

添付文書（案）

** 年 月改訂（第 版）
* 年 月改訂

日本標準商品分類番号
87449

貯 法：室温保存

指定医薬品 処方せん医薬品^{注1}

持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

クラリチン® 錠 10 mg

使用期限：外箱等に記載

クラリチン®レディタブ® 錠 10 mg

Claritin®/Claritin® Reditabs®

	承認番号	薬価収載	販売開始
錠 10mg	21400AMZ 00523	2002.08	2002.09
レディタブ 錠 10mg	21600AMY 00070	2004.06	2004.11
国際誕生：1987.09			

ロラタジン錠／ロラタジン口腔内速溶錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ロラタジン 含量	添加物	性状・剤形	外形			識別 コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	
クラリチン 錠 10mg	1 錠中 10mg	(※1)	割線の入った白 色の円形の素錠		233		233
クラリチンレディ タブ錠 10mg		(※2)	白色の素錠 (口腔内速溶錠)		11.2	2.9	27

(※1) 乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ステアリン酸マグネシウム

(※2) クエン酸, ゼラチン, D-マンニトール, 香料

【効能・効果】

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

** 【用法・用量】

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

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

** , * 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
〔薬物動態〕の項参照]
- (2) 腎障害のある患者[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
〔薬物動態〕の項参照]
- (3) 高齢者[「高齢者への投与」及び〔薬物動態〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は, 好発季節を考えて, その
直前から投与を開始し, 好発季節終了時まで続けることが望まし
い。
- (2) レディタブ錠 10mg は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ
(水なし) でも服用可能であるが, 口腔粘膜から吸収されることはな
いため, 水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。
- (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には, 漫然と長期にわ
たり投与しないように注意すること。

3. 相互作用

本剤は, 主に肝代謝酵素 CYP3A4, CYP2D6 で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイ シン, シメチジ ン	本剤の血漿中濃度の上 昇が認められるので, 患者の状態を十分に観 察するなど注意するこ と。〔薬物動態〕の項参 照]	薬物代謝酵素(CYP3A4, CYP2D6)阻害作用を有する 医薬品との併用により, 本剤 の代謝が阻害され, 血漿中 濃度が上昇する。

4. 副作用

＜成人＞

承認時までの臨床試験で, 副作用は 1,653 例中, 173 例 (10.47%) に
認められた。主なものは, 眠気 105 件(6.35%), 倦怠感 23 件(1.39%),
腹痛 15 件(0.91%), 口渇 15 件(0.91%), 嘔気・嘔吐 9 件(0.54%)であ
った。

また, 臨床検査値の異常変動は 1,482 例中, 72 例 (4.86%) に認めら
れた。主なものは, ALT(GPT)上昇 13 件(0.88%), AST(GOT)上昇 10
件(0.67%)であった。

＜小児＞

用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で, 副作用は 197
例中, 10 例 (5.1%) に認められた。主なものは, 眠気 7 件 (3.6%),
腹痛 2 件 (1.0%) であった。

また, 臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例 (3.0%) に認められた。
主なものは, ALT(GPT)上昇 2 件(1.0%), AST(GOT)上昇 2 件(1.0%)で
あった。

(1) 重大な副作用

1) ショック (頻度不明)^{注2} : ショックを起こすことがあるので, チアノ
ーゼ, 呼吸困難, 血圧低下等の症状があらわれた場合には投与
を中止し, 適切な処置を行うこと。

2) てんかん (頻度不明)^{注2} : てんかんの既往のある患者で本剤投
与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十
分な問診を行うこと。

3) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) : AST(GOT), ALT(GPT), γ -
GTP, Al-P, LDH, ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障
害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常
が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

注 2) 外国での市販後等の報告であり頻度不明

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には, 必要に応じ, 投与中止
等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	倦怠感, めまい, 頭痛		
呼吸器		咽頭痛, 鼻の乾 燥感		
消化器		腹痛, 口渇, 嘔 気・嘔吐, 下痢, 便秘	口唇乾燥	胃炎
過敏症 皮膚		発疹等		脱毛
肝臓		AST (GOT) 上 昇, ALT (GPT) 上 昇, ビリルビン値 上昇, Al-P 上昇, γ -GTP 上昇		
腎臓		蛋白尿, BUN 上 昇		
循環器		動悸		頻脈
血液		好酸球増多, 白 血球減少, 好中 球減少, 単球増 多, リンパ球減 少, 白血球増多,		

注 1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
		リンパ球増多、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少		
その他		尿糖、眼球乾燥、耳鳴、ほてり		浮腫（顔面・四肢）、味覚障害

（副作用発現頻度は成人及び小児の臨床試験成績に基づく）

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔ヒトでの安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。〕

(2)授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内における使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。

9. 過量投与

徴候、症状: 海外において、過量投与（40mg から 180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。

処置: 一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

10. 適用上の注意

(1)錠 10mg

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2)レディタブ錠 10mg

1) 薬剤交付時:

- 以下の点について指導すること。
- ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。
- ブリスターシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。

2) 服用時:

舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。

** [薬物動態]

ロラタジンの活性代謝物 descarboethoxyloratadine (DCL) の効力比は未変化体（ロラタジン）の 7.9 倍であり、ヒトに経口投与したときの主たる薬効に寄与しているのは活性代謝物（DCL）である。

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

a. 用量相関性¹⁾

健康成人男性（6～12 例）にロラタジン錠 10, 20, 40 mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したとき、活性代謝物（DCL）の血漿中濃度について線形性が認められた。

b. 食事の影響（錠 10 mg）¹⁾

健康成人男性（12 例）にロラタジン錠 10 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中ロラタジン及び活性代謝物（DCL）濃度は、以下のとおりであった。活性代謝物（DCL）の全身曝露に及ぼす食事の影響は認められなかったが、成人又は小児を対象と

した二重盲検比較試験を含む国内臨床試験はすべて食後投与の条件で実施したため、用法用量では食後投与を規定した。

錠 10 mg の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ロラタジン	食後	7.73 ±6.81	1.6 ±0.4	31.2 ±36.3	14.3 ±7.8
	空腹時	4.46 ±4.98	1.2 ±0.3	15.4 ±20.5	11.2 ±8.4
活性代謝物 (DCL)	食後	3.52 ±0.78	2.3 ±0.6	41.1 ±11.8	14.5 ±3.3
	空腹時	3.34 ±0.70	1.7 ±0.3	34.9 ±6.4	12.5 ±4.7

