

2.7.3.3.3.2 体重当たりの1日投与量に関する有効性の検討

通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験において、治験薬の体重当たりの1日投与量と投与1週後の4鼻症状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、ロラタジン群、ケトチフェン群のいずれも体重当たりの投与量の4鼻症状スコアの変化量に及ぼす影響は有意ではなく(それぞれ $p=0.0607$, $p=0.5321$)、当該試験で設定した用量の範囲内では、ロラタジン群、ケトチフェン群のいずれにおいても4鼻症状スコアと体重当たりの1日投与量との相関関係は認められなかった(表 2.7.3-36)。

表 2.7.3-36 体重当たりの1日投与量と投与1週後における4鼻症状スコアの投与前からの変化量(投与前の4鼻症状スコアによる調整)

	検定項目	自由度	回帰係数	SE	T 統計量	p値 ^a
ロラタジン群	切片	93	2.50	0.93	2.68	—
	投与前値	93	-0.42	0.10	-4.25	$p=0.0000$
	体重当たり1日投与量	93	-4.15	2.19	-1.90	$p=0.0607$
ケトチフェン群	切片	88	1.42	0.81	1.75	—
	投与前値	88	-0.48	0.08	-5.74	<0.0001
	体重当たり1日投与量	88	5.79	9.22	0.63	$p=0.5321$

a: 重回帰分析

同様に、アトピー性皮膚炎の比較試験においても、治験薬の体重当たりの1日投与量と投与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重回帰分析を行った。

その結果、ロラタジン群、ケトチフェン群のいずれにおいても体重当たりの投与量の主要そう痒スコアの変化量に及ぼす影響は有意ではなく(それぞれ $p=0.3874$, $p=0.3284$)、当該試験で設定した用量の範囲内では、ロラタジン群、ケトチフェン群のいずれにおいても主要そう痒スコアの変化量と体重当たりの1日投与量との相関関係は認められなかった(表 2.7.3-37)。

表 2.7.3-37 体重当たりの投与量と投与1週後の主要そう痒スコアの変化量
(投与前の主要そう痒スコアによる調整)

投与群	検定項目	自由度	回帰係数	SE	T 統計量	p値 ^a
ロラタジン群	切片	98	1.0005	0.3943	2.54	—
	投与前主要そう痒スコア	98	-0.5170	0.1258	-4.11	$p<0.0001$
	体重当たり1日投与量	98	-0.7496	0.8634	-0.87	$p=0.3874$
ケトチフェン群	切片	97	0.8896	0.3787	2.35	—
	投与前主要そう痒スコア	97	-0.4880	0.1086	-4.49	$p<0.0001$
	体重当たり1日投与量	97	-3.6074	3.6723	-0.98	$p=0.3284$

a: 重回帰分析

なお、今回資料概要を作成するに際して、申請前相談において総合機構より体重と投与量との関係について十分に検討しておくことが必要であるとの助言を受けたことを踏まえ、さらに、体重当たりの1日投与量と有効性との関係について詳細に検討した。以下に結果を示す。

2.7.3.3.2.1 体重当たりの 1 日投与量と有効性の関係（年齢別の検討）

本セクションでは、セクション 2.7.3.3.2 で検討に用いた解析方法（重回帰分析）とは異なる方法（共分散分析）を用いて、投与 1 週後における 4 鼻症状スコア及び主要そう痒スコアの投与前値からの変化量について各年齢間で比較検討した。

2.7.3.3.2.1.1 通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験

ロラタジンの 5mg/日を投与した 3～6 歳の低年齢層、10mg/日を投与した 7～15 歳の高年齢層のいずれにおいても年齢が高くなるにつれて体重が重くなるため、体重当たりの 1 日投与量は、年齢が上がるにつれて少なくなる傾向が示唆された（分散分析；3～6 歳： $p<0.001$ ，7～15： $p<0.001$ ）。しかし、投与 1 週後における 4 鼻症状スコアの投与前からの変化量は、投与前の 4 鼻症状スコア、年齢及び体重当たりの 1 日投与量からなるモデルにて検討した結果、体重当たりの 1 日投与量には有意な差はなく（ $p=0.8058$ ）、また、年齢間にも有意な差は認められなかった（ $p=0.3523$ ）（表 2.7.3-38）。したがって、この結果より、体重当たりの 1 日投与量と年齢間の差は誤差範囲内と考えられ、臨床上無視できるレベルと考えた。参考により上記モデルを用いて、年齢別の 4 鼻症状スコアの変化量及びその 95% 両側信頼区間を示した（表 2.7.3-39、図 2.7.3-15）。

表 2.7.3-38 体重当たりの 1 日投与量と 4 鼻症状スコアの変化量（投与 1 週後）の関係

検定項目	自由度	F 値	p 値 ^a
体重当たりの 1 日投与量	1	0.06	0.8058
4 鼻症状スコアの投与前値	1	22.14	<0.0001
年齢	12	1.12	0.3523

a：分散分析

表 2.7.3-39 各年齢における体重当たりの 1 日投与量及び 4 鼻症状スコアの変化量

年齢	症例数	体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg/day)	4 鼻症状スコアの変化量 ^{注)}	95%両側信頼区間
3 歳	4 例	0.328	-3.31	-5.07 ~ -1.55
4 歳	6 例	0.302	-0.96	-2.39 ~ 0.47
5 歳	3 例	0.281	-1.22	-3.25 ~ 0.82
6 歳	12 例	0.238	-1.52	-2.62 ~ -0.43
7 歳	8 例	0.419	-2.45	-3.93 ~ -0.98
8 歳	11 例	0.375	-2.69	-3.86 ~ -1.52
9 歳	17 例	0.342	-2.05	-2.95 ~ -1.16
10 歳	9 例	0.306	-1.55	-2.71 ~ -0.38
11 歳	5 例	0.253	-0.23	-1.85 ~ 1.38
12 歳	9 例	0.227	-0.43	-1.70 ~ 0.84
13 歳	7 例	0.243	-1.47	-2.85 ~ -0.09
14 歳	3 例	0.209	-1.79	-3.90 ~ 0.33
15 歳	2 例	0.176	-2.17	-4.78 ~ 0.44

