

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

第 2 部 資料概要

(5) 臨床に関する概括評価

シェリング・プラウ株式会社

目次

略語一覧表	1
2.5.1 製品開発の根拠	2
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	7
2.5.2.1 シロップ剤と錠剤との比較バイオアベイラビリティ試験 (JPC-■■-370-01)	7
2.5.2.2 ドライシロップ剤とシロップ剤との生物学的同等性試験 (■■13DA214)	8
2.5.2.3 ドライシロップ剤と錠剤との生物学的同等性試験 (JPC-■■-371-02)	8
2.5.2.4 シロップ剤を用いた食事効果試験 (JPC-■■-370-02)	8
2.5.2.5 生物薬剤学に関する結論	9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	9
2.5.3.1 小児における薬物動態	10
2.5.3.2 SCH 34117 から SCH 45581 への代謝過程における slow metabolizer の存在	12
2.5.4 有効性の概括評価	13
2.5.4.1 通年性アレルギー鼻炎を対象とした比較試験 (JPC-■■-370-31)	13
2.5.4.2 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験 (JPC-■■-371-32/■■06DA231)	15
2.5.4.3 用量反応関係	16
2.5.5 安全性の概括評価	16
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	18
2.5.7 参考文献	21

略語一覧表

略 語	名 称
AUC _{0-t}	最終測定可能時点までの AUC（濃度時間曲面下面積）
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC
CLcr	クレアチニンクリアランス
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高濃度到達時間
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法
MRT _{0-t}	平均滞留時間
ALT（GPT）	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST（GOT）	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
PAF	血小板活性化因子
SCH 34117	ロラタジンの代謝物 (descarboethoxyloratadine)
SCH 45581	ロラタジンの代謝物 (SCH 34117 の 3 位水酸化体)
t _{1/2λz}	末端排泄相における半減期

2.5.1 製品開発の根拠

ロラタジンは選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗薬で、本薬を有効成分とするクラリチン錠 10 mgは 2002 年 7 月 5 日に、同じく口腔内速溶錠クラリチンレディタブ錠 10 mgは 2004 年 2 月 27 日に以下の効能・効果及び用法・用量で承認を取得している。このように、成人に対してはロラタジンを有効成分とする 2 種類の製剤が臨床使用可能となっているが、小児に対する適応（効能・効果及び用法・用量）を有していない。

既に承認されている本薬の効能・効果及び用法・用量

クラリチン錠 10mg 及びクラリチンレディタブ錠 10mg

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 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。

今回、小児が服用しやすいシロップ剤及びドライシロップ剤を用い、それぞれ通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の小児患者を対象とした臨床試験により、本薬の有効性及び安全性を確認した。さらに、健康成人男性を対象とした錠剤とシロップ剤、シロップ剤とドライシロップ剤、及び錠剤とドライシロップ剤間のそれぞれの生物学的同等性を確認した。これらの結果から、クラリチン錠 10mg 及びクラリチンレディタブ錠 10mg は一部変更承認申請、クラリチンドライシロップ 1%は承認申請を以下の効能・効果及び用法・用量で行うこととした。

今回、申請した効能・効果（案）及び用法・用量（案）**クラリチン錠 10mg 及びクラリチンレディタブ錠 10mg****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 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。

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。

クラリチンドライシロップ 1%**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 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。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。

（下線は今回の申請による追加）

以下に、今回の製品開発の根拠を概括する。

小児のアレルギー性疾患は増加傾向にある。1970 年以降、ダニ、スギ等のアレルゲンに対して特異的IgE抗体を有する学童の割合は増加しており、また、1997 年の厚生省研究班の調査によれば、都市部では乳児の 20%、郡部では 10%がアトピー性皮膚炎に罹患していると報告されている¹⁾。学童の場合、喘息やアトピー性皮膚炎がきっかけとなって不登校となる場合もあることから²⁾、精神的な面でのサポートとともに、適切な治療が必要である。

アレルギー性疾患の諸症状は主としてヒスタミンによって惹起される。アレルギー性疾患の代表であるアレルギー性鼻炎は鼻粘膜に花粉やダニなどの抗原が侵入するとIgE抗体との反応が起こり、肥満細胞が活性化されヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンD₂、PAFなどのメディエーターが放出される。なかでもヒスタミンは神経刺激や粘液分泌亢進を引き起こし、くしゃみ、鼻汁、鼻内そう痒症状等を発症させる。このため、成人と小児を問わず、抗ヒスタミン薬あるいは抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬はアレルギー性鼻炎の第一選択薬として治療現場で使用されている。また、鼻アレルギー診療ガイドラインによれば、第2世代の抗ヒスタミン薬は、通年性、季節性アレルギー性鼻炎とも軽症から重症（最重症）までの各種症状に対して広く使用が推奨されている³⁾。

一方、アレルギー性皮膚疾患に伴うそう痒も主としてヒスタミンが惹起することから、この疾患の治療に関しても抗ヒスタミン薬、あるいは抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬が使用されている。また、アトピー性皮膚炎に対して、日本皮膚科学会を中心に作

成された治療ガイドラインでは、抗ヒスタミン薬は単独では炎症を抑制しうるものではないが、主たる症状であるそう痒による苦痛の軽減と痒みによる掻破のための悪化を予防する目的で使用が推奨されている⁴⁾。

ロラタジンは選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗薬で、血液脳関門を通過しにくいいため、古典的な抗ヒスタミン薬よりも鎮静作用が極めて弱いという特徴を有する。本薬は欧米を初めとする世界 116 ヶ国以上で承認されており、承認国のうちのほとんどで、すでに小児のアレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患に対して適応を有している。このうち米国では、「6 歳以上には 10 mg を 1 日 1 回、2～5 歳には 5 mg を 1 日 1 回」の用法・用量が承認されている。このような状況を踏まえて本邦での開発計画を立案し、小児での有効性は、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験及びアトピー性皮膚炎を対象とした比較試験の 2 試験によって評価した。以下に開発計画でこの 2 疾患を選択した理由を述べる。

アレルギー性鼻炎は、発症の原因となる抗原の種類によって、通年性と季節性とに分けられる。このうち季節性アレルギー鼻炎は、スギ花粉の飛散時期及び飛散状況のように、抗原の曝露時期及び曝露状況の変動が鼻症状に強く影響を及ぼすため、これらの影響と薬剤の効果とを区別することが困難である。これに対して、通年性アレルギー性鼻炎は、患者がダニやハウスダスト等の抗原に通年的に曝露されるため、鼻症状の変動が季節性に比べて小さい。したがって、通年性アレルギー性鼻炎は本薬の有効性評価に適していると考えた。

