

再審査報告書

平成 26 年 2 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① クラリチン錠 10mg ② クラリチンレディタブ錠 10mg ③ クラリチンドライシロップ 1%
有 効 成 分 名	ロラタジン
申 請 者 名	MSD 株式会社
承認の効能・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
承認の用法・用量	①②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。 ①②小児：通常、7 歳以上の小児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。 ③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。 ③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。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	① 平成 14 年 7 月 5 日 平成 19 年 10 月 19 日（小児の用法・用量について小児用量を追加する一部変更承認） ② 平成 16 年 2 月 27 日 平成 19 年 10 月 19 日（小児の用法・用量について小児用量を追加する一部変更承認） ③ 平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	成人 ① 8 年間*（平成 14 年 7 月 5 日～平成 22 年 7 月 4 日） ② ①の残余期間（平成 16 年 2 月 27 日～平成 22 年 7 月 4 日） ③ 同上（平成 19 年 10 月 19 日～平成 22 年 7 月 4 日） 小児 ①②③4 年間（平成 19 年 10 月 19 日～平成 23 年 10 月 18 日）
備 考	*「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 15 年 4 月 16 日付、医薬発第 0416011 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

以下の使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験が実施された。

なお、以下では、ロラタジンを「本薬」、ロラタジン製剤を総称して「本剤」、クラリチン錠 10mg、クラリチンレディタブ錠 10mg 及びクラリチンドライシロップ 1%を、それぞれ

「本剤 10mg 錠」、「本剤 10mg レディタブ錠」及び「本剤ドライシロップ」という。

使用成績調査（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒） 本剤 10mg 錠					
目 的	アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹患者、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する患者を対象に、未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因及び長期使用時の副作用を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 14 年 10 月 ～平成 16 年 3 月	観 察 期 間	2 週間以上
施 設 数	977 施設	収 集 症 例 数	5,924 例	目標症例数 (アレルギー性 鼻炎及び蕁 麻疹・皮膚 疾患に伴う そう痒)	各 3,000 例
その他の特別調査 1（季節性アレルギー性鼻炎）本剤 10mg 錠					
目 的	季節性アレルギー性鼻炎患者に対する安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	本剤の投与を開始した症例を仮登録し、再診した症例から評価可能な症例を本登録する方式	調 査 期 間	平成 14 年 12 月 ～平成 15 年 12 月	観 察 期 間	2 週間以上
施 設 数	66 施設	収 集 症 例 数	604 例	目標症例数	600 例
その他の特別調査 2（皮膚疾患に伴うそう痒）本剤 10mg 錠					
目 的	皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する患者に対する安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	本剤の投与を開始した症例を仮登録し、再診した症例から評価可能な症例を本登録する方式	調 査 期 間	平成 14 年 10 月 ～平成 16 年 3 月	観 察 期 間	2 週間以上
施 設 数	66 施設	収 集 症 例 数	642 例	目標症例数	600 例
市販後臨床試験（精神運動機能）本剤 10mg 錠					
目 的	健康成人を対象として、精神運動機能に対する影響を検討する。				
試 験 デ ザ イ ン	無作為化二重盲検交叉比較試験	調 査 期 間	平成 14 年 11 月 ～平成 15 年 2 月	試 験 期 間 (退院期間を含む)	最短 25 日間～最長 55 日間
対 象	健康成人男女				
施 設 数	1 施設	収 集 症 例 数	20 例	目標症例数	20 例