注) 投与前値で調整した調整平均値

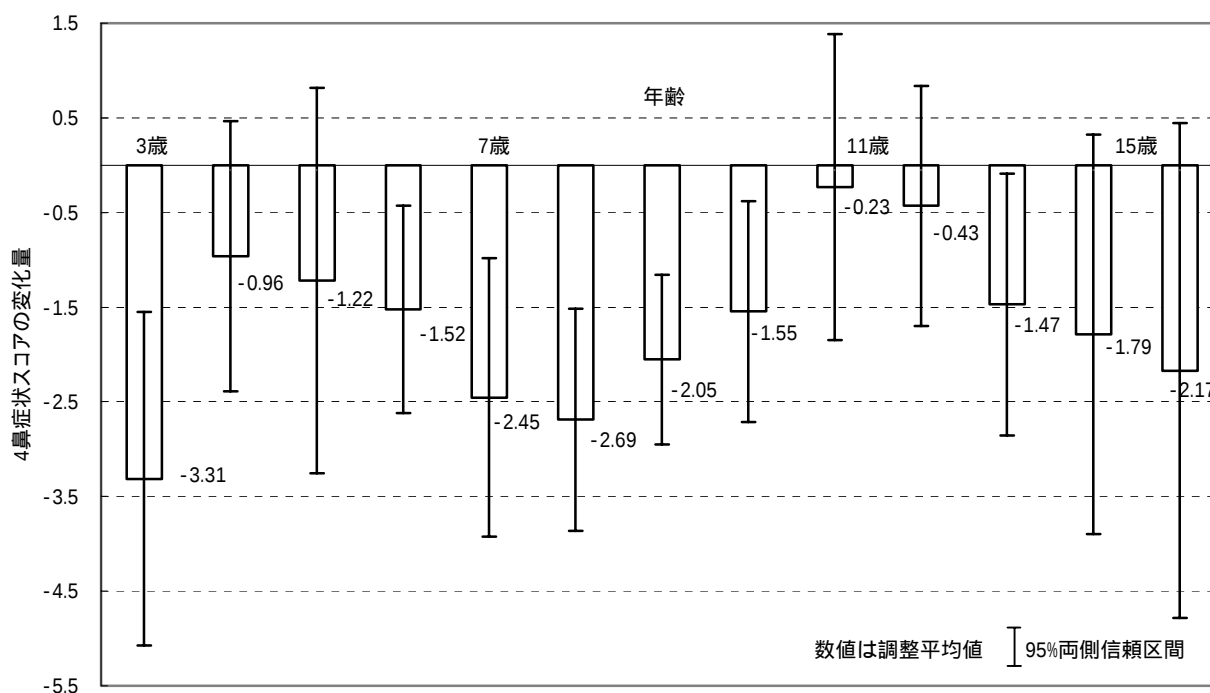


図 2.7.3-15 各年齢における 4 鼻症状スコアの変化量（調整平均値）

2.7.3.3.2.1.2 アトピー性皮膚炎に対する比較試験

本試験においても，ロラタジンの 5mg/日を投与した 3～6 歳の低年齢層，10mg/日を投与した 7～15 歳の高年齢層の双方で，体重当たりの 1 日投与量は年齢が上がるにつれて少なくなる傾向が示唆された（分散分析；3～6 歳： $p<0.001$ ，7～15： $p<0.001$ ）。しかし，投与 1 週間における主要そう痒スコアの投与前からの変化量は，投与前の主要そう痒症状スコア，年齢及び体重当たりの 1 日投与量からなるモデルにて検討した結果，体重当たりの 1 日投与量には有意な差はなく（ $p=0.7781$ ），また，年齢間にも有意な差は認められなかった（ $p=0.6768$ ）（表 2.7.3-40）。したがって，この結果より，体重当たりの 1 日投与量と年齢間の差は誤差範囲内と考えられ，临床上無視できるレベルと考えた。

参考上記モデルを用いて，年齢別の主要そう痒スコアの変化量及びその 95%両側信頼区間を示した（表 2.7.3-41，図 2.7.3-16）。

表 2.7.3-40 体重当たりの 1 日投与量と主要そう痒スコアの変化量との関係

検定項目	自由度	F 値	p値 ^a
体重当たりの 1 日投与量	1	0.08	0.7781
主要そう痒スコアの投与前値	1	9.71	0.0025
年齢	12	0.77	0.6768

a：分散分析

表 2.7.3-41 各年齢における体重当たりの1日投与量及び主要そう痒スコアの変化量

年齢	症例数	体重当たりの1日投与量 (mg/kg/day)	主要そう痒スコアの変化量 注)	95%両側信頼区間
3歳	2例	0.401	-0.94	-2.02 ~ 0.13
4歳	7例	0.302	-0.75	-1.30 ~ -0.21
5歳	11例	0.273	-0.31	-0.75 ~ 0.12
6歳	10例	0.248	-0.35	-0.81 ~ 0.10
7歳	5例	0.447	-0.68	-1.50 ~ 0.14
8歳	10例	0.345	-0.41	-0.91 ~ 0.09
9歳	10例	0.308	-0.33	-0.79 ~ 0.14
10歳	11例	0.290	-0.62	-1.06 ~ -0.19
11歳	6例	0.263	-0.50	-1.08 ~ 0.08
12歳	7例	0.232	-0.27	-0.82 ~ 0.28
13歳	7例	0.213	-0.93	-1.50 ~ -0.36
14歳	6例	0.181	-0.80	-1.45 ~ -0.16
15歳	9例	0.173	-0.22	-0.78 ~ 0.34