(mean±SD, n=12)

c. レディタブ錠 10 mg と錠 10 mg の生物学的同等性²⁾

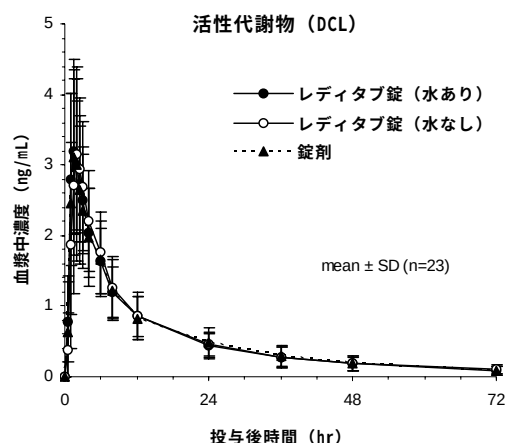
健康成人男性（23 例）に空腹時、口腔内速溶錠（レディタブ錠）10 mg 又は錠 10 mg を水とともに、もしくはレディタブ錠 10 mg を水なしでそれぞれ単回経口投与したとき、活性代謝物（DCL）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。レディタブ錠 10mg は、水なし又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、ロラタジン錠 10mg（水あり）と生物学的に同等であることが確認された。

活性代謝物（DCL）の薬物動態パラメータ（mean±SD, n=23）

	飲水	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
レディタブ錠 10 mg	なし	3.52 ±1.24	1.98 ±0.593	38.6 ±14.4
	あり	3.46 ±1.04	1.59 ±0.536	37.9 ±12.3
錠 10 mg	あり	3.49 ±1.35	1.85 ±1.08	37.7 ±14.2
幾何平均比① (90%信頼区間)		1.02 (0.946-1.10)		1.03 (0.970-1.09)
幾何平均比② (90%信頼区間)		1.01 (0.935-1.09)		1.02 (0.958-1.08)

① レディタブ錠 10 mg（水なし）／錠 10 mg

② レディタブ錠 10 mg（水あり）／錠 10 mg



活性代謝物（DCL）の血漿中濃度推移

2) 反復投与^{1,3)}

健康成人男性（5 例）にロラタジン錠 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中ロラタジン濃度は連投開始後 4 日までに定常状態に到達し、AUC_{0-24hr} について算出した累積係数は 1.3 であった。

健康成人男性（6 例）にロラタジン錠 20 mg^{注3)}を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び活性代謝物（DCL）濃度は連投開始後 4 日までに定常状態に到達し、

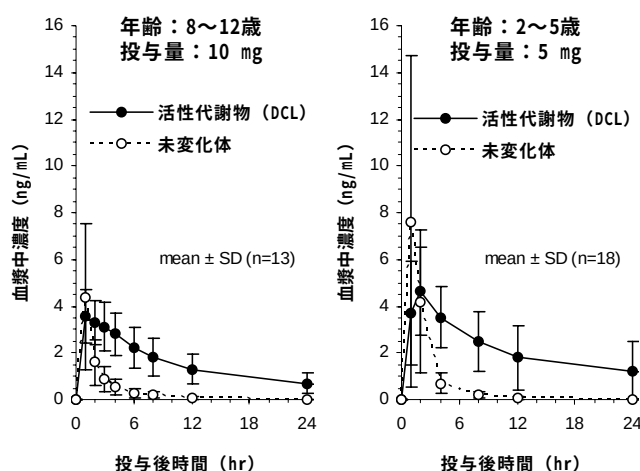
AUC_{0-24hr} について算出した累積係数はともに 1.3 であった。

(2) 小児^{4,5)}

高年齢層 (外国人 13 例, 8~12 歳) 及び低年齢層 (外国人 18 例, 2~5 歳) の健康小児にそれぞれロラタジンシロップ (本邦未発売) 10 mg 及び 5 mg^{注3)}を単回経口投与したときの血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

小児における薬物動態パラメータ (mean±SD)

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
高年齢層 (n=13) 年齢: 8~12 歳 投与量: 10 mg	ロラタジン	4.38 ±3.13	1.00 ±0.00	8.98 ±6.21	—
	活性代謝物 (DCL)	3.79 ±0.978	1.69 ±0.947	51.7 ±25.3	13.8 ±3.08
低年齢層 (n=18) 年齢: 2~5 歳 投与量: 5 mg	ロラタジン	7.78 ±7.02	1.17 ±0.383	16.7 ±13.3	—
	活性代謝物 (DCL)	5.09 ±1.85	2.33 ±1.75	87.2 ±76.9	14.4 ±2.88



小児における血漿中濃度推移

(3) 高齢者⁶⁾

高齢者 (外国人 12 例, 66~78 歳) にロラタジンカプセル 40mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度は、非高齢の成人男性 (外国人 24 例, 21~39 歳) との比較において、ロラタジンでは C_{max} が 1.6~1.9 倍、AUC が 1.5~2.0 倍に上昇した。活性代謝物 (DCL) では C_{max} が約 1.7 倍であったが、AUC に明らかな差は認められなかった。高齢者でのロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の t_{1/2} はそれぞれ平均 18.2 時間及び 17.4 時間であった。

(4) 肝障害患者¹⁾

肝障害患者 (外国人 7 例) にロラタジンカプセル 40mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人男性 (外国人 24 例) との比較において、ロラタジンでは C_{max} が 1.4~1.7 倍、AUC が 2.8~3.8 倍に上昇し、活性代謝物 (DCL) では C_{max}、AUC ともに健康成人と明らかな差は認められなかった。肝障害患者におけるロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の t_{1/2} はそれぞれ平均 24.1 時間及び 37.1 時間であり、健康成人の 2~3 倍に延長していた。