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査は、アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹患者、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する患者を対象に、本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因及び長期使用時の副作用を把握することを主目的に、平成 14 年 10 月から平成 16 年 3 月までの期間に連続調査方式にて実施された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 5,924 例から、計 114 例（連続調査方式不遵守 75 例、依頼手順違反 15 例、契約期間外投与¹12 例等）を除いた 5,810 例が安全性解析対象とされた。疾患別の内訳は「アレルギー性鼻炎」3,201 例、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」2,541 例及び「その他の疾患²、複数疾患³」68 例であった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.5%（89/5,810 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの成人の臨床試験における臨床検査値異常変動を除く副作用発現率 10.5%（173/1,653 例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「神経系障害」0.8%（49/5,810 例）、「胃腸障害」0.2%（14/5,810 例）、「全身障害および投与局所様態」0.2%（12/5,810 例）であり、発現した主な基本語別の事象は、傾眠 44 例 44 件（0.8%）、口渇 5 例 5 件（0.1%）、倦怠感 4 例 4 件（0.1%）であった。本調査において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。承認時までの臨床試験と比較して本調査にのみ発現した主な事象は急性副鼻腔炎及び紅斑の各 3 件であった。発現率が特に高い事象はなく、本調査で最も多く認められた傾眠は承認時までの成人の臨床試験においても同様に最も多く発現した事象（6.4%＜105/1,653 例＞）であった。未知の副作用が 13 例 14 件認められ、そのうち 3 件以上認められたのは急性副鼻腔炎 3 例 3 件（0.1%）であった。発現した未知の副作用の転帰は、不明 1 件（急性副鼻腔炎）を除きいずれも回復又は軽快であった。

疾患別の副作用発現率は、「アレルギー性鼻炎」1.7%（53/3,201 例）、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」1.4%（36/2,541 例）であり、発現した主な事象は「アレルギー性鼻炎」では傾眠 26 例 26 件（0.8%）、急性副鼻腔炎、便秘及び口渇各 3 例 3 件（0.1%）であり、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」では傾眠 18 例 18 件（0.7%）、倦怠感 3 例 3 件（0.1%）であった。なお、「その他の疾患、複数疾患」68 例に副作用は認められなかった。投与期間、患者背景等が異なるが、承認時までの臨床試験における副作用発現率は、「アレルギー性鼻炎」11.7%（48/411 例）、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」12.4%（114/918 例）であり、本調査におけるいずれの疾患の副作用発現率もこれらを上回る傾向は認められなかった。また、承認時までの臨床試験において発現した主な基本語別の事象とその発現率は、「アレルギー性

¹ 調査施設において締結した調査受託契約書にて定めた契約期間を越えて投与開始された症例

² アトピー性皮膚炎 25 例、中毒疹 12 例、痒疹 8 例等

³ 湿疹皮膚炎に蕁麻疹、乾皮症又はアレルギー性鼻炎を合併した各 1 例及びアレルギー性鼻炎に皮膚そう痒症を合併した 1 例の計 4 例

鼻炎」では傾眠 29 例 29 件 (7.1%)、倦怠感 6 例 6 件 (1.5%)、口渇 5 例 5 件 (1.2%) で、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」では傾眠 73 例 73 件 (8.0%)、倦怠感 17 例 17 件 (1.9%)、口渇 10 例 10 件 (1.1%) であった。承認時までの臨床試験と比較して本調査にのみ発現した主な事象は、「アレルギー性鼻炎」では急性副鼻腔炎及び便秘各 3 例 3 件 (0.1%)、下痢 2 例 2 件 (0.1%) で、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒」では腹痛及び紅斑各 2 例 2 件 (0.1%) であり、本調査において発現した副作用の種類、発現率に特筆すべき傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例の副作用発現率は 1.8% (2/114 例) であり、副作用はいずれも非重篤の傾眠であり、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢 (15 歳以下、15 歳超 65 歳未満、65 歳以上)、疾患 (アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、その他、複数)、合併症の有無、投与期間 (2 週以下、2 週超 8 週以下、8 週超)、総投与量 (140mg 以下、140mg 超 560mg 以下、560mg 超)、一日投与量 (最大) (10mg 未満、10mg、10mg 超)、併用薬の有無及び併用療法の有無について、部分集団解析が実施された。その結果、下表のとおり、性別、投与期間、総投与量及び一日投与量において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

背景因子別の副作用の発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
全症例		5,810	89	1.5
性別	男	2,287	19	0.8
	女	3,523	70	2.0
年齢	15 歳以下	326	3	0.9
	15 歳超 65 歳未満	4,435	77	1.7
	65 歳以上	1,049	9	0.9
疾患	アレルギー性鼻炎	3,201	53	1.7
	蕁麻疹	578	13	2.2
	湿疹・皮膚炎	1,843	23	1.2
	皮膚そう痒症	120	0	0.0
	その他	64	0	0.0
合併症の有無	無	3,694	53	1.4
	有	2,110	36	1.7
投与期間	2 週以下	1,197	48	4.0
	2 週超 8 週以下	3,209	31	1.0
	8 週超	1,399	10	0.7
総投与量	140mg 以下	1,329	51	3.8
	140mg 超 560mg 以下	3,271	28	0.9
	560mg 超	1,184	9	0.8
一日投与量 (最大)	10mg 未満	5	0	0.0
	10mg	5,779	87	1.5
	10mg 超	21	2	9.5
併用薬の有無	無	1,291	15	1.2
	有	4,519	74	1.6
併用療法の有無	無	5,301	81	1.5
	有	509	8	1.6