注) 投与前値で調整した調整平均値

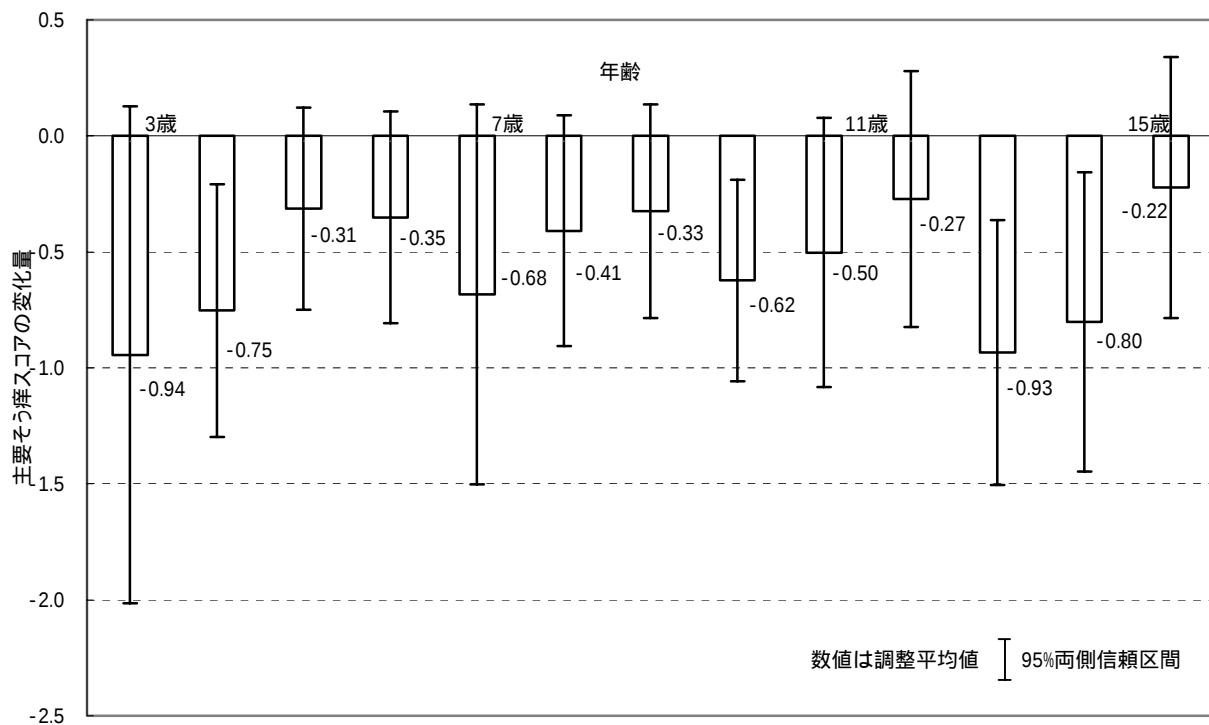


図 2.7.3-16 各年齢における主要そう痒スコアの変化量 (調整平均値)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦におけるロラタジンの小児に対する臨床試験での用法・用量は，日本人成人と外国人成人及び外国人小児と外国人成人の間での薬物動態の比較ならびに日本人小児と外国人小児間の身長・体重の比較により，日本人小児に対して外国人における小児用量を投与した際にも日本人成人と類似したロラタジン及び SCH 34117 の薬物動態が得られると考えられたこと，米国他海外ではこの推奨用法・用量で既に広く使用され，有効性・安全性について多くのデータが得られていることから，海外（米国）の小児における承認用法・用量を参考に，3～6歳の低年齢層患児には1回5mg 1日1回，7～15歳の高年齢層患児には1回10mg 1日1回と定めた（セクション 2.7.3.1.1.1）。推奨される用法・用量は，臨床試験において血漿中薬物濃度を1ポイント測定し，臨床試験で得られた有効性・安全性及び血漿中薬物濃度のデータから，事後的にその妥当性を検討した上で決定した。以下に，推奨用法・用量の設定根拠について詳述する。

2.7.3.4.1 有効性と設定した用法・用量の妥当性について

2.7.3.4.1.1 通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験での検討

通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験では，主要評価項目である4鼻症状スコアは，ロラタジン群では投与前 7.1 ± 0.2 （平均値 $\pm$ 標準誤差），投与1週後 5.4 ± 0.2 ，ケトチフェン群では投与前 6.4 ± 0.2 ，投与1週後 5.1 ± 0.2 と，両投与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は，ロラタジン群では5.28，ケトチフェン群では5.41であり，ロラタジン群はケトチフェン群に比し低値を示した。調整平均値の差〔ロラタジン群 - ケトチフェン群〕の95%両側信頼区間は-0.6212～0.3762と推定され，事前に定めた同等限界値(0.7)を超えなかったことから，本薬シロップ剤のケトチフェンに対する非劣性が検証された（セクション 2.7.3.3.2.1）。また，投与2週後における調整平均値の差の95%信頼区間は-1.0377～0.2489となり，投与1週後と同様の結果であった。全般改善度では，ロラタジン群はケトチフェン群に対して，投与1週後及び2週後(中止時)のいずれの評価時期においても改善率(中等度以上)で上回り，改善率の差〔ロラタジン群 - ケトチフェン群〕の95%信頼区間は，それぞれ-7.1%～21.3%，-3.2%～25.3%と推定された。また，3主徴スコア，鼻汁以外の各鼻症状スコア，日常生活の支障度スコアにおいても，投与2週後におけるロラタジン群の調整平均値は，ケトチフェン群に比し低値を示し，症状別改善度における投与2週後の改善率はいずれの症状においてもロラタジン群でケトチフェン群に比し高値を示した。これらのことから，小児のアレルギー性鼻炎に対して，ロラタジン群はケトチフェン群と比べて投与1週後だけでなく投与2週後（中止後）においても同程度の有効性を有する薬剤であると考えられた。

2.7.3.4.1.2 アトピー性皮膚炎に対する比較試験での検討

アトピー性皮膚炎に対する比較試験では，主要そう痒スコアは，ロラタジン群では投与前 2.5 ± 0.1 （平均値 $\pm$ 標準誤差），投与1週後 2.0 ± 0.1 ，ケトチフェン群では投与前 2.6 ± 0.1 ，投与1週後 2.0 ± 0.1 と，両群とも投与開始後にスコアが減少した。また，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，投与前の主要そう痒スコア及び年齢層を共変量とした調整平均値はロラタジン群で-0.51，ケトチフェン群では