アトピー性皮膚炎は、小児の代表的なアレルギー性皮膚疾患で、そう痒のある湿疹を主病変とした増悪、寛解を慢性的に繰り返す。その病態は複雑で、数種の起痒化学伝達物質が想定されているが、主要な伝達物質はヒスタミンであると考えられている。また、本疾患の治療薬としては、皮膚アレルギー炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイド外用薬、そう痒の抑制を目的として抗ヒスタミン作用のある薬剤が使用されている。したがって、アトピー性皮膚炎は、そう痒に対する本薬の有効性評価に適していると考えた。

なお、成人では慢性蕁麻疹を対象とした比較試験を実施しているが、本疾患を有する小児患者はまれで、小児における慢性蕁麻疹を対象とした比較試験の実施は困難と考えられた。これに対して、アトピー性皮膚炎の有病率は乳児 14.8%、幼児 10.9%、児童・生徒 5.3%と報告されており、慢性蕁麻疹よりも患者数が多い。また、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎のどちらも、主な起痒化学伝達物質はヒスタミンと考えられており、これらの点からもアトピー性皮膚炎を対象として小児での有効性を評価することは妥当と判断した。

試験デザインに関して、対照薬は、2 試験とも小児アレルギー性疾患に適応を有し、有効性及び安全性の評価が確立し、かつ最も繁用されているケトチフェンを選択した（2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.3.1 及び 2.7.3.1.1.3.2）。

また、用量・用法については、対象被験者を 1 回 5 mg を 1 日 1 回投与する低年齢層群（3～6 歳）と 1 回 10 mg を 1 日 1 回投与する高年齢層群（7～15 歳）とに分けて、それぞれで無作為化をはかった。これは米国における小児に対する本薬シロップ剤の用法・用量が、6 歳以上の小児に対しては 1 回 10mg を 1 日 1 回投与、2～5 歳の小児に対しては 1 回 5mg を 1 日 1 回投与であること、及び本邦におけるケトチフェンドライシロップの用法・用量を参考として設定したことによる。

設定に際して、外国人小児のデータを日本人小児に当てはめることの妥当性は以下の3試験結果を根拠とした。すなわち、日本人と外国人の健康成人男子を対象としたロラタジン及びその活性代謝物である SCH 34117 の血漿中薬物濃度を解析した結果、代謝及び体内薬物動態について人種的要因が影響しなかったこと、日本人成人、外国人成人及び外国人小児の間でロラタジン及び SCH 34117 の体内薬物動態に明らかな差異を認めなかったこと（2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.1.2）、日本人と外国人（米国）小児の身長・体重の統計資料による比較では、本薬 5 mg 及び 10 mg が投与される最小年齢（本薬 5mg：日本人 3 歳，米国人 2 歳，本薬 10 mg：日本人 7 歳，米国人 6 歳）の場合、日本人小児の体格が米国人小児より若干大きいという結果が得られたこと（2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.1.3）であった。

両試験とも実薬を対照とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験）とし、対照薬に対する非劣性を検証することとした（2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.3.1 及び 2.7.3.1.1.3.2）。

これらの臨床試験を開始するに際し、Clinical Data Package 及び試験デザインの妥当性等に関して、申請者は平成■年■月■日付けで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と対面相談を行った。

なお、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験では、米国での実績を持つロラタジンのシロップ剤を使用し、アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験では、その後開発されたロラタジンのドライシロップ剤を使用した。ドライシロップ剤とシロップ剤との生物学的同等性は、健康成人男性を対象とした臨床試験によって確認した。この他に、健康成人男性を対象としてシロップ剤と錠剤及び錠剤とドライシロップ剤との生物学的同等性試験を実施し、これら 3 剤の生物学的同等性を確認した。

アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患はいずれも慢性疾患であるが、抗ヒスタミン薬は対症療法として用いるため、一般的に症状の寛解時に使用されない。このような抗ヒスタミン薬の使用実態から、小児のアレルギー疾患を対象とした長期投与試験は実施しなかった。ただし、海外では、上気道感染症を再発する恐れのある小児（生後 12～30 ヶ月）を対象として、ロラタジンを 1 年間投与した市販後臨床試験を実施している。今回申請する効能・効果（案）には上気道感染症を含んでいないが、小児に長期間投与した場合の安全性データは本薬の安全性を評価するうえで参考となると考え、この市販後臨床試験成績を参考資料として提出した（5.3 試験報告及び関連情報 5.3.5.4）。

また、国内での小児を対象とした臨床試験で用法・用量を設定する際に参考とした外国人小児におけるロラタジンシロップ剤の薬物動態試験成績（5.3 試験報告及び関連情報 5.3.3.1）、ならびに米国でのロラタジンシロップ剤の承認申請資料の有効性のまとめ（Integrated Summary of Efficacy）及び安全性のまとめ（Integrated Summary of Safety）についても参考資料として提出した（5.3 試験報告及び関連情報 5.3.5.3）。

すべての臨床試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守し、実施医療機関の治験審査委員会による承認を得るとともに、被験者の代諾者から文書による同意を取得した。さらに、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」に従い、可能な限り、被験者本人からも同意を取得した（被験者が 3～6 歳の場合は可能な限り口頭による同意、7～11 歳の場合は可能な限り署名による同意、12 歳以上の場合は全員から署名による同意を取得した）。

〔小児適応を有する第2世代抗ヒスタミン薬における本薬の位置づけ〕

本薬の小児用製剤を開発するにあたり市場のニーズをアンケート調査したところ、「強い効果、眠くならない、1日1回投与、剤型はドライシロップ」のプロファイルを有する抗ヒスタミン薬が求められた。国内で販売されている第2世代抗ヒスタミン薬のうち小児適応を有するものは、フマル酸ケトチフェン(1985年発売)、オキサトミド(1987年発売)、メキタジン(1997年発売)、塩酸エピナスチン(2005年発売)、塩酸フェキソフェナジン(2007年発売)である(表 2.5.1-1)。これらのうち、フマル酸ケトチフェン、オキサトミド、メキタジン、塩酸エピナスチンでは、添付文書の使用上の注意で「眠気」に関する注意事項が設定されており、これら注意喚起の必要がない薬剤は塩酸フェキソフェナジンのみであった。塩酸フェキソフェナジンと用法及び剤型について比べてみると、塩酸フェキソフェナジンの用法は1日2回、剤型は錠剤のみであるのに対し、ロラタジンでは用法は1日1回、剤型はドライシロップ、口腔内速溶錠、錠剤と多様であり、高いコンプライアンスが期待できるものと考えられた。有効性について本薬は、小児アレルギー性鼻炎ならびにアトピー性皮膚炎を対象としたそれぞれの比較試験において、フマル酸ケトチフェンに対する非劣性が検証されたことから、成人と同様に小児に対しても十分な抗ヒスタミン作用が期待できる薬剤と考えられた。以上より、本薬は小児用抗ヒスタミン薬の市場ニーズをいづれも満たし、他の第2世代の抗ヒスタミン薬と比べても優れた特徴を有する薬剤であると考えられた。