「女性」の副作用発現率 2.0% (70/3,523 例) は、「男性」 0.8% (19/2,287 例) に比べて高かった。この結果は、承認時までの臨床試験における副作用発現率が、「男性」 8.7% (67/773 例) に比較して「女性」 12.0% (106/880 例) で高い傾向であったことと同様であった。「女性」において「男性」に比べて多く発現した副作用は、傾眠 38 件（「男性」 6 件）、口渇 4 件（同 1 件）、便秘及び腹痛各 3 件（同各 0 件）であり、いずれも非重篤で、傾眠を除いて発現件数は多くはなかった。投与期間別では、「2 週以下」の副作用発現率 4.0% (48/1,197 例) は、「2 週超 8 週以下」 1.0% (31/3,209 例) 及び「8 週超」 0.7% (10/1,399 例) に比べて高かった。この要因として投与開始初期に副作用の発現により投与が中止された症例が多く含まれたことが考えられた。総投与量別では、「140mg 以下」の副作用発現率 3.8% (51/1,329 例) は、「140mg 超 560mg 以下」 0.9% (28/3,271 例) 及び「560mg 超」 0.8% (9/1,184 例) に比べて高かった。この原因として投与期間別と同様に、投与開始初期に副作用の発現により投与中止された症例が多く含まれたことにより、総投与量の低い集団の副作用発現率が高くなったと考えられた。1 日投与量（最大）別では、「10mg 超」の副作用発現率 9.5% (2/21 例) は、「10mg」 1.5% (87/5,779 例) に比べて高かった。しかし、「10mg 超」集団の症例数は少なかったことから、10mg 超の投与量が明確に安全性に影響を及ぼすかどうかは不明と考える。以上より、本調査において、本剤の安全性に新たな対応が必要な問題は認められなかった。

2-2 有効性

本調査の目的は安全性を検討することであるため、有効性評価に係る基準は設定されず、有効性については、安全性解析対象症例から有効性判定不能症例⁴89 例及び「その他の疾患、複数疾患」67 例を除く 5,654 例について検討された。疾患別の内訳は「アレルギー性鼻炎」3,140 例、「蕁麻疹」572 例及び「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」1,942 例であった。有効性は、担当医師により投与終了時又は観察期間終了時に本剤投与開始前の自他覚症状と比較し、判定不能例を除き「改善、不変、悪化」の 3 段階で評価された。疾患別の有効率（「改善」の症例の割合）は、「アレルギー性鼻炎」87.5% (2,747/3,140 例)、「蕁麻疹」82.7% (473/572 例) 及び「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」87.6% (1,701/1,942 例) であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性は、担当医師により最終観察日に「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」又は治療効果「著効、有効、やや有効、無効、悪化」の 5 段階で評価され、有効率（「中等度改善」又は「有効」以上の症例の割合）は「アレルギー性鼻炎」54.9% (56/102 例)⁵、「蕁麻疹」80.5% (103/128 例)⁶及び「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」61.0% (161/264