-0.56 であり、調整平均値の差 [ロラタジン群 - ケトチフェン群] の 95%信頼区間は-0.1365 ~ 0.2419 と推定され、事前に定めた同等限界値(0.31)を超えなかったことから、本薬ドライシロップ剤のケトチフェンに対する非劣性が検証された (セクション 2.7.3.3.2.2) また、投与 2 週後における主要そう痒スコアの変化量の調整平均値の差の 95%信頼区間は-0.1835 ~ 0.2492 となり、投与 1 週後と同様の結果であった。そう痒改善度の消失率及び改善率(消失+改善)は、投与 1 週後では、それぞれロラタジン群 5.0%、40.6%、ケトチフェン群 4.0%、51.0%、投与 2 週後(中止時)では、それぞれロラタジン群 5.0%、46.5%、ケトチフェン群 6.0%、50.0%となり、いずれの評価時期においても両投与群で明らかな差異は認められなかった。また、そう痒の範囲(人形面積全体に対する割合(%))及び総面積(mm²))においても、両投与群間に有意差は認められなかった (投与前値及び年齢層で調整したランクを用いた共分散分析;人形面積全体に対する割合[%]:投与 1 週後 p=0.4784、投与 2 週後(中止時) p=0.7697、そう痒の総面積:投与 1 週後 p=0.4805、投与 2 週後(中止時) p=0.7258)。これらのことから、小児アトピー性皮膚炎のそう痒に対して、ロラタジン群はケトチフェン群に比べて投与 1 週後だけでなく投与 2 週後(中止時)においても同程度の有効性を有する薬剤であると考えた。

2.7.3.4.2 安全性と設定した用法・用量の妥当性について

安全性については、通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験における有害事象の発現率はロラタジン群で 40.6%(39/96 例)、ケトチフェン群で 41.8%(38/91 例)であり、これらのうち治験薬との因果関係を否定し得なかった副作用の発現率はロラタジン群で 12.5%(12/96 例)、ケトチフェン群で 12.1%(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有意差は認められなかった (Fisher's Exact Test; それぞれ p=0.8830, p=1.0000)。同様に、アトピー性皮膚炎に対する比較試験においても有害事象の発現率はロラタジン群で 33.7%(34/101 例)、ケトチフェン群で 34.0%(34/100 例)であり、副作用の発現率はロラタジン群で 4.0%(4/101 例)、ケトチフェン群で 10.0%(10/100 例)と、投与群間に有意差は認められなかった (Fisher's Exact Test; それぞれ p=1.0000, p=0.1047)。また、アトピー性皮膚炎に対する比較試験でロラタジン群にみられた髄膜炎の 1 例を除いて、これらの有害事象はいずれも軽度あるいは中等度であり、高度なものは認められなかった。詳細は、セクション 2.7.4.2.1.1.1 に述べた。

2.7.3.4.3 血漿中薬物濃度データと設定した用法・用量の妥当性について

2.7.3.4.3.1 日本人小児における血漿中薬物濃度

ロラタジンの日本人小児における薬物動態は、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て実施された 2 つの比較試験で血漿中薬物濃度を測定し検討した。ロラタジンは、1 日 1 回 2 週間、食後に経口投与し、最終投与後に 1 被験者から 1 時点の採血を行い、血漿中ロラタジン、SCH 34117 及び SCH 45581 濃度を測定した。

日本人小児の血漿中薬物濃度は 190 例のデータが得られ、そのうち高年齢層は 139 例、低年齢層は 51 例であった。小児の血漿中ロラタジン、SCH 34117 及び SCH 45581 濃度は、濃度 - 時間分布図において、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なかった。また、性差についても認められなかった。さ

らに、小児患者（3～15 歳）では年齢により体重の変動幅が大きく、必然的に体重当たりの投与量（mg/kg）の変動幅も大きいため、血漿中薬物濃度を体重当たりの 1 日投与量の高用量群（0.30～0.60mg/kg：77 例）と低用量群（0.14～0.30mg/kg：113 例）で大別したところ、血漿中ロラタジン濃度はばらつきが大きく、高用量群と低用量群で明らかな相異は認められなかったが、血漿中 SCH 34117 及び SCH 45581 濃度については、体重当たりの 1 日投与量が高用量であった例の血漿中薬物濃度が高濃度域に比較的多くみられ、逆に体重当たりの 1 日投与量が低用量であった例の血漿中薬物濃度が低濃度域に比較的多くみられた。（セクション 2.7.2.2.4）。

2.7.3.4.3.2 日本人小児と日本人成人における血漿中薬物濃度データの比較

今回得られた小児患者における血漿中薬物濃度を、19 年から現在までに得られている日本人健康成人男子被験者（164 例）の血漿中薬物濃度データと比較した。

その結果、小児における血漿中ロラタジン濃度（188 例）は、個体間のばらつきが大きかったものの、成人における血漿中濃度 - 時間推移の範囲（164 例）とほぼ同じ範囲に分布した。小児における血漿中 SCH 34117 濃度（190 例）は、その約 85%が成人における血漿中濃度 - 時間推移の範囲（164 例）とほぼ同じ範囲に分布した。その他の約 8%の小児では成人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 1 例（H1904）を除いて成人における濃度の約 2 倍以内の値であり、成人に 20mg を投与した際の血漿中薬物濃度を超えるものではないと考えられた。また、残りの約 7%の小児では成人よりも低濃度に分布した。

以上の比較成績から、日本人の小児患者にロラタジンをシロップ剤又はドライシロップ剤として、7～15 歳の小児には 1 回 10mg、3～6 歳の小児には 1 回 5mg の用量で食後に 1 日 1 回反復経口投与した場合、血漿中薬物濃度（薬物の全身曝露）は日本人の成人に 1 回 10mg の用量で投与した際の血漿中薬物濃度とほぼ近似した範囲を示すことが確認され、上記の小児における用法用量で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。

これら一部の小児患者の血漿中 SCH 34117 濃度が、成人の血漿中濃度範囲よりも高濃度域あるいは低濃度域に分布したことの要因としては、健康成人での薬物動態試験と小児での第 1 相比較試験では試験環境が異なっていること、高濃度域に分布した症例の体重及び体表面積の平均値が、成人での濃度範囲に分布した症例に比べてわずかに低値を示し、逆に低濃度域に分布した症例の体重及び体表面積の平均値が、成人での濃度範囲に分布した症例に比べてわずかに高値を示していたことから、小児においては、体重（あるいは体表面積）当たりの 1 日投与量の変動幅が比較的広いことが考えられた。

また、小児を対象とした臨床試験でのロラタジンの体重当たりの 1 日投与量は、小児と成人で異なるにもかかわらず、血漿中ロラタジン濃度及び SCH 34117 濃度が類似した要因としては、小児では体重 1kg 当たりの肝重量が成人に比べて高いため、相対的に肝機能代謝機能も成人より高いことによる可能性が考えられた（セクション 2.7.2.3.2）。