表 2.5.1-1 小児適応を有する第2世代抗ヒスタミン薬

薬剤	使用上の注意における「眠気」に対する注意喚起の有無	用法	剤型
フマル酸ケトチフェン	有	1日2回	ドライシロップ シロップ
オキサトミド	有	1日2回	ドライシロップ シロップ 細粒
メキタジン	有	1日2回	ドライシロップ
塩酸エピナスチン	有	1日1回	錠剤
塩酸フェキソフェナジン	無	1日2回	ドライシロップ 口腔内速溶錠 錠剤
ロラタジン	無	1日1回	

ロラタジンについてはいずれも予定される特徴である。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

小児への適用を目的とした臨床試験では、まず米国において使用実績のあるシロップ剤を用い、健康成人男性を対象とした“シロップ剤と錠剤との比較バイオアベイラビリティ試験（JPC-■■■■-370-01）”及び“シロップ剤を用いた食事効果試験（JPC-■■■■-370-02）”を実施した。これにより、シロップ剤について錠剤と同等の吸収性が確認され、また、シロップ剤の食事の影響を受けにくい特性が示された。その後、本邦における医療現場の利便性に配慮してドライシロップ剤を開発したため、“ドライシロップ剤とシロップ剤の生物学的同等性試験（■■■■13DA214）”を実施し、両製剤の生物学的同等性を確認した。最後に、“ドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性試験（JPC-■■■■-371-02）”を実施し、3剤形の生物学的同等性を確認した。以上の経緯から、本項では生物薬剤学的観点から実施された上記4試験（JPC-■■■■-370-01, JPC-■■■■-370-02, ■■■■13DA214, JPC-■■■■-371-02）に基づいて論述した。

なお、血漿中薬物濃度は検証された高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS法）で測定した。測定対象はロラタジン（未変化体）、SCH 34117（descarboethoxyloratadine）及びSCH 45581（SCH 34117の3位水酸化体）の3種類であり、定量下限はいずれも■■■■ pg/mLであった。ただし、ロラタジンに対するSCH 34117の抗ヒスタミン活性比は約7.9倍と高く、本薬の活性本体に位置付けられることから、既報の生物学的同等性試験3試験（既承認の錠剤及び口腔内速溶錠の申請時に実施）ではいずれもバイオアベイラビリティの指標として主要活性代謝物であるSCH 34117を選択し、未変化体であるロラタジンについては参考データとしている。したがって、今回の承認申請に際し実施した一連の生物薬剤学試験においても、バイオアベイラビリティの指標としては主要活性代謝物であるSCH 34117を選択し、未変化体であるロラタジンについては参考データとした。また、SCH 45581の測定は主に遺伝多型の評価を目的として実施されたことから、結果の詳細は「2.7.2臨床薬理の概要」に記述した。

2.5.2.1 シロップ剤と錠剤との比較バイオアベイラビリティ試験（JPC-■■■■-370-01）

本試験は、無作為化、非盲験、2×2ラテン方格クロスオーバー、単回投与による2製剤間のバイオアベイラビリティ比較試験であり、ロラタジンのシロップ剤について既承認の錠剤（商品名：クラリチン錠10 mg）とのバイオアベイラビリティ比較のため、平成9年12月22日医薬審発第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考として実施した（2.7臨床概要2.7.1.2.1）。

健康成人男性（n=20）にシロップ剤及び錠剤のそれぞれ10 mgを2×2クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際、血漿中SCH 34117濃度の平均推移は両製剤間でほぼ一致しており、各薬物動態パラメータの平均値についても両製剤間ではほぼ同様の値であった。対数変換したC_{max}及びAUC_{0-t}について算出した錠剤に対するシロップ剤の差の点推定値の真数はそれぞれ102%及び104%、90%信頼区間の真数はそれぞれ93.7%～112%及び97.7%～110%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

以上の結果から、ロラタジンのシロップ剤と錠剤とは生物学的に同等と結論された。

2.5.2.2 ドライシロップ剤とシロップ剤との生物学的同等性試験（■13DA214）

本試験は、無作為化、非盲験、2×2ラテン方格クロスオーバー、単回投与による2製剤間の生物学的同等性試験であり、平成9年12月22日医薬審発第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて実施した（2.7臨床概要2.7.1.2.2）。

健康成人男性（n=19）にドライシロップ剤及びシロップ剤のそれぞれ10 mgを2×2クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際、血漿中SCH 34117濃度の平均推移は両製剤間ではほぼ一致しており、各薬物動態パラメータの平均値についても両製剤間ではほぼ同様の値であった。対数変換したCmax及びAUC_{0-t}について算出したシロップ剤に対するドライシロップ剤の差の点推定値の真数はそれぞれ103%及び104%、90%信頼区間の真数はそれぞれ93.9%～113%及び95.5%～114%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

以上の結果から、ロラタジンのドライシロップ剤とシロップ剤とは生物学的に同等と結論された。

2.5.2.3 ドライシロップ剤と錠剤との生物学的同等性試験（JPC-■-371-02）

本試験は、無作為化、非盲験、2×2ラテン方格クロスオーバー、単回投与による2製剤間の生物学的同等性試験であり、平成9年12月22日医薬審発第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて実施した（2.7臨床概要2.7.1.2.3）。

健康成人男性（n=20）にドライシロップ剤及び錠剤のそれぞれ10 mgを2×2クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際、血漿中SCH 34117濃度の平均推移は両製剤間ではほぼ一致しており、各薬物動態パラメータの平均値についても両製剤間ではほぼ同様の値であった。対数変換したCmax及びAUC_{0-t}について算出した錠剤に対するドライシロップ剤の差の点推定値の真数はそれぞれ106%及び98.1%、90%信頼区間の真数はそれぞれ94.9%～118%及び92.0%～105%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

以上の結果から、ロラタジンのドライシロップ剤と錠剤とは生物学的に同等と結論された。

2.5.2.4 シロップ剤を用いた食事効果試験（JPC-■-370-02）

本試験は、無作為化、非盲験、2×2ラテン方格クロスオーバー、単回投与による食後及び空腹時投与間のバイオアベイラビリティ比較試験であり、12例の健康成人男性を対象として実施された（2.7臨床概要2.7.6.2.1）。

健康成人男性（n=12）にシロップ剤の10 mgを2×2クロスオーバー法により食後又は空腹時にそれぞれ単回経口投与した結果、空腹時投与と比較して食後投与では血漿中SCH 34117濃度のtmaxが1.5時間から2.33時間（約1.6倍）に遅延し、Cmaxは約23%低下した。しかし、血漿中SCH 34117濃度の平均推移はほぼ一致しており、AUC_{0-t}及びAUC_{0-∞}はほぼ同

様の値であった。対数変換したCmax及びAUC_{0-t}について算出した空腹時投与に対する食後投与の差の点推定値の真数はそれぞれ82.5%及び107%、90%信頼区間の真数はそれぞれ73.5%～92.6%及び97.3%～117%であり、AUC_{0-t}については生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。また、その他の薬物動態パラメータ（ $t_{1/2\lambda z}$, MRT_{0-t}）について食後投与及び空腹時投与の間に明らかな違いは認められなかった。