⁴ 判定時期に来院がなかった症例等

⁵ 通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ及びケトチフェンフマル酸塩を対照とした比較試験

⁶ 慢性蕁麻疹に対する本剤低用量及びケトチフェンフマル酸塩を対照とした比較試験

例)⁷であった。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与症例、心臓疾患を有する症例）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳以下）：安全性解析対象症例として 326 例が収集された。小児の副作用発現率は 0.9%（3/326 例）であり、発現した事象は傾眠、ざ瘡及び紅斑各 1 例 1 件（0.3%）で、転帰は回復又は軽快であった。小児の副作用発現率は成人 1.6%（86/5,484 例）に比べて低値であり、傾眠の発現率も成人 0.8%（43/5,484 例）に比較して、小児 0.3%（1/326 例）と低い傾向であった。また、小児の有効性は 324 例について検討され、有効率は 83.3%（270/324 例；アレルギー性鼻炎 81.3%＜182/224 例＞、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒 88.0%＜88/100 例＞、以下疾患名略）であり、成人の有効率 87.3%（4,651/5,330 例；88.0%＜2,565/2,916 例＞、86.4%＜2,086/2,414 例＞）と比べて大きな相違は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,049 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 0.9%（9/1,049 例）であり、発現した主な事象は傾眠 3 例 3 件（0.3%）で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。高齢者の副作用発現率は、非高齢者の 1.7%（80/4,761 例）を上回る傾向は認められなかった。また、高齢者の有効性は 1,030 例について検討され、有効率は 87.3%（899/1,030 例；88.7%＜323/364 例＞、86.5%＜576/666 例＞）であり、非高齢者の 87.0%（4,022/4,624 例；87.3%＜2,424/2,776 例＞、86.5%＜1,598/1,848 例＞）と比べて大きな相違は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 10 例が収集された。腎機能障害を有する患者に副作用の発現は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者の有効性は 10 例について検討され、有効率は 70.0%（7/10 例；100.0%＜1/1 例＞、66.7%＜6/9 例＞）であり、腎機能障害を有しない患者の有効率 87.1%（4,909/5,636 例；87.5%＜2,745/3,137 例＞、86.6%＜2,164/2,499 例＞）と比べて低い傾向が認められた。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 35 例が収集された。肝機能障害を有する患者に副作用の発現は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者の有効性は 33 例について検討され、有効率は 87.9%（29/33 例；93.3%＜14/15 例＞、83.3%＜15/18 例＞）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率 87.1%（4,889/5,615 例；87.5%＜2,733/3,124 例＞、86.6%＜2,156/2,491 例＞）と比べて大きな相違は認められなかった。

長期投与症例（投与期間 8 週間超）：安全性解析対象症例として 1,399 例が収集された。投与期間が 8 週間超の長期投与症例における副作用発現率は 0.7%（10/1,399 例）であり、投与期間が 8 週を超えて発現した事象は、傾眠及び全身性皮疹各 1 例 1 件（0.1%）で、転帰

⁷ そう痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験

はいずれも回復であった。長期投与症例の副作用発現率は、非長期投与症例の 1.8% (79/4,406 例) を上回る傾向は認められなかった。また、長期投与症例の有効性は 1,359 例について検討され、有効率は 94.3% (1,282/1,359 例 ; 95.7% < 841/879 例 >、91.9% < 441/480 例 >) であり、非長期投与症例の有効率 84.7% (3,639/4,295 例 ; 84.3% < 1,906/2,261 例 >、85.2% < 1,733/2,034 例 >) に比べて高い傾向であった。

心臓疾患を有する症例⁸ : 安全性解析対象症例として 69 例が収集された。心臓疾患を有する症例に副作用の発現は認められなかった。また、心臓疾患を有する症例の有効性は 69 例について検討され、有効率は 85.5% (59/69 例 ; 89.3% < 25/28 例 >、82.9% < 34/41 例 >) であり、心臓疾患を有しない症例の有効率 87.1% (4,862/5,585 例 ; 87.5% < 2,722/3,112 例 >、86.5% < 2,140/2,473 例 >) と比べて大きな相違は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査において、安全性及び有効性に特段の問題は認められず、新たな対応を要する事項はないと考えられた旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

3. 特別調査の概要

3-1 その他の特別調査 1 (季節性アレルギー性鼻炎)

季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、本剤 10mg 錠を投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的に、平成 14 年 12 月から平成 15 年 12 月までの期間に特別調査が実施された。安全性については、収集された 604 例から契約期間外投与¹⁶ 例を除いた 598 例が安全性解析対象とされた。また、有効性については、安全性解析対象症例から計 23 例（有効性判定不能症例⁹ 19 例等）を除いた 575 例が有効性解析対象とされた。