(5) 腎障害患者¹⁾

1) 薬物動態パラメータ

腎障害患者 (外国人 12 例: クレアチニンクリアランス < 29 mL/min) にロラタジンカプセル 40mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度の C_{max} 及び AUC は、健康成人男性 (外国人 6 例: クレアチニンクリアランス > 80 mL/min) との比較において、ロラタジンでは 1.5~1.7 倍、活性代謝物 (DCL) では約 2 倍に上昇した。腎障害患者におけるロラタジン及び活性代謝物 (DCL) の t_{1/2} はそれぞれ平均 8 時間及び 20 時間であり、いずれも健康成人と明らかな差は認められなかった。

2) 血液透析

重症の腎障害患者 (外国人 6 例: クレアチニンクリアランス < 5 mL/min) にロラタジンカプセル 40mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与

後 4~8 時間 (計 4 時間) に血液透析を行ったとき、血液透析を行わない場合と比較して、血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度に変動は認められず、ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) とともに透析液中へはほとんど排出されなかった。

2. 血漿蛋白結合¹⁾

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、ロラタジン 96.8~97.9%、活性代謝物 (DCL) 73.3~75.6% であった (測定法: 平衡透析法 (*in vitro*))。

3. 分布¹⁾

(参考) ラット (n=3) に ¹⁴C-ロラタジンを反復経口投与したとき、組織中放射能は大部分の組織で血漿より高く、特に下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、涙腺、肺に高濃度の分布が認められた。また、脳内濃度は血漿より低かった。組織中放射能の生物学的半減期は、いずれの組織とも血漿より長かった。甲状腺では 14 日間反復投与でも定常状態に到達せず、蓄積性が示唆された。

4. 代謝^{1,7)}

ロラタジンは、ヒトに経口投与したとき、消化管から速やかに吸収され、初回通過効果によって活性代謝物 (DCL) へと代謝される。ヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、ロラタジンから活性代謝物 (DCL) への代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている。

5. 排泄¹⁾

健康成人男性 (外国人 6 例) に ¹⁴C-ロラタジン 40mg^{注3)} (水溶液) を空腹時に単回経口投与したとき、投与 10 日後までに総投与量の約 80% が代謝物として尿及び糞中へ等量ずつ排泄された。尿中にロラタジンは検出されず、活性代謝物 (DCL) は尿中放射能の 2% 未満であった。

6. 母乳中への移行⁸⁾

授乳婦 (外国人 6 例) にロラタジンカプセル 40mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物 (DCL) が母乳中に検出された。投与後 48 時間までの移行率は 0.03% であった。AUC_{母乳}/AUC_{血漿} 比は、ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) についてそれぞれ 1.2 及び 0.8 であった。

7. 薬物相互作用^{9,10)}

健康成人男性 (外国人) にロラタジン錠 10mg 及びエリスロマイシン (CYP3A4 の阻害剤) 又はシメチジン (CYP3A4 及び CYP2D6 の阻害剤) を空腹時に 10 日間経口投与したときの血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度の変化率は下表に示すとおりであったが、QTc 間隔を含め心電図への影響は認められなかった。健康成人男性 (外国人) にロラタジン錠 10mg 及びケトコナゾール (国内では外用剤のみ発売) を空腹時に 10 日間経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度の変化率は下表に示すとおりであったが、QTc 間隔を含め心電図への影響は認められなかった。

併用投与時の C_{max}, AUC の変化 (単独投与時との比較)

併用薬	n	ロラタジン		活性代謝物 (DCL)	
		C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
エリスロマイシン (500mg 1 日 3 回)	22	+ 53%	+ 40%	+ 61%	+ 46%
シメチジン (300mg 1 日 4 回)	24	+ 121%	+ 103%	+ 5%	+ 6%
ケトコナゾール (200mg 1 日 2 回)	23	+ 223%	+ 307%	+ 67%	+ 73%

注 3) 本剤の成人における承認用量は、「1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する」である。

** [臨床成績]

1. 臨床試験

(1) 成人

1) アレルギー性鼻炎

国内臨床試験^{16~19)}において、通年性アレルギー性鼻炎に対してロラタジン錠 10mg を 1 日 1 回投与したときの最終全般改善率 (中等度改善以上) は 52.7% (146/277) であった。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験¹⁹⁾において、ロラタジン錠 (10mg/日) あるいはプラセボを 2 週間投与した。5 鼻症状スコア^{注 4)} (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、後鼻漏) の投与前値及び投与 2 週間後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。

成人通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績 (5 鼻症状スコア)

投与群	n	投与前 (SE)	変化量 (SE)	比較 ^{注5)}
ロラタジン	102	8.23 (0.22)	-2.83 (0.26)	ロラタジン vs プラセボ 差の点推定値 -0.91 95%CI: -1.64~-0.18
プラセボ	69	7.90 (0.25)	-1.77 (0.31)	

注 4) 各症状の程度を+++ :3, ++ :2, + :1, -:0 にスコア化して合計したスコア。

注 5) 投与前値を共変量とした共分散分析により、変化量の差 (ロラタジン-プラセボ) と 95% 両側信頼区間を算出した。

2)慢性蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症

国内臨床試験^{11~15)}において、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症に対してロラタジン錠10mgを1日1回投与したときの最終全般改善率 (中等度改善以上) はそれぞれ 77.7% (310/399), 60.7% (105/173), 61.5% (56/91)であった。

慢性蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験¹⁵⁾において、ロラタジン錠 (10mg/日) あるいはシュードプラセボ (ロラタジンとして1mg/日) を2週間投与したところ、投与2週後 (又は中止時) の全般改善率 (中等度改善以上) は、それぞれ 80.5%, 43.8%であった。また、皮膚症状スコア^{注6)}の投与前値及び投与2週後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。

成人慢性蕁麻疹を対象とした比較試験成績 (そう痒スコア)

投与群	n	投与前 (SE)	変化量 (SE)	比較 ^{注7)}
ロラタジン	128	1.98 (0.06)	-1.48 (0.07)	ロラタジン vs シュードプラセボ 差の点推定値 -0.77 95%CI: -1.00~-0.53
シュードプラセボ	80	2.08 (0.07)	-0.78 (0.13)	

成人慢性蕁麻疹を対象とした比較試験成績 (発斑スコア)

投与群	n	投与前 (SE)	変化量 (SE)	比較 ^{注7)}
ロラタジン	128	1.95 (0.06)	-1.41 (0.08)	ロラタジン vs シュードプラセボ 差の点推定値 -0.55 95%CI: -0.77~-0.33
シュードプラセボ	80	1.91 (0.07)	-0.82 (0.11)	