2.7.3.4.3.3 日本人小児と外国人小児における薬物動態データの比較

本邦では、小児に対する臨床試験でのロラタジンの用量を外国で既に承認されているシロップ剤の小児用量を参考として設定したことから、日本人の小児における血漿中薬物濃度データを海外の小児における薬物動態データと比較検討した。

外国人小児のデータは、8～12歳の高年齢層被験者13例、2～5歳の低年齢層被験者18例と少なかったが、日本人小児における血漿中ロラタジン濃度及びSCH 34117濃度データは、高年齢層ではそれぞれ約70%及び約90%が、低年齢層ではそのほとんどが外国人小児における濃度とほぼ同じ範囲に分布していた。また、これらの比較に際して、高年齢層及び低年齢層の年齢区分を日本人小児と外国人小児とで重複している年齢層、すなわち、高年齢層を8～12歳に、低年齢層を3～5歳にそれぞれ統一しても、両者の比較成績は同様であった。なお、前述の日本人成人と日本人小児の比較成績に比べて、特に血漿中ロラタジン濃度において、日本人小児の血漿中薬物濃度データは、外国人小児の血漿中濃度 - 時間推移の範囲を外れる測定点が多かったが、これは主として外国人小児のデータ数が少ないこと及び被験者の背景や投与条件がよく管理された薬物動態試験（海外試験）と小児患者での第 Ⅲ 相比較試験（国内試験）では試験環境が異なっていることに由来するものと考えた。

以上の成績から、本薬の小児における血漿中ロラタジン及びSCH 34117濃度は、高年齢層及び低年齢層ともに日本人と外国人で大差がないものと考えられ、同一の用法・用量における両者の薬物動態の類似性が示唆された（セクション 2.7.2.3.3）。

2.7.3.4.3.4 日本人小児における血漿中薬物濃度と有効性及び安全性との関係

通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験及びアトピー性皮膚炎に対する比較試験のそれぞれについて、血漿中薬物濃度と有効性及び安全性との関係について探索的に検討した。

その結果、血漿中薬物濃度の測定時点である投与2週後（中止時）において、4鼻症状スコアあるいは主要そう痒スコアの投与前からの改善の程度が良好な症例で血漿中ロラタジン濃度又はSCH 34117濃度が高値を示す傾向はみられず、血漿中ロラタジン濃度又はSCH 34117濃度と有効性との明確な関連性は認められなかった。

また、有害事象及び副作用の発現と血漿中ロラタジン濃度及びSCH 34117濃度の関連の有無についても検討した。その結果、必ずしも本薬との因果関係が疑われる有害事象（副作用）が発現した症例で血漿中ロラタジン濃度又はSCH 34117濃度が高値を示す傾向は認められず、血漿中ロラタジン濃度又はSCH 34117濃度と安全性との関連性を示唆する結果は認められなかった。

なお、これらの検討結果は、今回の日本人小児を対象として得られた血漿中薬物濃度データが1被験者1時点採血により得られたものであるため、その評価及び解析が可能な範囲には限界があり、本薬の有効性、安全性及び血漿中薬物濃度との関係について明確な結論を得るためには、更なる検討が必要と考えた（セクション 2.7.2.3.5）。

以上の成績は、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、7歳以上の小児には1回10mg、3歳以上7歳未満の小児には1回5mg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。」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た。

2.7.3.4.4 体重当たりの1日投与量と設定した用法・用量の妥当性について

2.7.3.4.4.1 体重当たりの1日投与量と有効性の関係

本邦で実施された小児に対する2つの臨床試験において有効性の主要評価項目とした投与1週後の4鼻症状スコア及び主要そう痒スコアについて、投与前値からの変化量とロラタジンの体重当たりの1日投与量との関係を重回帰分析あるいは共分散分析により検討した結果、ロラタジンの有効性に及ぼす体重当たりの1日投与量の影響は認められなかった。

2.7.3.4.4.2 体重当たりの1日投与量と安全性の関係

本邦で実施された小児に対する2つの臨床試験において、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には相関関係は認められなかった(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 $r_s=-0.11584$, $p=0.2487$)。また、2試験の併合データにおいても、体重当たりの1日投与量と有害事象及び副作用の発現率の間に相関関係は認められなかった(Spearmanの順位相関係数;それぞれ $r_s=-0.00333$, $p=0.9630$, $r_s=-0.00049$, $p=0.9945$)。さらに、各年齢の被験者における体重当たりの1日投与量と有害事象及び副作用の発現と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歳などの特定の年齢の被験者に、有害事象及び副作用の発現例が偏る傾向は認められなかった。

以上のことから、今回設定した用量において、体重当たりの1日投与量と有害事象及び副作用の発現に相関関係は認められないと結論した。

2.7.3.4.4.3 体重当たりの1日投与量と血漿中薬物濃度の関係

本邦で実施された小児に対する2つの臨床試験では、各被験者の体重、身長、BMI及び体表面積について、低年齢層の5mgの同一用量条件でそれぞれ約2.5, 1.3, 1.5及び1.8倍の変動幅が、また、高年齢層の10mgの同一用量条件下でそれぞれ約4.2, 1.6, 2.1及び2.6倍の変動幅が認められた。すなわち、これらの背景因子の中では体重の変動幅が最も大きく、このことは、小児に同一用量で投与した場合の体重当たりの1日投与量(mg/kg)の変動範囲も大きかったことが示された。また、小児の体重と年齢との間には、極めて良好な正の相関関係がみられ、それに伴い各年齢層の体重当たりの1日投与量は逆に年齢と極めて良好な負の相関関係を示した。

この小児における年齢(体重と相関関係にある)及び体重当たりの1日投与量の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、血漿中ロラタジン濃度は個体間のばらつきが大きく、年齢又は体重当たりの1日投与量との関係は不明瞭であった。一方、血漿中SCH 34117濃度は、総じて年齢が低い小児及び体重当たりの1日投与量が高い小児において相対的に高濃度に分布する傾向が認められた。

以上より、小児の体重当たりの1日投与量は年齢との間に正の相関があるため、低年齢層及び高年齢層ともに同一用量の投与では体重当たりの1日投与量は年齢との間に負の相

関を有すること、また、それに伴って、血漿中薬物濃度は、年齢が低い小児及び体重当たりの 1 日投与量が高い小児において高濃度となる傾向が示唆されたが、今回の試験において血漿中薬物濃度が高濃度域に分布した小児の血漿中薬物濃度は、成人に 20mg を投与した際の血漿中薬物濃度を超えるものではないと考えられた（セクション 2.7.2.3.6）。