3-1-1 安全性

本調査において、副作用発現率は 1.8% (11/598 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの通年性アレルギー鼻炎患者を対象とした臨床試験における臨床検査値異常変動を除く副作用発現率 10.5% (173/1,653 例) を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は「神経系障害」0.8% (5/598 例) で、発現した主な事象は傾眠 4 例 4 件 (0.7%) であり、承認時までの臨床試験と比較して発現率が特に高い副作用は認められな

⁸ 心臓疾患の合併症若しくは既往歴を有する症例で、合併症若しくは既往歴として収集された心臓疾患は狭心症 31 件、不整脈 12 件、心不全 7 件、心筋梗塞、うっ血性心不全及び心房細動各 4 件等であった。

⁹ 担当医師により全般改善度が判定不能と評価された症例及び本剤の投与終了日±30 日以内に臨床経過の判定が実施されなかった症例。

った。本調査において重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。未知の副作用は4例5件発現し、その内訳は咽喉乾燥、呼気臭、そう痒症、乳房腫脹及び不規則月経各1件であり、転帰は不明1件（そう痒症）を除き回復であった。なお、安全性解析対象除外例には副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、合併症の有無、アレルギー既往歴の有無、投与期間、総投与量、併用薬の有無及びステロイド点鼻薬併用の有無について、部分集団解析が実施された。その結果、性別について副作用発現率が異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明した。「女性」の副作用発現率3.0%（11/368例）は、「男性」0.0%（0/230例）に比べて高かったが、発現した事象は、傾眠4例4件（1.1%）、頭痛、動悸、咽喉乾燥、呼気臭、そう痒症、乳房腫脹、不規則月経及び口渴各1例1件（0.3%）で、いずれも非重篤であり、臨床上特に問題となるものではないと考えられた。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児（15歳以下）39例、高齢者（65歳以上）64例、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者各1例、長期投与症例137例及び心臓疾患を有する症例2例が収集された。腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に、副作用は認められなかった。小児の副作用発現率は2.6%（1/39例）であり、発現した事象は呼気臭1例1件（2.6%）で、転帰は回復であった。高齢者の副作用発現率は3.1%（2/64例）であり、発現した事象はそう痒症及び口渴各1例1件（1.6%）で、転帰はそう痒症は不明、口渴は回復であった。長期投与症例の副作用発現率は2.2%（3/137例）であり、発現した事象は咽喉乾燥、呼気臭及び口渴各1例1件（0.7%）で、転帰はいずれも回復であった。なお、投与期間が8週間を超えて発現した副作用は咽喉乾燥1件であった。心臓疾患を有する症例2例中1例に咽喉乾燥が発現し、転帰は回復であった。

3-1-2 有効性

有効性は、担当医師により投与終了時又は観察期間終了時に本剤投与開始前の鼻症状、鼻所見及び眼症状の程度と比較して、判定不能例を除き「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の5段階で評価された。本調査における有効率（「中等度改善」以上の症例の割合）は73.6%（423/575例）であった。患者背景、投与期間、評価方法が異なるが、承認時までの通年性アレルギー鼻炎患者を対象とした臨床試験⁴における有効率は54.9%（56/102例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、合併症の有無、アレルギー既往歴の有無、重症度（最重症、重症、中等症、軽症、無症状）、病型（くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、充全型、無症状）、投与期間、総投与量、一日投与量（最大）、ステロイド点鼻薬併用の有無、前治療歴の有無及び抗ヒスタミン薬前治療の有無について、部分集団解析が実施された。その結果、重症度、投与期間及び総投与量の各因子について、有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