以上の結果から、本薬の薬効本体であるSCH 34117の血漿中濃度については、投与剤形に関わらず食事の影響を受けにくい特性が示唆された。

2.5.2.5 生物薬剤学に関する結論

- ・錠剤とシロップ剤とは生物学的に同等であった。
- ・シロップ剤とドライシロップ剤とは生物学的に同等であった。
- ・錠剤とドライシロップ剤とは生物学的に同等であった。
- ・SCH 34117のバイオアベイラビリティについて食事の影響を受けにくい特性が示唆された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ロラタジンの主要な作用機序はヒスタミンH₁受容体拮抗作用であり、経口投与後の抗ヒスタミン作用は持続的である。ロラタジンは脳内への移行性が低いため、古典的な抗ヒスタミン薬で問題となる鎮静作用が極めて少ない。また、ロラタジンは、経口投与後、初回通過効果により速やかに活性代謝物SCH 34117へと代謝される。SCH 34117のin vitroでの抗ヒスタミン活性に基づく効力比は、ロラタジン（未変化体）の7.9倍と高く、両薬物の血漿中濃度との関係から、ヒトに経口投与したときの薬効に寄与している主な薬物はSCH 34117であることが明らかとなっている。また、SCH 34117のヒトにおける主要な代謝経路は、3位水酸化体SCH 45581への変換であり、SCH 45581はさらにそのグルクロン酸抱合体へと代謝される（図 2.5.3-1 参照）。

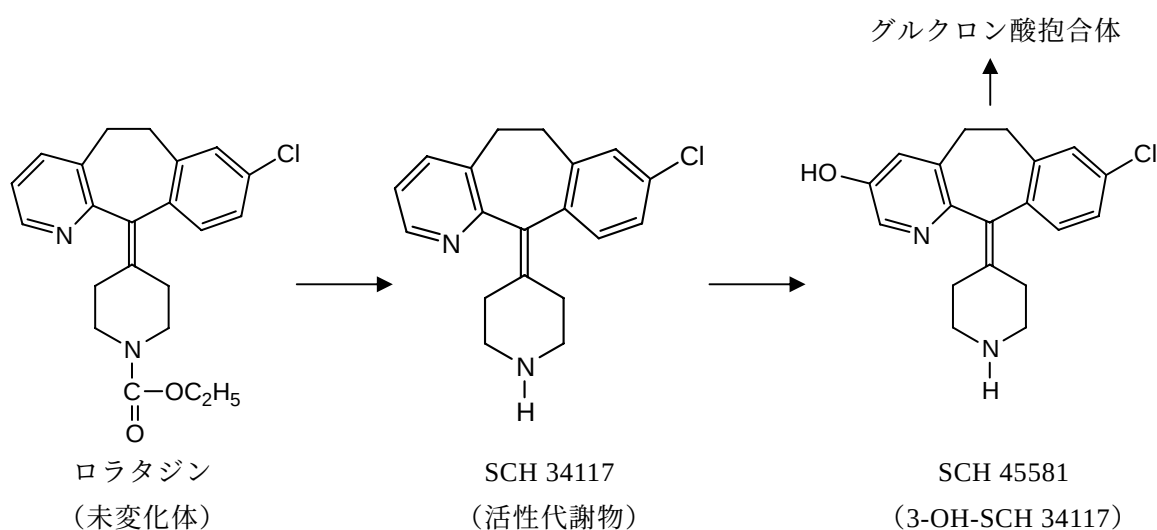


図 2.5.3-1 ロラタジンの主代謝経路

2.5.3.1 小児における薬物動態

ロラタジンは、現在本邦においては、成人についてのみ、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）に伴うそう痒の治療薬として錠剤及び口腔内速溶錠が承認されている。今回、ロラタジンの小児への適応拡大に際して、本薬の薬物動態に対する内因性要因として年齢による影響を考慮し、通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の小児患者（患児）を対象として本邦で実施された以下の第 III 相試験において、同時に血漿中薬物濃度の測定を行い、日本人の小児集団における薬物動態について検討した。

- ① ロラタジンシロップの小児における通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験（ケトチフェンドライシロップに対する非劣性の検討）（JPC-■■■■-370-31）
- ② ロラタジンドライシロップの小児におけるアトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験（ケトチフェンドライシロップに対する非劣性の検討）（JPC-■■■■-371-32/■■■■06DA231）

これらの臨床試験におけるロラタジンの用量は、海外で既に承認されているロラタジンシロップの小児用量及び本邦におけるケトチフェンの用法・用量を参考として、7～15 歳の小児（高年齢層）では成人と同様に 1 回 10 mg、3～6 歳の小児（低年齢層）ではその半量の 1 回 5 mg とした。また、用法はいずれも食後経口投与で 1 日 1 回 2 週間とした。

これらの試験における小児の薬物動態の検討目的は、ロラタジンを日本人小児（3～15 歳）に投与したときの血漿中薬物濃度を評価し、日本人成人における薬物動態データと比較することにより、小児における用量設定の妥当性を検討することである。すなわち、成人に比べて低体重の小児集団に上述の様に 5～10 mg の用量で投与した場合と、既に有効性と安全性が確認され承認されている日本人成人に 10 mg の用量で投与した場合（JPC-■■■■-370-01, JPC-■■■■-370-02, ■■■■13DA214, JPC-■■■■-371-02 及び錠剤及び口腔内速溶錠の申請時提出資料の 5 試験を含む計 9 試験を併合）を比較し、両投与条件下における血漿中薬物濃度（全身曝露）の差異について検討した。また、副次的に外国人小児における薬物動態データ（C■■■■-187-01, C■■■■-033-01）との比較可能性についても検討した。

血漿中薬物濃度測定用の採血回数は、小児患者（患児）では人道的に頻回採血が困難であること及び当該治験の主目的である有効性及び安全性の評価に与える影響を考慮して、最終服薬後の 1 時点のみとした。分析対象は、ロラタジン（未変化体）、SCH 34117（活性代謝物）及び SCH 45581（SCH 34117 の 3 位水酸化代謝物）とし、高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS；定量下限 ■■■■ ng/mL）により測定した。なお、上記 2 試験の被験者背景はほぼ同様であったこと、使用したロラタジンシロップ及びロラタジンドライシロップの両製剤は生物学的に同等であることが証明されていること（■■■■13DA214, 2.5.2.2 項参照）、また、上記 2 試験の各対象疾患での血漿中薬物濃度のデータ分布に明確な差異が認められなかったことから、2 試験の血漿中薬物濃度データを併合して評価した。