2.7.3.4.4 体重当たりの 1 日投与量と設定した用法・用量の妥当性について

ロラタジンの体重当たりの 1 日投与量と有効性（セクション 2.7.3.3.2）、安全性（セクション 2.7.4.2.1.1.5）との相関関係について検討した結果、いずれにも相関関係は認められなかった。また、対象とした 3~15 歳の被験者を年齢ごとあるいは体重当たりの 1 日投与量の区分ごとに有効性及び安全性を検討した結果においても、体重当たりの 1 日投与量が高くなる 3 歳や 7 歳などの特定の年齢の被験者に有害事象及び副作用の発現が偏る傾向は認められなかった。

体重当たりの 1 日投与量と血漿中薬物濃度との関係は、血漿中ロラタジン濃度では個体間のばらつきが大きく、体重当たりの 1 日投与量との関係は不明瞭であり、血漿中 SCH 34117 濃度では総じて体重当たりの 1 日投与量が高い小児において高濃度域に分布する傾向が認められたが、成人に本薬 20mg を投与した際の血漿中薬物濃度を超えるものではないと考えられた。また、小児の血漿中ロラタジン濃度及び SCH 34117 濃度と有効性及び安全性との間の関連性を示唆する傾向は認められなかった。

2.7.3.4.5 年齢と設定した用法・用量の妥当性について

2.7.3.4.5.1 年齢と有効性の関係

通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験における投与 1 週後の 4 鼻症状スコアの変化量について、「ベースラインスコア」を共変量、「年齢層（低年齢層、高年齢層）」、「薬剤」及び「年齢層×薬剤」を固定効果とした共分散分析で、主要評価項目に及ぼす年齢層の影響、年齢層×薬剤の交互作用は有意ではなかった（それぞれ $p=0.1337$, $p=0.2049$ ）。この結果、5mg/日を投与した低年齢層と 10mg/日を投与した高年齢層間で投与 1 週後の 4 鼻症状スコアの変化量に明らかな差異はないことが示唆された。また、年齢と 4 鼻症状スコアの変化量の回帰係数は、投与 1 週後で $\beta=-0.1$ ($p=0.1686$) 及び投与 2 週後（中止時）で $\beta=0$ ($p=0.9441$) と、4 鼻症状スコアの変化量に年齢の影響はみられなかった（セクション 2.7.3.3.1）。

アトピー性皮膚炎に対する比較試験における投与 1 週後の主要そう痒スコアの変化量についても同様に、「ベースラインスコア」を共変量、「年齢層（低年齢層、高年齢層）」、「薬剤」及び「年齢層×薬剤」を固定効果とした共分散分析で、主要評価項目に及ぼす年齢層の影響及び年齢層×薬剤の交互作用は有意ではなかった（それぞれ $p=0.9204$, $p=0.9234$ ）。この結果、5mg/日を投与した低年齢層と 10mg/日を投与した高年齢層間で投与 1 週後の主要そう痒スコアの変化量に明らかな差異はないことが示唆された。また、年齢と主要そう痒スコアの変化量の回帰係数は、投与 1 週後で $\beta=0$ ($p=0.9828$) 及び投与 2 週後（中止時）で $\beta=0$ ($p=0.6644$) と、4 鼻症状スコアの変化量に年齢の影響はみられなかった（セクション 2.7.3.3.1）。

2.7.3.4.5.2 年齢と安全性の関係

本邦で実施された小児に対する 2 つの臨床試験のデータを併合して、年齢と有害事象及び副作用の発現率の関係を調べたが、年齢の影響はみられなかった (Cochran-Armitage の傾向性検定：有害事象； $p=0.2243$ ，副作用； $p=0.4205$) (セクション 2.7.4.2.1.1.1.6)

以上のことから、年齢区分及び年齢別の有効性及び安全性に明らかな差異はみられず、低年齢層 (3 歳以上 7 歳未満) に 5mg/日、高年齢層 (7 歳以上) に 10 mg/日とした用量は妥当である結論した。

2.7.3.4.6 推奨される用法・用量

本邦で実施した小児に対する臨床試験の結果から下記のとおり、低年齢層 (3～6 歳) と高年齢層 (7～15 歳) により本薬の用法・用量を設定した。

[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

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%

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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

抗ヒスタミン薬は小児においても、成人と同様にアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などのそう痒性皮膚疾患に対して広く用いられているが、その使用目的は、これら鼻症状やそう痒の増悪時の対症療法であり、一般的には症状の寛解時に投与されることはないと考えられたことから、国内において小児を対象とした長期投与試験は実施しなかった。

国内で実施した通年性アレルギー性鼻炎に対する比較試験及びアトピー性皮膚炎に対する比較試験はいずれも投与期間が 2 週間であり、また治験薬投与後のフォローアップ期を設定しなかったため、これらの比較試験の成績からは本薬の効果の持続、耐薬性あるいはリバウンド現象に関する情報は得られていない。また、安全性に関する参考資料として用いた海外長期投与試験は反復性上気道感染のリスクを有する患児を対象としたものであり、アレルギー性鼻炎やそう痒性皮膚疾患に対するものではなかった。さらに、同じく安全性に関する参考資料とした米国での承認申請に用いられた臨床試験 11 試験の投与期間

はいずれも 1～2 週間であった。

なお、本邦において成人の通年性アレルギー性鼻炎患者に本薬の錠剤を 1 回 10mg 1 日 1 回、9 週間投与した成績では、9 週間の投与期間中に本薬の効果の減弱は認められておらず、鼻症状、鼻所見ともに経時的な改善がみられ、鼻症状に関しては各症状とも投与 1 週後に比べて 5 週間後、9 週間後の改善率が優れていた。また、鼻アレルギー日記による鼻症状の推移からも 3 主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)はいずれも投与 1 週後で投与前から有意に低下した後、くしゃみ発作及び鼻閉は投与 9 週間までほぼ継続して低下した。鼻汁も継続して低下したが、有意差は投与 1 週後にのみ認められた(第 1 部 セクション 1.13.1 ロラタジン原末及びクラリチン錠資料概要 564～565 頁)。

