行った場合では男女のデータはほぼ同じ範囲内に分布した。
- ② 慢性蕁麻疹の追加第Ⅲ相臨床試験では、本剤 10 mg 群における全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、男女間でほとんど差はなく、ロジスティック回帰分析において、「性別」の影響あるいは交互作用「性別×薬剤群」は認められなかった。通年性アレルギー性鼻炎の追加第Ⅲ相臨床試験においても、本剤あるいは対照薬（ケトチフェン）群では、プラセボ群と比較して 5 鼻症状スコアにおける男女間の差は小さく、投与終了時点では、「性別」の影響あるいは交互作用「性別×薬剤群」は認められなかった。
- ③ 国内で実施した全ての臨床試験で報告された副作用及び臨床検査値異常変動の発現頻度、種類別発現頻度について検討を行った結果、性別による違いは明らかでなかった。
- ④ 以上より、女性においては体重が軽いため比較的高い血漿中濃度が得られる可能性があるが、本剤の有効性及び安全性に明確な影響を与えるものではなく、本剤について性別又は体重差を考慮した用法・用量の設定の必要はないと考えられた。

また、審査センターは、食後投与時の血漿中未変化体濃度変化でみられた国内外の試験での違いは食事内容の差に起因するとの考察に関し、吸収に影響を及ぼす機序への食事の影響について整理した上で再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、文献情報も参考に再度考察を行い、食事摂取により、胃内容排出速度の低下に起因すると考えられる吸収遅延、胆汁酸分泌亢進に伴う消化管内における薬物の溶解性の向上、門脈及び肝血流速度上昇に伴う初回通過効果の回避率上昇等により、未変化体のバイオアベイラビリティ

ティが上昇したと考えられ、食事による Cmax 及び AUC の上昇の程度が国内試験で大きかった点については食事内容よりむしろ食後の投薬時間の違い（国内：食後 30 分、外国：食直後）に影響を受けた可能性が考えられると説明した。一方、SCH34117 の体内動態に及ぼす食事の影響には国内外での明確な相違は認められず、本剤の臨床効果が食事内容や食後投与の服薬時期によって大きく変動する可能性は少ないものとする旨を回答した。

さらに、審査センターは、添付文書・薬物相互作用欄の記載を踏まえ、参考となる薬物相互作用試験成績は薬物動態の項にも記載して適切に情報提供するように申請者に求め、添付文書の該当記載が改められた。

審査センターは以上の回答について了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）アレルギー性一鼻炎追加第Ⅲ相臨床試験での非劣性の解釈等について

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした追加第Ⅲ相試験において、主要な評価とされている 1 週目時点では本剤と対照薬ケトチフェンとの同等性（非劣性）が検証されている。しかしながら、2 週目の評価では信頼区間がプロトコルで規定された基準に基づく範囲内ではなく、対照薬との同等性（非劣性）が十分証明されたといえるか、及び临床上同等という主張の根拠が希薄ではないかという点について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験の患者背景に偏りのみられた「5 鼻症状スコア」、「3 主徴スコア」、「鼻閉スコア」、「年齢」及び「併用薬の有無」を共変量とした共分散分析を行ったところ、本剤群のプラセボ群に対する優越性、ケトチフェンとの同等性(非劣性)のいずれについても、患者背景を調整しない解析結果と同様の結果であったことから、患者背景の偏りについては今回の結果に影響を及ぼさなかったと考えることを説明した。

その上で、申請者は、

- ①本試験では非劣性限界を主解析（Non-parametric ANCOVA）では (L-P)/(K-P)（L:本剤群、K:ケトチフェン群、P:プラセボ群、それぞれの評価時点における平均値）の 2/3 を同等限界とし、副解析（Parametric ANCOVA）では (L-P)/2 と設定しており、各評価時点でのプラセボ反応が非劣性のマージンに影響を与えることになったこと
- ②本試験では投与 2 週後（終了時）のプラセボ群の改善が大きかったことから、2 週目に於いて非劣性を示すことがより厳しくなったこと
- ③参考までにプラセボの影響を除外するためベースラインスコアからの変化量に基づいて検討した結果、投与 2 週後（終了時）においても、本剤群のケトチフェン群に対する非劣性を示し得たこと

を説明し、当該試験では、プラセボ効果が大きかったことが 2 週後の非劣性を証明できなかった主要な理由と考えられると回答した。

審査センターは、本試験ではベースラインスコアに統計学的に有意な群間の偏りがあり、③については、非劣性の検討にあたってプラセボ効果ではなくベースラインスコアの偏りの影響があ

ったことを示唆するものであると考えられることから、申請者の主張を裏付けるものではないと判断している。しかしながら、本試験の主要な解析結果（1週目での評価）で同等性（非劣性）が適切に検証されていること、2週後の評価については本剤の有効性あるいは有用性の欠如を示唆するものではないことから、本剤を承認する上で問題となるものではないと考え、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。なお、③の妥当性についてさらに説明を求めたところ、申請者は、不適切な解析であり削除する旨を回答した。また、ベースラインスコアの偏りを試験計画で避ける対応を取らなかったことに関して、申請者より、事前に検討を行ったところ、試験結果に与える影響は小さいと考えたこと、実施可能性の観点から対応が難しいと考えたこと等、当時の判断について説明がなされた。

審査センターは、本追加第Ⅲ相試験でプラセボ群における2週時点の平均スコアは、1週目と比べ更に改善が認められていることから、2週以上の長期にわたり本剤を投与した場合にもプラセボ群との差がみられるのかという点について、臨床試験結果を整理した上で考察するよう申請者に求めた。