日本人小児の血漿中薬物濃度は 190 例のデータが得られ、そのうち高年齢層群（7～15 歳）は 139 例、低年齢層群（3～6 歳）は 51 例であった。小児の血漿中ロラタジン、SCH 34117 及び SCH 45581 濃度を濃度－時間分布図にプロットすると、いずれも高年齢層と低年齢層

でほぼ同じ範囲内に分布し、年齢層の違いによる相異は認められず、また、性差も認められなかった（2.7 臨床概要 2.7.2.3.1 参照）。

次に、今回得られた日本人の小児における血漿中ロラタジン(188 例)及び SCH 34117 濃度データ (190 例)を日本人の健康成人男性の濃度データ (164 例)と比較した（成人データは小児データとの比較のため、投与量を 10 mg に補正、反復投与の累積係数による補正、食事の影響によるバイオアベイラビリティの変化による補正を実施）。その結果、ロラタジン（未変化体）の小児における血漿中濃度は、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（SCH 34117 の slow metabolizer の可能性がある小児 1 例のデータを除いて）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、それ以外の約 7%が成人での範囲よりも低濃度域に分布した（2.7 臨床概要 2.7.2.3.2 参照）。なお、小児でこのように幅広い濃度分布が認められる現象の要因として、被験者背景や投与条件がよく管理された薬物動態試験（成人）と比較的広範な条件で実施された第 III 相試験（小児）の試験環境の相違及び小児での体重当たりの投与量の変動幅が成人の場合よりも広いことが考えられた。しかし、これら高濃度域又は低濃度域に分布した症例と成人の濃度域と同じ範囲に分布した症例を比較したところ、症状の改善の程度、有害事象の発現の有無と種類、薬剤との関連性について特異的又は系統的な違いは認められなかった（2.7 臨床概要 2.7.2.3.5 参照）。

同様に、日本人小児と外国人小児における血漿中ロラタジン及び SCH 34117 濃度データ（高年齢層 13 例：10 mg 投与、低年齢層 18 例：5 mg 投与）の比較を試みた。その結果、外国人小児でのデータが少なく比較可能性に限界があるものの、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かった（2.7 臨床概要 2.7.2.3.3 参照）。また、外国人小児と外国人成人における薬物動態の比較を行った結果、血漿中ロラタジン及び SCH 34117 濃度の C_{max} 及び AUC は、高年齢層に 10 mg 又は低年齢層に 5 mg のロラタジンを投与した場合と成人に 10 mg を投与した場合とで概ね近似した範囲の値を示すことが確認され、外国人についても小児と成人の薬物動態の類似性が示唆された（2.7 臨床概要 2.7.2.3.4 参照）。

以上より、日本人小児患者（患児）にロラタジンシロップ又はロラタジンドライシロップを、7～15 歳の患者には 10mg、3～6 歳の患者には 5mg の用量で食後に 1 日 1 回反復経口投与した際の血漿中薬物濃度（薬物の全身曝露）は、日本人成人に既承認の 10 mg の用量で投与した際の血漿中薬物濃度とほぼ同じ範囲の値を示し、上記の小児用量においてはほぼ成人と類似した薬物の全身曝露が得られることが示唆された。さらに、同一の用法用量における日本人小児と外国人小児の薬物動態の類似性、外国人小児と外国人成人の薬物動態の類似性が示唆された。

したがって、これらの成績は、本邦で申請するロラタジンの小児における用法・用量を「通常、3 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 5 mg、7 歳以上の小児には 1 回 10 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」と設定したことの妥当性を薬物動態（全身曝露）の観点から支持

するものと考えられた。

2.5.3.2 SCH 34117 から SCH 45581 への代謝過程における slow metabolizer の存在

ロラタジンは、前述のとおり、初回通過効果により速やかに活性代謝物 SCH 34117 へと代謝され、引き続き、主として 3 位水酸化体 SCH 45581 に代謝される（図 2.5.3-1 参照）。この SCH 34117 から SCH 45581 への代謝過程には slow metabolizer の存在が確認されており、表現型（phenotype）として血漿中 SCH 34117 濃度の上昇及び消失半減期の延長、ならびに血漿中 SCH 45581 濃度の低下が認められている。なお、SCH 34117 から SCH 45581 への酸化的代謝に関与している薬物代謝酵素は同定されておらず、この遺伝的多型性に関する遺伝子型（genotype）分類については明らかとなっていない。

SCH 34117 の slow metabolizer の定義は、①SCH 34117 に対する SCH 45581 の AUC 比が 10%未満であること及び②SCH 34117 の消失半減期が 50 時間を超えることの 2 つの条件を満たすこととされている。欧米人（成人被験者）における slow metabolizer の発現頻度は約 6%であり、黒人では約 20%と高く、明らかな人種差が認められている。小児被験者の各人種における発現頻度は、成人被験者での発現頻度とほぼ同じであり、また、有害事象の発現状況（発現頻度、発現時期及び重篤度）は、成人及び小児のいずれにおいても normal metabolizer 群と slow metabolizer 群でほぼ同様であった。

日本人については、先回の口腔内速溶錠（クラリチンレディタブ錠 10 mg）の申請において、それまでに 124 例の成人被験者のデータが集積されており、slow metabolizer に該当する症例は 1 例も認められていないことを報告した。今回、その後に得られた成績（■13DA214 及び JPC-■-371-02）も併合した結果、現在までに 164 例の成人被験者のデータが集積され、同様に、slow metabolizer に該当する症例は認められなかった。この試験データに基づくと、日本人では少なくとも黒人で認められたような高頻度の slow metabolizer の発現はないことが示唆され、日本人での SCH 34117 の slow metabolizer の存在が本剤の臨床適用において問題となる可能性は少ないと考えられた。

また、今回、前述の日本人小児を対象としたアレルギー性鼻炎及び小児アトピー性皮膚炎に対する臨床試験（JPC-■-370-31 及び JPC-■-371-32/■06DA231）における血漿中ロラタジン、SCH 34117 及び SCH 45581 濃度データでは、全 190 例のうち 1 例が slow metabolizer 該当症例であった可能性が示唆された。しかし、今回の試験データは 1 被験者につき 1 時点のデータであり、AUC 及び半減期の評価が不可能であることから、日本人の小児集団における slow metabolizer の存在については、今後さらに検討を要すると考えられた（2.7 臨床概要 2.7.2.3.7 参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

小児での有効性の評価は、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（JPC-■-370-31）及びアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験（JPC-■-371-32 / ■06DA231）の2試験で実施した。

2試験とも、ケトチフェンを対照薬とし、対照薬よりも有効性が劣らないことをもってシロップ剤及びドライシロップ剤それぞれの有効性を検証した。ケトチフェンが対照薬として適切であることは、ケトチフェンの小児に対する臨床的有用性が国内外で認められており、国内では小児のアレルギー性疾患の治療に繁用されていること、さらに成人ではアレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹を対象とした比較試験によって、ケトチフェンを対照薬としたロラタジンの有効性が確認されており、小児を対象とした比較試験においてもケトチフェンがもっとも適切な対照薬であると考えたことによる。