また、本邦において成人の慢性蕁麻疹患者に本薬の錠剤を 1 回 10mg 1 日 1 回、8 週間投与した成績では、そう痒、発斑とも投与 1 週間までに著明に重症度が低下した。その後も緩除に投与 8 週間まで低下し、効果の減弱は認められなかった(第 1 部 セクション 1.13.1 ロラタジン原末及びクラリチン錠資料概要 504 頁)。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-42 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 (1 of 2)

試験 番号 ^{注1)}	試験の 種類	試験開始日 試験終了日 試験の状況 組入れ症例数	試験場所 施設数	試験 デザイン	試験薬・剤形 ^{注2)} 投与量 投与方法	対象	被験 者数	投与 期間	CTDにおけ る記載場所
JPC- ■■■■ -370-31	有効性/ 安全性/ 薬物動 態	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 完了 188 ^{注3)}	日本 23 施設	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	Lor 5mg Sy Lor10mg Sy Ket1.2mg DS Ket2.0mg DS 1 日 1 回朝食 後経口投与 1 日 2 回朝食 後及び就寝前経口 投与	通年性 アレルギー 性鼻炎 患者 (3~15 歳)	25 名 71 名 25 名 66 名	14 日間	5.3.5.1.1
JPC- ■■■■ -371-32 / ■■■■ 06DA231	有効性/ 安全性/ 薬物動 態	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 完了 201	日本 21 施設	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	Lor 5 mg DS Lor 10mg DS Ket 1.2mg DS Ket 2.0mg DS 1 日 1 回朝食 後経口投与 1 日 2 回朝食後 及び就寝前経口投 与	アトピー 性皮膚炎 患者 (3~15 歳)	30 名 71 名 30 名 70 名	14 日間	5.3.5.1.2
C ■■■■ -047 (参考資料)	有効性/ 安全性	19 ■■ 年 ■■ 月 19 ■■ 年 ■■ 月 完了 240	アメリカ 7 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	Lor5mL Sy Lor10mL Sy クロルフェニラミン 2mg クロルフェニラミン 4mg プラセボ 1 日 1 回投与 1 日 3 回投与	季節性 アレルギー 性鼻炎 (6~12 歳)	240 名	14 日間	-
C ■■■■ -048 (参考資料)	有効性/ 安全性	19 ■■ 年 ■■ 月 19 ■■ 年 ■■ 月 完了 192	アメリカ 5 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	Lor5mL Sy Lor10mL Sy プラセボ 1 日 1 回投与	季節性 アレルギー 性鼻炎 (6~12 歳)	192 名	14 日間	-
C ■■■■ -005 (参考資料)	有効性/ 安全性	19 ■■ 年 ■■ 月 19 ■■ 年 ■■ 月 完了 264	アメリカ 7 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	Lor5mL Sy Lor10mL Sy クロルフェニラミン 2mg クロルフェニラミン 4mg プラセボ 1 日 1 回投与 1 日 3 回投与	季節性 アレルギー 性鼻炎 (6~12 歳)	264 名	14 日間	-
C ■■■■ -081 (参考資料)	有効性/ 安全性	19 ■■ 年 ■■ 月 19 ■■ 年 ■■ 月 完了 272	アメリカ 6 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	Lor5mL Sus Lor10mL Sus クロルフェニラミン 2mg クロルフェニラミン 4mg プラセボ 1 日 1 回投与 1 日 2 回投与	季節性 アレルギー 性鼻炎 (6~12 歳)	272 名	14 日間	-

注 1) C■■■■-047, C■■■■-048, C■■■■-005, C■■■■-081, I■■■■-204, I■■■■-228, I■■■■-205 の有効性情報は、米国の承認申請に用いられた臨床試験成績のまとめ (ISE) を参考資料として記載した。

注 2) Lor: ロラタジン, Ket: ケトチフェン, Sy: シロップ, Sus: 懸濁液

注 3) ケトチフェン群 (1.2mg) の 1 例は組入れ直後に有害事象が併発したため、試験薬は服用されなかった。

表 2.7.3-42 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 (2 of 2)

試験番号 ^{注1)}	試験の種類	試験開始日 試験終了日 試験の状況 組入れ症例数	試験場所 施設数	試験 デザイン	試験薬・剤形 ^{注2)} 投与量 投与方法	対象	被験者数	投与期間	CTDにおける記載場所
I■-204 (参考資料)	有効性/ 安全性	19■年■月 19■年■月 完了 133	フランス 3 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対象 並行群間	Lor2.5mL Sus Lor5mL Sus ルフェナジン 15mg ルフェナジン 30mg プラセボ 1 日 1 回投与 1 日 2 回投与	アレルギー性鼻炎 (2~11 歳)	133 名	7 日間	-
I■-228 (参考資料)	有効性/ 安全性	19■年■月 19■年■月 完了 102	フランス ドイツ フィンランド ベルギー イタリア 8 施設	無作為化 単盲検 実薬対照 並行群間	Lor5mL Sy Lor10mL Sy ルフェナジン 15mg 1 日 1 回投与 1 日 2 回投与	季節性 アレルギー性鼻炎 (3~6 歳)	102 名	14 日間	-
I■-205 (参考資料)	有効性/ 安全性	19■年■月 終了日不明 完了 147	ドイツ カナダ 他 6 施設	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	Lor2.5mL Sus Lor5mL Sus ルフェナジン 15mg ルフェナジン 30mg 1 日 1 回投与 1 日 2 回投与	アレルギー性鼻炎 (3~12 歳)	147 名	7 日間	-

注 1) C■-047 , C■-048 , C■-005 , C■-081 , I■-204 , I■-228 , I■-205 の有効性情報は , 米国の承認申請に用いられた臨床試験成績のまとめ (ISE) を参考資料として記載した .