注 6) そう痒、発斑の程度をそれぞれ+++ :3, ++ :2, + :1, ± :0.5, -:0 にスコア化した。

注 7) 投与前値及び投与前値×投与群を共変量とした共分散分析により、変化量の差 (ロラタジン-シュードプラセボ) と 95% 両側信頼区間を算出した。

(2)小児

1)アレルギー性鼻炎

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験²⁰⁾において、ロラタジンシロップ (3~6 歳:ロラタジンとして5mg/日, 7~15 歳:ロラタジンとして10mg/日, 本邦未発売) あるいはフマル酸ケチフェン (3~6 歳:ケチフェンとして1.2mg/日, 7~15 歳:ケチフェンとして2mg/日) を2週間投与した。4 鼻症状スコア^{注8)} (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) の投与前値及び投与2週後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績 (4 鼻症状スコア)

投与群	n	投与前 (SE)	変化量 (SE)	比較 ^{注9)}
ロラタジン	96	7.08 (0.19)	-2.53 (0.25)	差の点推定値 -0.39 95%CI: -1.04~-0.25
ケチフェン	91	6.36 (0.22)	-1.74 (0.26)	

注 8) 各症状の程度を+++ :3, ++ :2, + :1, -:0 にスコア化して合計したスコア。

注 9) 投与前値及び年齢層を共変量とした共分散分析により、変化量

の差 (ロラタジン-ケチフェン) とその 95% 両側信頼区間を算出した。

2)アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験²¹⁾において、ロラタジンシロップ (3~6 歳:ロラタジンとして5mg/日, 7~15 歳:ロラタジンとして10mg/日) を2週間投与した。主要そう痒スコア^{注10)}の投与前値及び投与2週後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。

小児アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績 (主要そう痒スコア)

投与群	n	投与前 (SE)	変化量 (SE)
ロラタジン	101	2.50 (0.06)	-0.51 (0.08)

注 10) そう痒の程度を+++ :4, ++ :3, ++ :2, + :1, -:0 にスコア化し、日中又は夜間の高い方を主要そう痒スコアとした。

2. 眠気及び運転・機械操作能力に対する影響

ロラタジン服用後の諸動作はプラセボ服用時と類似し、ロラタジンの運転・機械操作能力に対する影響は認められなかった。

- (1) 健康成人男女 (20 例) を対象にパソコンでの数字入力作業による精神運動機能に及ぼす影響を検討したとき、ロラタジン 10mg 及び 20mg^{注3)} 投与時の正入力数はプラセボ投与時と有意差がなく、精神運動機能に影響を与えなかった²²⁾。
- (2) 健康成人男女 (外国人 16 例) を対象に入眠までの時間を比較したとき、ロラタジン 10 mg 投与時の平均入眠時間はプラセボ投与時と有意差がなかった²³⁾。
- (3) 健康成人男性 (外国人 20 例) を対象にサーキット上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、ロラタジン 10 mg 及び 20 mg^{注3)} 投与時の運転能力はプラセボ投与時と有意差がなく、運転能力に影響を与えなかった²⁴⁾。
- (4) 空軍パイロット及び民間航空会社パイロット (外国人 40 例) を対象にフライトシミュレーション試験を実施した結果、ロラタジン 10mg は、プラセボと比較してパイロットの航空機操作能力に影響を与えなかった²⁵⁾。
- (5) 通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験の結果、ロラタジン 10 mg (103 例) の眠気の発現頻度は、プラセボ (70 例) と同程度であった¹⁹⁾。

3. 心血管系に及ぼす影響²⁶⁾

健康成人男性 (外国人 50 例) にロラタジン 40 mg^{注12)} を1日1回13週間投与したとき、プラセボ (20 例) と比較して QTc 間隔を含む心電図及び心拍数への影響は認められなかった。

注 12) 本剤の成人における承認用量は、「1 回 10 mg を1日1回、食後に経口投与する」である。

【薬効薬理】

1. ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用^{27~29)}

ロラタジン及びロラタジンの活性代謝物 descarboethoxyloratadine (DCL) は、モルモットの肺 H₁ 受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮を抑制した (*in vitro*)。活性代謝物 (DCL) のヒト H₁ 受容体拮抗作用はロラタジンよりも強かった。また、ロラタジンは、ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進、マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットのヒスタミン誘発致死を抑制した (*in vivo*)。

2. 抗原誘発反応に対する作用²⁷⁾

ロラタジンは、ラット及びモルモットの受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) 並びに能動感作ラット及びモルモットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応を抑制した。

3. 作用の持続性^{3, 27)}

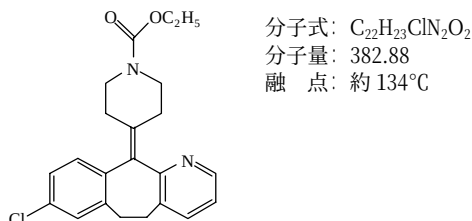
ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対するロラタジンの抑制作用は、経口投与後12時間においても認められた (*in vivo*)。ヒトにおいて錠10mg 単回投与後14時間以上でもヒスタミン誘発皮内反応 (膨疹及び紅斑) を抑制した。

4. その他の作用^{30,31)}

ロラタジン又は活性代謝物 (DCL) は、ラット腹腔肥満細胞又はマウス肥満細胞株 MC-9 細胞からのヒスタミン又はロイコトリエン C₄ 遊離を抑制し (*in vitro*)、能動感作モルモットに経口投与したときの摘出肺切片からの抗原誘発ヒスタミン遊離を抑制した (*ex vivo*)。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：ロラタジン (JAN) Loratadine (JAN, INN)
化学名：Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]
cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate
化学構造式：



分子式：C₂₂H₂₃ClN₂O₂
分子量：382.88
融 点：約 134℃

性 状：本品は白色の結晶性の粉末で、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

分配比：

pH	1	4	7	11
分配比 (1-オクタノール/水)	13	1.7×10 ³	1.2×10 ⁴	1.6×10 ⁴

[包 装]