申請者は、

- ①欧州で実施されたプラセボを対照とした4週間投与による試験の結果、2週目以降も本剤群ではプラセボ群に比して統計学的に有意なスコアの減少が見られたこと（対比較においては多重性の調整はなされていない）
- ②本邦で実施した長期投与試験（オシロニド：奥田稔他，耳鼻咽喉科展望，1992：35（補1）：13-26）では、対照群を置いた試験ではないものの各種スコアの推移から効果の減弱は示唆されていないこと

から、長期投与時の有効性は担保されていると考える旨を回答した。

審査センターは了承した。

（2）本剤と眠気に関する関係について

本剤と眠気に関する関係について、「統計上の比較のみをもって本剤の眠気に対する注意喚起をする必要がないと結論付けるのは妥当ではない」という審査センターの判断（審査報告（1）参照）は、専門協議で支持され、また、本剤と眠気との関係については、眠気の発現率よりもプラセボとの差を重視すべきとの専門委員の意見等も参考として、審査センターは、本剤による眠気発現について特別な注意喚起は必要ないとする根拠を、プラセボや類薬での発現率を比較した上で考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 1）本邦での臨床試験で、本剤10mg OD群における眠気発現率を比較すると、追加第Ⅲ相試験（オシロニド：1999年7月以降に実施）における眠気発現率（慢性蕁麻疹で13.3%（17/128）、アレルギー性鼻炎で13.6%（14/103））は、前回申請時に提出した試験（追加第Ⅲ相試験を除いた第Ⅱ相以降の試験成績：1987年～1989年に実施）における眠気発現率（平均で5.1%（52/1016））と比較して高かったものの、追加第Ⅲ相試験でのそれぞれ

の対照群との比較では同程度と考えられたこと(慢性蕁麻疹での1 mg OD 群:12.5%(10/80)、アレルギー性鼻炎でのプラセボ群: 12.9%(9/70))、追加第Ⅲ相試験での発現率が高かった理由として、新GCPの実施(1997年4月施行)により有害事象の取り扱いが異なったこと(因果関係の有無に関係なく収集等)などが影響していると考えられることなどから、本剤の眠気については、用量反応性の存在を示唆するようなものではなく、生理的な変動範囲のものであると考える。

2) 類薬との比較で、結果が公表されている比較試験のうち新GCPの施行後に臨床試験を開始したものはなかったが、それ以前のもので、眠気の発現率が10%を超えるものにアステミゾール、アゼラスチン、エメダスチン、セチリジン、オロパタジンがあり、テルフェナジン、エバスチン、エピナスチンの眠気発現率は、本剤の前回申請時に提出した試験における眠気発現率と同程度(4~7%程度)であったこと、新GCP施行直前に臨床試験を実施したフェキソフェナジンと比較すると、眠気発現率の95%信頼区間は、本剤10 mgで7.9-20.4(慢性蕁麻疹)あるいは7.6-21.8(アレルギー性鼻炎)、本剤1 mg群で6.2-21.8(慢性蕁麻疹)、プラセボ群で6.1-23.0(アレルギー性鼻炎)、フェキソフェナジン120 mg群で4.7-19.9(慢性蕁麻疹:眠気の平均発現率=15.1%(11/73))あるいは4.9-17.5(アレルギー性鼻炎:眠気の平均発現率=12.4%(13/105))であり、本剤の眠気発現率は、プラセボ及びフェキソフェナジン(添付文書中に眠気に関する注意喚起の記載がない)と同程度であると考えられる。

3) 海外での試験で、慢性蕁麻疹およびアレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験の成績(: 慢性蕁麻疹、 : アレルギー性鼻炎)からも、本剤の鎮静/傾眠発現率は、プラセボあるいはテルフェナジンとほぼ同程度であること、精神運動機能に与える影響が種々の方法(睡眠(眠気)に対する影響、自動車運転能力に対する影響、フライトシュミレーション試験、児童の学習に対する影響)で検討されたが、本剤による影響はみられず、プラセボと同程度と評価されたこと(審査報告(1)参照)から、米国では本剤について眠気に関する一般的注意等は記載されていない。

申請者は、以上から、本剤について眠気に関する特別な注意喚起は必要ないと考えられると回答した。

審査センターは、フェキソフェナジンの試験成績との厳密な比較は難しいと考えるが、本邦での追加第Ⅲ相臨床試験の成績から、本剤により高頻度に眠気が誘発される可能性は低いと考え、現時点で本剤の添付文書において、眠気に関する特別な注意喚起を記載する必要性は低いと考える。しかしながら、精神運動機能に関する試験は海外でのみ実施されていることから、本邦において、本剤と眠気との関連性を明確にしておく必要があると判断し、市販後に、日本人を対象とした鎮静に関する臨床薬理試験を実施し、本剤と眠気との関連性について検討することを申請者に求め、骨子を提示するよう指示した。

申請者は、健康成人でプラセボ及びマレイン酸クロルフェニラミンを対照に、数字入力作業能率を指標として、本剤の精神運動機能に対する影響を二重盲検クロスオーバー試験により検討すると回答した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、効能・効果、用法・用量に関する記載を下記のとおり整備した上で、本薬（原薬及び製剤）の製造又は輸入を承認して差し支えないと判断する。原薬及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本薬の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当である。

〔効能・効果〕

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

〔用法・用量〕

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。