注 2) Lor : ロラタジン , Sy : シロップ , Sus : 懸濁液

表 2.7.3-43 日本人小児と外国人小児の身長・体重の比較 (1 of 2)

年 齢	身長 (平均値)					
	男			女		
	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)
2	89.3	90.9	1.02	86.8	89.7	1.03
3	95.7	98.8	1.03	94.8	98.2	1.04
4	102.8	105.2	1.02	101.7	105.1	1.03
5	109.2	112.3	1.03	108.4	112.2	1.04
6	115.5	118.9	1.03	114.4	117.9	1.03
7	121.7	125.9	1.03	120.8	124.3	1.03
8	127.9	131.3	1.03	127.0	131.1	1.03
9	132.2	137.7	1.04	132.7	136.6	1.03
10	138.1	142.0	1.03	139.9	142.7	1.02
11	144.7	147.4	1.02	145.7	150.2	1.03
12	151.1	155.5	1.03	150.8	155.5	1.03
13	158.9	161.6	1.02	153.6	159.9	1.04
14	164.8	169.0	1.03	155.8	161.2	1.03
15	168.4	172.8	1.03	157.8	162.8	1.03

日本：国民衛生の動向 2001 年

米国：米国疾病管理予防センター「Anthropometric Reference Data, United States, 1988-1994」

表 2.7.3-43 日本人小児と外国人小児の身長・体重の比較 (2 of 2)

年 齢	体重 (平均値)					
	男			女		
	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)
2	13.2	13.6	1.03	11.9	13.2	1.11
3	14.5	15.8	1.09	14.4	15.4	1.07
4	16.4	17.7	1.08	16.1	17.9	1.11
5	18.2	20.1	1.10	18.4	20.2	1.10
6	21.3	23.3	1.09	20.4	22.6	1.11
7	23.7	26.3	1.11	23.3	26.4	1.13
8	27.3	30.2	1.11	25.8	29.9	1.16
9	30.7	34.4	1.12	30.9	34.4	1.11
10	34.7	37.3	1.07	35.3	37.9	1.07
11	37.5	42.5	1.13	38.3	44.2	1.15
12	42.7	49.1	1.15	43.6	49.0	1.12
13	49.0	54.0	1.10	46.1	55.8	1.21
14	52.7	64.1	1.22	48.0	58.5	1.22
15	58.1	66.9	1.15	51.1	58.1	1.14

日本：国民衛生の動向 2001 年

米国：米国疾病管理予防センター「Anthropometric Reference Data, United States, 1988-1994」

表 2.7.3-44 日本人成人と外国人成人の身長・体重の比較 (1 of 2)

年 齢	身長 (平均値)					
	男			女		
	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)
20以上	-	175.6	-	-	161.8	-
20	171.2	-	-	157.1	-	-
21	170.8	-	-	158.4	-	-
22	170.1	-	-	158.6	-	-
23	170.6	-	-	158.4	-	-
24	170.3	-	-	158.0	-	-
25	171.3	-	-	157.4	-	-
26 ~ 29	170.9	-	-	157.9	-	-
30 ~ 39	171.0	176.7	1.03	157.6	163.4	1.04
40 ~ 49	169.3	176.3	1.04	155.7	162.8	1.05
50 ~ 59	165.7	175.7	1.06	153.0	161.8	1.06
60 ~ 69	162.7	174.1	1.07	150.5	160.2	1.06

日本：国民衛生の動向 2001 年

米国：米国疾病管理予防センター「Anthropometric Reference Data, United States,1988-1994」

表 2.7.3-44 日本人成人と外国人成人の身長・体重の比較 (2 of 2)

年 齢	体重 (平均値)					
	男			女		
	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)	日本人	米国人	比 (米国人/日本人)
20以上	-	82.1	-	-	69.2	-
20	61.5	-	-	52.2	-	-
21	63.5	-	-	49.6	-	-
22	62.7	-	-	51.0	-	-
23	64.4	-	-	50.8	-	-
24	64.7	-	-	50.2	-	-
25	67.4	-	-	50.4	-	-
26 ~ 29	67.2	-	-	51.8	-	-
30 ~ 39	69.0	83.0	1.20	53.5	70.1	1.31
40 ~ 49	68.2	85.1	1.25	54.5	71.6	1.31
50 ~ 59	64.6	86.0	1.33	54.6	74.4	1.36
60 ~ 69	61.3	83.1	1.36	53.5	70.9	1.33

日本：国民衛生の動向 2001 年

米国：米国疾病管理予防センター「Anthropometric Reference Data, United States,1988-1994」

表 2.7.3-45 ロラタジン投与例（日本）と外国人（米国）の体重と身長と比較

平均値

年 齢	男				女			
	身 長 (cm)		体 重 (kg)		身 長 (cm)		体 重 (kg)	
	日本	米国	日本	米国	日本	米国	日本	米国
	ロラタジン 投与例	1988年 - 1994年	ロラタジン 投与例	1988年 - 1994年	ロラタジン 投与例	1988年 - 1994年	ロラタジン 投与例	1988年 - 1994年
2		90.9		13.6		89.7		13.2
3	95.3	98.8	14.2	15.8	98.5	98.2	15.1	15.4
4	101.5	105.2	16.4	17.7	104.4	105.1	17.0	17.9
5	108.3	112.3	18.4	20.1	108.2	112.2	17.4	20.2
6	115.3	118.9	20.8	23.3	116.0	117.9	21.2	22.6
7	120.5	125.9	24.8	26.3	120.6	124.3	22.7	26.4
8	125.9	131.3	26.1	30.2	130.1	131.1	27.9	29.9
9	132.1	137.7	29.2	34.4	132.7	136.6	31.0	34.4
10	137.9	142.0	33.1	37.3	137.5	142.7	33.2	37.9
11	144.0	147.4	41.2	42.5	146.5	150.2	38.7	44.2
12	152.4	155.5	45.1	49.1	153.6	155.5	44.6	49.0
13	159.2	161.6	49.2	54.0	152.5	159.9	45.7	55.8
14	162.8	169.0	51.7	64.1	157.0	161.2	50.3	58.5
15	168.5	172.8	64.3	66.9	153.6	162.8	49.3	58.1

日本：ロラタジンの投与を受けた3歳～15歳の被験者のデータ

米国：米国疾病管理予防センター「Anthropometric Reference Data, United States, 1988-1994」

なお，国内におけるロラタジン投与例の症例数は以下のとおりであった．

3歳：男9例 女4例，4歳：男11例 女8例，5歳：男26例 女11例，6歳：男26例 女15例
7歳：男19例 女12例，8歳：男26例 女16例，9歳：男18例 女22例，10歳：男27例 女20例
11歳：男14例 女11例，12歳：19例 女12例，13歳：男15例 女12例，14歳：男9例 女8例
15歳：男9例 女9例