クラリチン錠 10mg： 100 錠 (PTP10 錠× 10)
420 錠 (PTP14 錠× 30)
500 錠 (PTP10 錠× 50)
1,000 錠 (PTP10 錠× 100)
300 錠 (バラ)
クラリチンレディタブ錠 10mg： 50 錠 (ブリスター10 錠×5)
300 錠 (ブリスター10 錠×30)

[主要文献及び文献請求先]

<主要文献>

- 1) 新薬承認情報集 ロラタジン 2002 (吸排の項)
- 2) 社内資料 (生物学的同等性試験. 2003) [CLA-091]
- 3) 中島光好:臨床医薬, 6(8), 1537 (1990) [CLA-002]
- 4) 社内資料 (小児における薬物動態. 1990) [CLA-101]
- 5) 社内資料 (小児における薬物動態. 1999) [CLA-102]
- 6) Hilbert, J. et al.:J. Internatl. Med. Res., 16(1), 50 (1988) [CLA-062]
- 7) Yumibe, N., et al.:Biochem. Pharmacol., 51(2), 165 (1996) [CLA-059]
- 8) Hilbert, J., et al.:J. Clin. Pharmacol., 28(3), 234 (1988) [CLA-065]
- 9) Brannan, M. D., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 58(3), 269 (1995) [CLA-076]
- 10) Kosoglou, T., et al.:Br J Clin Pharmacol, 50, 581 (2000) [CLA-077]
- 11) 原田昭太郎:臨床医薬, 18 (7), 907 (2002) [CLA-004]
- 12) 久木田淳:臨床医薬, 6(11), 2443 (1990) [CLA-006]
- 13) 久木田淳:臨床医薬, 6(11), 2457 (1990) [CLA-007]
- 14) 久木田淳:臨床医薬, 6(12), 2689 (1990) [CLA-005]
- 15) 川島眞:臨床医薬, 18(7), 881 (2002) [CLA-001]
- 16) 奥田稔:耳展, 34 (補 8), 673 (1991) [CLA-008]
- 17) 奥田稔:耳展, 35 (補 1), 13 (1992) [CLA-011]
- 18) 奥田稔:耳展, 35 (補 4), 327 (1992) [CLA-009]
- 19) 奥田稔:耳鼻臨床, 補 107, 1 (2002) [CLA-010]
- 20) 社内資料(小児アレルギー性鼻炎臨床試験. 2004) [CLA-098]
- 21) 社内資料(アトピー性皮膚炎臨床試験. 2004) [CLA-099]
- 22) 社内資料(精神運動機能に及ぼす影響. 2003) [CLA-094]
- 23) Roth, T., et al.:J.Allergy Clin. Immunol., 80(1), 94 (1987) [CLA-053]
- 24) Riedel, W.J., et al.:Institute for Drugs, Safety and Behavior,2,Univ. of Limburg, Netherlands (1987) [CLA-054]
- 25) Neves-Pinto, R. M., et al.:Am. J. Rhinol., 6(1), 23 (1992) [CLA-056]
- 26) 新薬承認情報集 ロラタジン 2002 (臨床の項)
- 27) 新薬承認情報集 ロラタジン 2002 (薬理の項)
- 28) Anthes, J. C., et al.:Eur.J.Pharmacol., 449(3), 229 (2002) [CLA-092]
- 29) Barnett, A., et al.:Agents Actions, 14, 590 (1984) [CLA-043]
- 30) Kreutner W., et al.:Allergy, 42(1), 57 (1987) [CLA-044]
- 31) 亀井千晃:薬理と治療, 24(1), 49 (1996) [CLA-045]

<文献請求先>

シェリング・プラウ株式会社 医薬情報室
〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1

<製造販売元>

シェリング・プラウ株式会社
〒541-0046 大阪市中央区平野町2-3-7

®:登録商標

2007.7. 11

クラリチンドライシロップ 1%

クラリチン錠 10 mg

クラリチンレディタブ錠 10 mg

**効能・効果，用法・用量及び使用上の注意（案）
及びその設定根拠**

シェリング・プラウ株式会社

目 次

1.8.2.1 効能・効果 (案) 及びその設定根拠	1
1.8.2.1.1 効能・効果 (案)	1
1.8.2.1.2 設定根拠	1
1.8.2.1.2.1 アレルギー性鼻炎	1
1.8.2.1.2.2 アトピー性皮膚炎	2
1.8.2.2 用法・用量 (案) 及びその設定根拠	4
1.8.2.2.1 用法・用量 (案)	4
1.8.2.2.2 設定根拠	4
1.8.2.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠	7

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.2.1.2 設定根拠

今回のロラタジンの小児開発において，耳鼻科領域では通年性アレルギー性鼻炎，皮膚科領域ではアトピー性皮膚炎の2つの疾患を選択し，フマル酸ケトチフェン（以下ケトチフェンと略す）を対照とした二重盲検比較試験を実施した．

本邦における成人での通年性アレルギー性鼻炎ならびに慢性蕁麻疹に対する比較試験により，本薬の有効性のケトチフェンに対する非劣性がすでに検証されている．したがって，小児患者を対象とした場合にも，成人と同様，ケトチフェンを対照薬とした通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎での二重盲検比較試験をそれぞれ実施し，本薬のケトチフェンに対する非劣性を確認することにより，小児アレルギー疾患に対する本薬の臨床的有用性を示すことは可能と考えた．蕁麻疹，湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症についても起痒物質としてのヒスタミンの役割は大きく，アトピー性皮膚炎のそう痒に対する有効性が確認できれば，同様にこれら疾患に対する有効性が期待しえるものと考えた．

以下に，小児を対象とした2つの比較試験の成績について述べる．

1.8.2.1.2.1 アレルギー性鼻炎

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とし，ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した．

有効性の主要評価項目は「投与1週後の4鼻症状スコア」とした．これは，くしゃみ，鼻汁，鼻閉及び鼻内そう痒感の鼻症状の程度をスコア化し，合算したものである．アレルギー性鼻炎の主訴は鼻症状であり，成人での臨床試験でも鼻症状を主要評価項目としている．188例（ロラタジン群96例，ケトチフェン群92例）に治験薬が割付けられ，最大の解析対象集団（FAS）は187例（ロラタジン群96例，ケトチフェン群91例）となった．