また、2試験とも、被験者を低年齢層群（3～6歳）と高年齢層群（7～15歳）の二層に分けてそれぞれで無作為化をはかり、低年齢層群ではロラタジンの投与量を5 mg/日、ケトチフェンの投与量を1.2 mg/日、高年齢層群ではロラタジンの投与量を10 mg/日、ケトチフェンの投与量を2.0 mg/日とした。治験薬の投与期間はどちらも2週間であった。このように、対象疾患は異なるものの、2試験の基本的な構成は同様であった。

その結果は、2試験のいずれについても被験薬の実対照薬に対する非劣性を検証するものであった。以下に各試験の結果を概括する。

2.5.4.1 通年性アレルギー鼻炎を対象とした比較試験（JPC-■-370-31）

本試験では、鼻アレルギー診療ガイドラインの重症度分類で中等症以上の小児を対象とした。選択基準は、対照観察期間中に、①皮膚反応又は特異的IgE抗体定量法で通年性の抗原が陽性、かつ②鼻汁中細胞診検査（好酸球、好中球）で好酸球数が陽性かつ好中球数と同数又は優位である、こととした。これらの検査は、非アレルギー性鼻炎を除外する目的で実施した。

本試験では、対照薬をケトチフェンとし、治験薬の剤形をシロップ剤、対照薬の剤形をドライシロップ剤とした。

また、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、国内外での臨床試験でも鼻症状を主要評価項目としている。なお、成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした比較試験では、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感及び後鼻漏を5鼻症状スコアとし、鼻汁（鼻をかむ回数）と後鼻漏（喉へ落ちる鼻汁）とを区別していた。しかし、小児は鼻をかまないことも多く、鼻をかむ回数のみで鼻汁を評価することはできない。また、日記は主として代諾者等が記録することから、患児を観察して後鼻漏を判定することは困難と考えた。このため本試験では、すすったり、飲み込んだりすることも含めて鼻汁を判定することとし、後鼻漏を評価項目から除いた。

非劣性の同等限界値は0.7とした。すなわち、投与前値を共変量、年齢層と投与群量を固定効果とする共分散分析モデルから算出した平均値（調整平均値）の差（ロラタジン群 - ケトチフェン群）の両側95%信頼区間の上限が0.7を超えない場合を非劣性と判定した。

(同等限界値の設定法は 2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.3.1 参照)。

本試験の結果、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、ロラタジン群 92 例、ケトチフェン群 87 例が治験を完了した。治験を途中で中止した被験者は、ロラタジン群 4 例、ケトチフェン群 5 例であった。中止理由の内訳は、有害事象発現、服薬拒否又は服薬不規則であった。治験を中止した被験者のうち、ケトチフェン群の 1 例は治験薬の割付け直後に有害事象（咽喉頭炎）が発現し、治験薬を服薬しなかったため、最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団から除外した。したがって、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。

FAS の年齢層別の内訳は、ロラタジン群では低年齢層群（3～6 歳）25 例、高年齢層群（7～15 歳）71 例、ケトチフェン群では低年齢層群 25 例、高年齢層群 66 例で、低年齢層群が 4 年齢、高年齢層群が 9 年齢を区分として含むという構成比にほぼ近い分布であった。したがって、本試験の結果を実際の日本人小児集団に対する有効性として外挿することは妥当と考えた。

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、投与 2 週後 4.6、ケトチフェン群では投与前 6.4、投与 1 週後 5.1、投与 2 週後 4.6 と、両群とも投与開始後にスコアが減少した。また、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。この調整平均値の差の 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、ロラタジンシロップのケトチフェンシロップに対する非劣性が検証された（表 2.5.4-1）。（2.7 臨床概要 2.7.3.3.2.1 参照）

なお、治験実施計画書に適合した集団（PPS）でも同様に非劣性が検証され、FAS の解析結果の安定性が確認された。

表 2.5.4-1 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

2.5.4.2 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験 (JPC-■■■-371-32/■■■06DA231)

本試験の対象は、Hanifin 及び Rajka の診断基準に準じてアトピー性皮膚炎と診断され、かつ副腎皮質ステロイド外用剤による治療が必要な小児で、導入観察期終了時（割付け日前日）の日中又は夜間のそう痒の程度が軽度以上のものとした。すべての被験者は、観察期開始時から治験用のロコイド軟膏（副腎皮質ステロイド剤）を使用し、頭部及び顔面以外の塗布を必要とする病変に 1 日 1 回～数回の単純塗布を行った。

本試験では、対照薬をケトチフェンとし、治験薬及び対照薬の剤形をドライシロップ剤とした。

有効性の主要評価項目は、「投与 1 週後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、痒みに対する有効性をそう痒スコアによって評価することとした。そう痒スコアは、評価時期ごとに日中及び夜間で評価し、スコアの高い方を「主要そう痒スコア」とした。

非劣性の同等限界値は 0.31 とした。すなわち、投与前の主要そう痒スコア及び年齢層を調整因子とした群間の平均値（調整平均値）の差（ロラタジン群 - ケトチフェン群）の両側 95%信頼区間の上限が 0.31 を超えない場合を非劣性と判定した（同等限界値の設定法は 2.7 臨床概要 2.7.3.1.1.3.2 参照）。

本試験を実施した結果、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、ロラタジン群 98 例、ケトチフェン群 98 例が治験を完了した。無作為化後に治験を中止したのはロラタジン群 3 例、ケトチフェン群 2 例で、中止理由は、有害事象の発現（ロラタジン群 2 例、ケトチフェン群 1 例）、原疾患の悪化（ケトチフェン群 1 例）、被験者の都合（ロラタジン群 1 例）であった。

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。年齢層別の内訳は、ロラタジン群では低年齢層 30 例、高年齢層 71 例、ケトチフェン群では低年齢層 30 例、高年齢層 70 例で、低年齢層が 4 年齢、高年齢層が 9 年齢を区分として含むという構成比にほぼ従った分布であった。したがって、本試験の結果を実際の日本人小児集団に対する有効性として外挿することは妥当と考えた。

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。投与前値と年齢層を共変量とした 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 2.5.4-2）。

なお、治験実施計画書に適合した集団（PPS）でも同様に非劣性が検証され、FAS の解析結果の安定性が確認された。（2.7 臨床概要 2.7.3.3.2.3 参照）

表 2.5.4-2 アトピー性皮膚炎の主要そう痒スコアの変化

	薬剤	n	3 日後	1 週後	2 週後 (又は中止時)
投与前からの 変化量 (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

2.5.4.3 用量反応関係

小児通年性アレルギー鼻炎を対象とした試験, 及び小児アトピー性皮膚炎を対象とした試験のそれぞれ体重当たりの投与量と, 有効性評価項目 (1 週後の 4 鼻症状スコア, 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重回帰分析を行った. その結果, 体重当たりの投与量の有効性評価項目の変化量に及ぼす影響は, ロラタジン群, ケトチフェン群のいずれにおいても有意ではなかった (2.7 臨床概要, 2.7.3.3.3.2 参照). また, 年齢あるいは年齢層が有効性に及ぼす影響について検討したが, いずれも有効性評価項目の変化量に影響はみられなかった (2.7 臨床概要, 2.7.3.3.3.1 参照). さらに, 体重当たりの投与量あるいは年齢と, 有害事象及び副作用の発現率の関係を調べたが, いずれも相関はみられなかった (2.7 臨床概要, 2.7.4.2.1.1.1.5 及び 2.7.4.2.1.1.1.6 参照).