4鼻症状スコアの平均値は，ロラタジン群では投与前7.1，投与1週後5.4，ケトチフェン群では投与前6.4，投与1週後5.1と，両群とも投与開始後にスコアが減少した．投与1週後の4鼻症状スコアの調整平均値（LS mean）はロラタジン群5.28，ケトチフェン群5.41であった．調整平均値の差の95%両側信頼区間は-0.6212～0.3762で，信頼区間の上限値が同等限界値の0.7を超えなかったことから，ロラタジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された（表1.8.2-1）．

表 1.8.2-1 通年性アレルギー鼻炎の 4 鼻症状スコアの推移

	投与群	n	投与前	3 日後	1 週後	2 週後 (又は中止 時)
4 鼻症状スコア ^{注)} (LS mean±SE)	ロラタジン	96	6.73±0.14	5.32±0.19	5.28±0.19	4.60±0.24
	ケトチフェン	91		5.44±0.20	5.41±0.19	5.00±0.25
共分散分析	調整平均値の差の 95%両側信頼区 間			-0.6315～ 0.3917	-0.6212～ 0.3762	-1.0377～ 0.2489

注) 投与前値と年齢層で調整された投与 3 日後, 投与 1 週後, 投与 2 週後の 4 鼻症状スコア

安全性については, 治験薬を服用した 187 例 (ロラタジン群 96 例, ケトチフェン群 91 例) を解析対象とした。有害事象は, ロラタジン群 39 例 (41%) に 58 件, ケトチフェン群 38 例 (42%) に 61 件とほぼ同程度であった。

1.8.2.1.2.2 アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎を対象とし, ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

有効性の主要評価項目は「投与開始後 1 週の主要そう痒スコアの投与前からの変化量」とした。アトピー性皮膚炎の治療には皮膚の炎症と痒みの両方の制御が重要で, 炎症の抑制には主として副腎皮質ステロイド外用薬, 痒みの抑制には抗ヒスタミン薬を使用する。したがって, そう痒スコアによって痒みに対する有効性を評価することとした。201 例 (ロラタジン群 101 例, ケトチフェン群 100 例) に治験薬が割付けられ, 有効性の主要な解析の対象は FAS で, 治験薬が割付けられた 201 例を FAS に採用した。

投与前, 3 日後, 1 週後, 2 週後 (又は中止時) の主要そう痒スコアの平均値は, ロラタジン群ではそれぞれ 2.50, 2.05, 2.00, 1.98, ケトチフェン群ではそれぞれ 2.56, 2.19, 1.98, 1.98 で, 両群とも投与開始後次第に平均値が同程度まで減少した。投与前値を共変量とした 1 週後の主要そう痒スコアの変化量の調整平均値はそれぞれロラタジン群-0.51, ケトチフェン群-0.56 で, 群間差 (ロラタジン群 - ケトチフェン群) の 95%信頼区間は-0.1365～0.2419 となり, 信頼区間の上限は同等限界値の 0.31 を超えなかったことから, ロラタジン群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された (表 1.8.2-2)。

表 1.8.2-2 アトピー性皮膚炎の主要そう痒スコアの変化

	投与群	n	3 日後	1 週後	2 週後 (又は中止時)
投与前から の変化量 ^{注)} (LS mean±SE)	ロラタジン	101	-0.49±0.07	-0.51±0.07	-0.53±0.08
	ケトチフェン	100	-0.38±0.07	-0.56±0.07	-0.56±0.08
共分散分析	変化量の差の 95%両側 信頼区間		-0.2979～0.0777	-0.1365～0.2419	-0.1835～0.2492

注) 投与前値と年齢層で調整された投与 3 日後, 投与 1 週後, 投与 2 週後の主要そう痒スコア
の投与前からの変化量

安全性については, 無作為割付された被験者 201 例 (ロラタジン群 101 例, ケトチフェン群 100 例) を安全性の解析対象とした. 有害事象は, ロラタジン群では 34 例 (34%) に 46 件, ケトチフェン群では 34 例 (34%) に 51 件とほぼ同程度であった.

以上, 通年性小児アレルギー性鼻炎及び小児アトピー性皮膚炎を対象疾患とする臨床試験において有効性及び安全性が確認できたため, ロラタジンは 3 歳～15 歳の小児における「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」に対して有用であると考えられ, 効能・効果として設定した.

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

【クラリチンドライシロップ 1%】

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

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

【クラリチン錠 10 mg およびクラリチンレディタブ錠 10 mg】

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

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

1.8.2.2.2 設定根拠

ロラタジンは国内外を問わず，成人患者においては，1 回 10 mg 1 日 1 回投与が推奨され，アレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹を始めとするそう痒性皮膚疾患に対する有効性及び安全性が認められている．米国における小児に対するシロップ剤の用法・用量は，6 歳以上の小児に対しては 1 回 10 mg 1 日 1 回投与，2～5 歳の小児に対しては 1 回 5mg 1 日 1 回投与である．ロラタジン及び活性代謝物である SCH 34117 の体内薬物動態を日本人健康成人男子，外国人健康成人男子，外国人健康小児で比較したところ，C_{max}，AUC に明らかな差異は認められなかった．

小児における臨床試験実施に際し，小児のアレルギー性疾患治療薬として有効性及び安全性が確立し，最も繁用されているケトチフェンを対照薬として選定した．ケトチフェンドライシロップの用法・用量は，生後 6 ヶ月～2 歳で 1 回 0.4mg 1 日 2 回，3～6 歳で 1 回 0.6mg 1 日 2 回，7 歳以上では 1 回 1.0mg 1 日 2 回とされている．

よって，米国での用法・用量及び対照薬の用法・用量を考慮し，3～6 歳で 1 回 5mg 1 日 1 回及び 7～15 歳で 1 回 10 mg 1 日 1 回とし，3～15 歳の小児を対象とした臨床試験を実施した．投与タイミングは，既に承認されている錠剤と同様に食後投与とした．

通年性アレルギー性鼻炎の小児を対象とした比較試験では，主要評価項目である 4 鼻症状スコアについて，ロラタジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された．また，年齢層×薬剤の交互作用は有意ではなく，年齢層の主要評価項目に及ぼす影響も有意ではなかった．ロラタジン群の 4 鼻症状スコアの推移を低年齢層と高年齢層とで比較した場合，投与 2 週後(中止時)で高年齢層 4.39，低年齢層 5.00 と高年齢層でやや低値を示したが，投与 3 日後及び投与 1 週後ではほぼ同程度の値を示した．一方ケトチフェン群の 4 鼻症状スコアは，投与前値は低年齢層 6.08，高年齢層 6.47 と高年齢層でやや高値を示したのに対し，投与 1 週後及び投与 2 週後(中止時)では，高年齢層で低年齢層に比べ低値を示した．（表

1.8.2-3).

表 1.8.2-3 4 鼻症状スコアの推移(年齢層別)

年齢層	投与群	例数	投与前	投与 3 日後	投与 1 週後	投与 2 週後 (中止時)
			Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
低年齢層 (3～6 歳)	SCH29851 群	25 例	7.04±0.39	5.56±0.39	5.40±0.36	5.00±0.51
	ケトチフェン群	25 例	6.08±0.44	5.16±0.35	5.52±0.36	5.32±0.50
高年齢層 (7～15 歳)	SCH29851 群	71 例	7.10±0.22	5.48±0.28	5.37±0.26	4.39±0.28
	ケトチフェン群	66 例	6.47±0.25	5.15±0.27	4.95±0.24	4.36±0.28

安全性については、有害事象の発現率はロラタジン 41% (39/96 例)、ケトチフェン 42% (38/91 例) で、副作用の発現率はそれぞれ 12% (12/96 例)、12% (11/91 例) と、有害事象、副作用のいずれの発現率においても投与群間に差は認められなかった。

アトピー性皮膚炎の小児を対象とした比較試験では、主要評価項目である投与 1 週後の主要そう痒スコアの投与前からの変化量について、ロラタジンはケトチフェンに対する非劣性が検証された。また、年齢層×薬剤の交互作用は有意ではなく、年齢層の主要評価項目に及ぼす影響も有意ではなかった。3～6 歳の低年齢層患児及び 7～15 歳の高年齢層患児の年齢層で比較した場合、いずれの投与群においても主要そう痒スコアの推移に低年齢層と高年齢層で明らかな違いはみられなかった (表 1.8.2-4)。

表 1.8.2-4 主要そう痒スコア(年齢層別)の経時変化 [FAS]

年齢層	投与群	例数	投与前	投与 3 日後	投与 1 週後	投与 2 週後 (中止時)
			Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
低年齢層 (3～6 歳)	SCH29851 群	30 例	2.40±0.10	1.90±0.12	1.97±0.12	1.90±0.17
	ケトチフェン群	30 例	2.47±0.10	2.07±0.14	1.93±0.11	1.97±0.13
高年齢層 (7～15 歳)	SCH29851 群	71 例	2.54±0.07	2.11±0.09	2.01±0.09	2.01±0.09
	ケトチフェン群	70 例	2.60±0.07	2.24±0.09	2.00±0.09	1.99±0.11

安全性については、有害事象の発現率はロラタジンで 34% (34/101 例)、ケトチフェンで 34% (34/100 例) であり、副作用の発現率はそれぞれ 4% (4/101 例)、10% (10/100 例) と、有害事象、副作用のいずれの発現率においても投与群間に差は認められなかった。

ロラタジンの体重当たりの投与量と有効性及び安全性の関係では、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎のいずれの試験においても、ロラタジンの体重当たりの投与量が主要評価項目に及ぼす影響は有意ではなかった。また、ロラタジンの体重当たりの投与量と有害事象及び副作用の発現の間には有意な相関関係は認められなかった。

これら 2 試験で得られた血漿中薬物濃度データの併合解析の結果では、ロラタジン（未変化体）の小児における血漿中濃度は、日本人成人における個体別の血漿中濃度－時間推移の範囲とほぼ同じ濃度域に分布した。また、主要活性代謝物である SCH 34117 の小児における血漿中濃度は、その約 85%が成人における個体別の血漿中濃度－時間推移の範囲とほぼ同じ濃度域に分布した。残りの約 15%のうち、約 8%は成人での範囲よりも高濃度域に分布したが、その時点における濃度は成人での濃度の約 2 倍以内の値であり、ロラタジン 20 mg を成人に投与した際の血漿中濃度を超えるものではなく、安全性上の問題は少ないと考えられた。また、約 7%は成人での範囲よりも低濃度域に分布した。同様に、日本人小児と外国人小児における血漿中濃度データとの比較から、血漿中ロラタジン及び SCH 34117 濃度の分布範囲には、年齢層にかかわらず日本人小児と外国人小児で大差がないことが示唆された。

これらの成績より、日本人小児にロラタジンを 1 日 5mg あるいは 1 日 10 mg 投与した際の血漿中薬物濃度は、外国人小児に同じ用量を投与した場合、さらに日本人成人にロラタジンを 1 日 10 mg 投与した場合と大きく異なるものではないことが示唆された。

したがって、小児に対する用法・用量（案）は、用時溶解して用量を調整して用いることができるドライシロップ剤については、「通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5mg（ドライシロップとして 0.5g）、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10mg（ドライシロップとして 1g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する」と設定し、ロラタジンを 10 mg 含む製剤である、錠剤及び口腔内速溶錠については、「通常、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する」と設定した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

ドライシロップ剤、錠剤及び口腔内速溶錠の「使用上の注意（案）」設定に際しては、既に承認されている錠剤の 2004 年 4 月改訂（第 3 版）添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書における「使用上の注意」を参考に設定した。設定根拠については、錠剤の第 3 版添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書からの変更点についてのみ記載した。

(1) 禁忌（次の患者には投与しないこと）

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	

(2) 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)肝障害のある患者 [本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照] (2)腎障害のある患者 [本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照] (3)高齢者 [「高齢者への投与」及び〔薬物動態〕の項参照]	

(3) 2.重要な基本的注意

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。	
【レディタブ錠の設定】 レディタブ錠 10mg は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服薬可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。	
本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	専門協議後紹介事項 2 (1)に基づく追記

(4) 3.相互作用

使用上の注意（案）			設定根拠
本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4, CYP2D6 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
エリスロマイシン、シメチジン	本剤の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。〔薬物動態〕及び〔臨床成績〕の項参照	薬物代謝酵素（CYP3A4, CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する。	