この結果から低年齢層 (3～6 歳: 5mg/日), 高年齢層 (7 歳以上: 10mg/日) のそれぞれで単一用量を設定することに大きな問題はないものと考えた.

2.5.5 安全性の概括評価

通年性アレルギー鼻炎を対象とした試験 (JPC-370-31) では, 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) を安全性の解析対象とした.

治験中に発現した有害事象は, ロラタジン群 39 例 (41%) に 58 件, ケトチフェン群 38 例 (42%) に 61 件であった. また, 治験中に発現した副作用は, ロラタジン群では 12 例 (12%) に 16 件, ケトチフェン群に 11 例 (12%) に 17 件であった. 有害事象, 副作用のいずれについても, 発現率に群間の差は認められなかった (Fisher's Exact Test; それぞれ $p=0.8830$, $p=1.0000$).

発現率の高かった有害事象は, ロラタジン群では傾眠 7 例 (7%), 咳嗽 7 例 (7%), 鼻咽頭炎 5 例 (5%), ケトチフェン群では傾眠 8 例 (9%), 鼻出血 8 例 (9%), 咳嗽 6 例 (7%), 発熱 6 例 (7%), 腹痛 4 例 (4%), 下痢 4 例 (4%) であった. 有害事象のうち臨床検査値の変動に関するものは, ロラタジン群では 4 例に 5 件 (肝機能検査値異常 [GPT 及び γ -GTP の上昇], 血中尿素増加, リンパ球数減少, 白血球数減少, 好中球百分率増加が各 1 件), ケトチフェン群では 5 例に 7 件 (白血球百分率異常, 好酸球数増加, 好中球数減少, 血小板数減少, 白血球数増加が各 1 件, 白血球数減少 2 件) であった (2.7 臨床概要 2.7.4.2.1.1.1.2 参照).

すべての有害事象は軽度又は中等度で、高度な有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象は、ロラタジン群 4 例に 4 件、ケトチフェン群 6 例に 10 件報告された。いずれも、インフルエンザ、発熱、気管支炎等の偶発症の出現によって治験薬の投与中止又は休薬などの処置をしたもので、すべて「治験薬との関連なし」と判定された（2.7 臨床概要 2.7.6.6.1.1.6.1）。

アトピー性皮膚炎を対象とした試験（JPC-■■■-371-32/■■■06DA231）では、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 件みられた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかったもの、すなわち副作用は、ロラタジン群では 4 例（4%）に 7 件、ケトチフェン群では 10 例（10%）に 16 件認められた。有害事象、副作用のいずれについても、発現率に群間の差は認められなかった（Fisher's Exact Test；それぞれ $p=1.0000$, $p=0.1047$ ）。

発現の多かった有害事象は、ロラタジン群では傾眠 4 例（4%）、鼻咽頭炎 6 例（6%）、ケトチフェン群では傾眠 8 例（8%）、ALT（GPT）上昇 4 例（4%）であった。

有害事象として扱った臨床検査値の異常変動は、ロラタジン群では 4 例に 7 件（ γ -GTP 上昇、肝機能検査異常、尿中蛋白陽性が各 1 件、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇が各 2 件）、ケトチフェン群では 7 例に 12 件（血中コレステロール減少 1 件、好酸球数増加、リンパ球形態異常が各 2 件、AST（GOT）上昇 3 件、ALT（GPT）上昇 4 件）であった。いずれの異常変動も軽度であった。

重篤な有害事象はロラタジン群の 1 例に認められ、内容は髄膜炎の併発であった。本被験者では投与開始後 12 日に発熱、悪寒が生じ、血液・髄液検査（白血球、細胞数増加）から髄膜炎と診断され、治験を中止した。翌日からゾビラックス 400～600 mg/日及びセフォタックス 1600～3200 mg/日を点滴投与し、投与終了後 16 日に髄膜炎が消失した。髄膜炎は感染症であり、偶発的に発症したものと考えられたことから、治験薬との関連性はなしと判定された（2.7 臨床概要 2.7.4.2.1.3.1 参照）。

2 つの比較試験におけるロラタジン群とケトチフェン群との傾眠の副作用発現率は、通年性アレルギーの比較試験がそれぞれ 6%（6/96）と 9%（8/91）、アトピー性皮膚炎の比較試験がそれぞれ 1%（1/101）と 6%（6/100）であり、群間に有意差を認めなかった（Fisher's Exact Test；それぞれ $p=0.5850$, $p=0.0649$ ）。

一方、ロラタジンは眠気の少ないことを特徴の一つとしており、実際、成人の通年性アレルギー性鼻炎患者及び慢性蕁麻疹を対象とした比較試験では、眠気（傾眠）の副作用発現率がロラタジン 10mg 投与群では 13.4%（31/231）で、対照薬ケトチフェン群の 51.9%（120/231）よりも 1/4 近く小さく、プラセボ（12.9%）と同程度であった。このように小児と成人とで結果に違いを認めた原因として、①小児が眠気を自覚して治験責任（分担）医師や治験協力者に報告することに限界があった可能性、②代諾者の観察では、幼稚園や学校で発現した眠気のすべてを把握できなかった可能性、の 2 つが考えられた。このような情報収集上の制限から、小児での臨床試験では、成人でみられたような、本剤群とケト

チフェン群での傾眠の発現率の差を検出することは、困難と考えられた。(2.7 臨床概要 2.7.4.2.1.1.1.8)。

反復性上気道感染のリスクのある被験者を対象として国外で実施された 1 年間の長期投与試験では、12～30 ヶ月齢の小児被験者に対して、ロラタジン又はプラセボシロップを 1 年間投与した。ロラタジンの投与量は、24 ヶ月齢以下の被験者に対しては 2.5mg/日、24 ヶ月齢を超えた被験者に対しては 5mg/日であった。試験期間中に満 2 歳の誕生日を迎えた場合、投与量は 2.5mg/日から 5mg/日へ増量された。本試験における安全性評価対象例は 397 例(ロラタジン群 199 例、プラセボ群 198 例)であった。ロラタジン群及びプラセボ群における有害事象発現頻度はそれぞれ 84.4% (168/199) 及び 81.3% (161/198) であり、器官分類別の比較でも著明な差は認められなかった。また、副作用発現頻度は 12.1% (24/199) 及び 8.1% (16/198) であったが、いずれの投与群においてもほとんどの副作用が軽度又は中等度であり、生命に危険を及ぼす可能性のある副作用は認められなかった (2.7 臨床概要 2.7.4.2.1.1.2.2 参照)。