(5) 4.副作用

使用上の注意（案）					設定根拠
＜成人＞ 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中、173 例 (10.47%) に認められた。主なものは、眠気 105 件 (6.35%)、倦怠感 23 件 (1.39%)、腹痛 15 件 (0.91%)、口渇 15 件 (0.91%)、嘔気・嘔吐 9 件 (0.54%)であった。 また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中、72 例 (4.86%) に認められた。主なものは、ALT(GOT)上昇 13 件 (0.88%)、AST(GOT)上昇 10 件 (0.67%)であった。 ＜小児＞ ドライシロップ1%承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中、10 例 (5.1%) に認められた。主なものは、眠気 7 件 (3.6%)、腹痛 2 件 (1.0%)であった。 また、臨床検査値の異常変動は、197 例中、6 例 (3.0%) に認められた。主なものは、ALT(GOT)上昇 2 件 (1.0%)、AST(GOT)上昇 2 件 (1.0%)であった。					小児の成績を記載するため、成人の成績である事が判別できるように記載した。 2つの小児臨床試験の成績を記載した。
(1)重大な副作用 1)ショック (頻度不明) ^{注)} :ショックを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)てんかん (頻度不明) ^{注)} :てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。 3)肝機能障害、黄疸 (頻度不明) :AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注) 外国での市販後等の報告であり頻度不明					
(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。					
種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	
精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛			
呼吸器		咽頭痛、鼻の乾燥感			
消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐、下痢、便秘	口唇乾燥	胃炎	
過敏症		発疹等			
皮膚				脱毛	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇			
腎臓		蛋白尿、BUN 上昇			
循環器		動悸		頻脈	
血液		好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、好塩基球			

		增多, 血小板減少			副作用発現頻度は、錠剤の承認申請に際し得られた、成人の臨床試験の副作用と、今回得られた小児の臨床試験の副作用を併せて集計。
その他		尿糖, 眼球乾燥, 耳鳴, ほてり		浮腫 (顔面・四肢), 味覚障害	
(副作用発現頻度は成人及び小児の臨床試験成績に基づく)					

＊：錠・レディタブ錠の第 6 版添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書からの追加変更点は下線とした。

小児臨床試験の副作用集計に際しては、治験責任（分担）医師が症例報告書に記載した用語を「MedDRA（ver.6.1）」の基本語（Preferred Term, PT）に読み替えた。添付文書（案）の副作用一覧への反映に際しては、MedDRA の PT の一部を一般的に分かりやすい用語に読み替えた。

以下に、小児臨床試験において認められた全ての副作用の MedDRA PT、読み替え用語及び発現件数について示す。

MedDRA PT	読み替え	件数
腹痛	腹痛	2
アフタ性口内炎	口内炎	1
おくび	おくび	1
軟便	下痢	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT（GPT）上昇	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST（GOT）上昇	2
血中尿素増加	BUN 上昇	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	1
肝機能検査値異常	肝機能障害（臨床検査値異常）	2
白血球数減少	白血球減少	1
傾眠	眠気	7
鼻乾燥	鼻の乾燥感	1
痰貯留	喀痰増加	1

副作用一覧は、クラリチン錠 10 mg の承認申請に際し得られた成人の臨床試験の副作用と併せて集計し、2 件以上に認められた副作用を記載することを原則とした。上記の表に示したように、小児臨床試験において 2 件以上に認められた副作用のうち、腹痛、ALT 上昇、AST 上昇及び眠気については、すでに錠剤の第 3 版添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書の記載に含まれていた。その他に肝機能障害（臨床検査値異常）が 2 件（成人の臨床試験の副作用と併せても 2 件であった）認められたが、それぞれ症例報告書のコメントで「ALT 及び γ-GTP の異常」及び「AST, ALT 及び γ-GTP 上昇」を認めたとされており、その内訳は AST 上昇 1 件、ALT 上昇 2 件及び γ-GTP 上昇 2 件であった。

AST 上昇、ALT 上昇及び γ-GTP 上昇は既に 0.1～5%未満の副作用として副作用一覧へ含まれており、また、副作用としてより強く注意喚起されている“重大な副作用”の項へも含まれていることより、内容が同じ副作用である肝機能障害（臨床検査値異常）を繰り返

返して別の用語を用いて副作用一覧に含める必要はないと判断した。

したがって、副作用一覧に新たに追加記載する副作用及び頻度分類の変更が必要となる副作用はなかった。なお、本使用上の注意（案）では、小児の副作用集計について、成人の成績との比較を容易にするため、成人のデータと同様に「副作用」と「臨床検査値の異常変動」を区別して記載した。

(6) 5.高齢者への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	

(7) 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。【動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。】	
(2)授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。【ヒト母乳中への移行が報告されている。（【薬物動態】の項参照）】	

(8) 7.小児等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児又は小児に対する安全性は確立していない。【国内における使用経験がない。】	小児の臨床試験において、3歳以上の小児を対象としたことより、3歳以上幼児での使用経験が得られたため。

※：錠・レディタブ錠の第6版添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書からの追加変更点は下線、削除変更点は二重取り消し線とした。

(9) 8.臨床検査結果に及ぼす影響

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。	

(10) 9.過量投与

使用上の注意（案）	設定根拠
徴候、症状：海外において、過量投与（40mg から 180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。 処置：一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。 なお、本剤は血液透析によって除去できない。	

(11) 10.適用上の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
【錠 10 mg の設定】 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	
【レディタブ錠の設定】 (1)薬剤交付時: 以下の点について指導すること。 a)ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] b)吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。 c)ブリスターシートから取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪をたてずに指の腹で押し出すこと。	
【レディタブ錠の設定】 (2)服用時: 舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。 <u>ただし、寝たまゝの状態では水なしで服用しないこと。</u>	専門協議後照会事項 2. (7)に基づく追記（下線部）
【ドライシロップ剤の設定】 調製時: <u>本剤は用時調製して用いる製剤であるため、調製後は速やかに使用すること。</u>	一般的注意事項として記載した。

*：錠・レディタブ錠の第 6 版添付文書及び口腔内速溶錠の承認時添付文書からの追加変更点は下線とした。