したがって、ロラタジンの 1 年間の長期投与試験においても、安全性に関して特に問題はないと考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

小児のアレルギー疾患に対するロラタジンの有効性及び安全性の検討に際し、耳鼻科領域では通年性アレルギー性鼻炎、皮膚科領域でアトピー性皮膚炎の 2 つの疾患を選択した。

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。また、ロラタジンの用量は、7～15 歳の高年齢層では成人と同様に 1 回 10 mg、3～6 歳の低年齢層ではその半量の 1 回 5 mg とした。

有効性評価に関しては、通年性アレルギー性鼻炎の小児を対象とした試験(JPC-■■■-370-31)により、主要評価項目である 4 鼻症状スコアについて、ロラタジンシロップのケトチフェンドライシロップ対する非劣性が検証された。年齢層で比較した場合、ロラタジン群では投与 2 週後(中止時)で高年齢層のスコアが低年齢層に比べて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。また、アトピー性皮膚炎の小児を対象とした試験(JPC-■■■-371-32/■■■06DA231)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、ロラタジンドライシロップのケトチフェンドライシロップに対する非劣性が検証された。また、年齢層で比較した場合、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。

安全性について、2 試験ともに有害事象及び副作用の発現率において、ロラタジン投与群とケトチフェン投与群との間に差は認められなかった (Fisher's Exact Test；アレルギー

性鼻炎 それぞれ $p=0.8830$, $p=1.0000$, アトピー性皮膚炎 それぞれ $p=1.0000$, $p=0.1047$).

2つの比較試験を併合した集団でのロラタジンの有害事象は、197 例中 73 例 (37.1%) に認められ、年齢層で比較した場合、低年齢層群では 55 例中 18 例 (32.7%), 高年齢層群では 142 例中 55 例 (38.7%) であり、有害事象の発現率の明らかな差は認められなかった。副作用については 197 例中 16 例 (8.1%) に認められ、低年齢層群では 55 例中 3 例 (5.5%), 高年齢層群では 142 例中 13 例 (9.2%) であった。低年齢層群に比べて高年齢層群において発現率がやや大きかったが、各年齢別での体重当たりの 1 日投与量と副作用の関係について検討した結果、体重当たりの 1 日投与量が高くなる 3 歳や 7 歳など特定の年齢層で副作用の発現が偏る傾向は認められなかった。2 試験の併合集団における安全性評価に関する詳細は 2.7 臨床概要 2.7.4.2.1.1.1.4 に示した。

薬物動態については、2つの比較試験に伴って血漿中薬物濃度を測定し、日本人小児集団における検討を行った。血漿中ロラタジン、活性本体である SCH 34117 濃度を濃度－時間分布図にプロットしたところ、高年齢層群と低年齢層群でいずれもほぼ同じ範囲内に分布し、年齢層による明らかな相異は認められなかった (2.7 臨床概要, 2.7.2.2.4 参照)。

さらに、小児集団 (3～15 歳) に 5～10 mg の用量で投与した場合と、既に有効性と安全性が確認され承認されている日本人成人に 10 mg の用量で投与した場合で比較し、両投与条件における薬物の全身曝露の差異について検討した。その結果、ロラタジンの小児における血漿中濃度を濃度－時間分布図にプロットしたところ、個体間のばらつきが大きかったものの、成人における濃度－時間推移の範囲とほぼ同じ分布を示した。また、SCH 34117 の小児における血漿中濃度は、その約 85%が成人における濃度－時間推移の範囲とほぼ同じ分布を示した (2.7 臨床概要, 2.7.2.3.2 参照)。

同様に、日本人小児集団 (3～15 歳) における血漿中薬物濃度データと外国人小児における血漿中薬物濃度データ (高年齢層 13 例: 10 mg 投与, 低年齢層 18 例: 5 mg 投与) の比較を試みた。その結果、血漿中ロラタジン及び SCH 34117 濃度の分布範囲は、高年齢層群及び低年齢層群ともに日本人小児と外国人小児の間で明らかな差がなかった (2.7 臨床概要, 2.7.2.3.3 参照)。

したがって、日本人小児患者にロラタジンを、7～15 歳の患者には 10mg, 3～6 歳の患者には 5mg の用量で食後 1 日 1 回反復経口投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人に既承認の 10 mg の用量で投与した際の血漿中薬物濃度とほぼ同じ範囲の値を示すものと考えられた。

以上より、ロラタジンは、ケ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を対象とした比較試験 2 試験において、対照薬に対する有効性の非劣性が検証され、これらの疾患は、それぞれアレルギー性の鼻症状及び皮膚症状を代表するものであることから、小児のアレルギー性疾患に対して有効と判断した。また、年齢層別投与量における有効性及び安全性の関係では、いずれの試験においても、ロラタジンの年齢層別投与量が主要評価項目に有意な影響を及ぼさなかった (分散分析; アレルギー性鼻炎 $p=0.8058$, アトピー性皮膚炎 $p=0.7781$)。また、ロラタジンの体重当たりの 1 日投与量と有害事象及び副作用の発現の有無には明らかな相関関係が認められなかった (Spearmanの

順位相関係数；有害事象ではアレルギー性鼻炎 $r_s=0.06163$, $p=0.5508$, アトピー性皮膚炎 $r_s=-0.12545$, $p=0.2113$, 副作用ではアレルギー性鼻炎 $r_s=0.00171$, $p=0.9868$, アトピー性皮膚炎 $r_s=-0.11584$, $p=0.2487$). さらに, 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から, 日本人小児に本薬を 5mg/日あるいは 10mg/日投与した際の血漿中薬物濃度は, 欧米人の小児に同じ用量を投与した場合, あるいは日本人成人に本薬を 10mg/日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.

これらの成績は, 本邦で申請するロラタジンの小児における効能・効果を「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・用量を「通常, 3 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 5 mg, 7 歳以上の小児には 1 回 10 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する.」と設定したことの妥当性を支持するものと考えられた.

2.5.7 参考文献

- 1) 斎藤博久．小児のアトピー・喘息・皮膚炎の病態生理と診断・治療．真興交易医書出版部；2000．
- 2) 宮本昭正監修．中川武正，池澤善郎，近藤直実，竹中洋，柳原行義編集．コンパクト臨床アレルギー学．南江堂；2000
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会，鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー，2005 年版（改訂第 5 版），ライフ・サイエンス．
- 4) 日本皮膚科学会，アトピー性皮膚炎治療ガイドライン改訂委員会，日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版．日皮会誌，114（2），135-142，2004．