重症度別の有効率は、「最重症」86.4% (51/59 例)、「重症」79.0% (147/186 例)、「中等症」70.1% (131/187 例) 及び「軽症」60.5% (52/86 例) であり、重症度が高いほど有効率が高くなる傾向が認められた。この結果は、承認時までの通年性アレルギー鼻炎患者を対象とした臨症試験⁵において、投与前の重症度が高いほど有効率が高くなったこと（「重症」54.9% < 28/51 例>、中等度 41.2% < 21/51 例>）と同様であった。投与期間別の有効率は、「2 週以下」55.7% (34/61 例)、「2 週超 8 週以下」75.5% (286/379 例)、「8 週超」76.1% (102/134 例) であり、投与期間が 2 週超で高くなる傾向が認められた。総投与量別の有効率は、「140mg 以下」59.7% (40/67 例)、「140mg 超 560mg 以下」74.9% (292/390 例) 及び「560mg 超」77.6% (90/116 例) であり、総投与量が 140mg 超で高くなる傾向が認められた。これは投与期間に依存して総投与量が増加し、有効率が高くなったと考えられた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児（15 歳以下）37 例、高齢者（65 歳以上）62 例、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者各 1 例、長期投与症例（投与期間 8 週間超）134 例及び心臓疾患を有する症例¹⁰2 例が収集された。有効率は小児 67.6% (25/37 例)、高齢者 74.2% (46/62 例)、長期投与症例 76.1% (102/134 例) であり、それぞれ対応する成人 74.0% (398/538 例)、非高齢者 73.5% (377/513 例) 及び非長期投与症例 72.7% (320/440 例) と比べて大きな相違は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者各 1 例はいずれも「著明改善」、心臓疾患を有する症例 2 例はいずれも「中等度改善」であった。

以上より、申請者は、季節性アレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性及び有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-2 その他の特別調査 2（皮膚疾患に伴うそう痒）

皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者に対して、本剤 10mg 錠を投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的に、平成 14 年 10 月から平成 16 年 3 月までの期間に特別調査が実施された。安全性については、収集された 642 例から契約期間外投与¹ 1 例を除いた 641 例が安全性解析対象とされた。また、有効性については、安全性解析対象症例から有効性判定不能⁹ 症例 11 例を除いた 630 例が有効性解析対象とされた。

3-2-1 安全性

本調査において、副作用発現率は 1.6% (10/641 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験⁷における副作用発現率

¹⁰ 心臓疾患の合併症若しくは既往歴を有する症例で、合併症若しくは既往歴として収集された心臓疾患は心疾患及び狭心症各 1 件であった。

7.7% (22/284 例) を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「神経系障害」0.8% (5/641 例)、「胃腸障害」0.5% (3/641 例) であり、発現した主な事象は、傾眠 4 例 4 件 (0.6%) 及び便秘 2 例 2 件 (0.3%) であった。重篤な副作用は便秘 1 件で、転帰は回復であった。未知の副作用は 3 例 3 件発現し、その内訳は足部白癬、錯感覚及びくしゃみ各 1 件であり、転帰は回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例には副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、合併症の有無について副作用発現率が異なる傾向が認められ、これについて、申請者は以下のように説明した。合併症「有」の副作用発現率 4.1% (7/171 例) は、合併症「無」0.6% (3/470 例) に比べて高かった。合併症が安全性に及ぼす影響を検討したが、特定の合併症により特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児 (15 歳以下) 26 例、高齢者 (65 歳以上) 186 例、腎機能障害を有する患者 4 例、肝機能障害を有する患者 6 例、長期投与症例 (8 週間超投与例) 119 例及び心臓疾患を有する症例 16 例が収集された。副作用は、小児、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与症例及び心臓疾患を有する症例には認められず、高齢者に 4 例 4 件発現した。高齢者の副作用発現率は 2.2% (4/186 例) であり、非高齢者の副作用発現率 1.3% (6/455 例) と比べて大きな違いは認められなかった。高齢者に発現した事象は便秘 2 例 2 件 (1.1%) 等で、転帰は回復又は軽快であった。

3-2-2 有効性

有効性は、担当医師により投与終了時又は観察期間終了時に本剤投与開始前のそう痒の重症度及び掻破痕の程度と比較して、判定不能例を除き「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。本調査における投与終了時又は観察期間終了時の有効率 (「中等度改善」以上の症例の割合) は 80.3% (506/630 例) であった。患者背景、投与期間及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験⁷⁾の投与 1 週における「皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒」の有効率は 61.0% (161/264 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、投与期間、総投与量、一日投与量 (最大)、併用薬剤の有無、ステロイド外用剤併用の有無、併用療法の有無、投与開始前そう痒の重症度 (強烈、中等度、軽度、軽微、無症状) 及び投与開始前掻破痕の程度 (高度、中等度、軽度、軽微、無症状) について、部分集団解析が実施された。その結果、投与開始前そう痒の重症度及び掻破痕の程度の各因子について、有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

投与開始前そう痒の重症度別の有効率は、「強烈」85.5% (94/110 例)、「中等度」82.0% (309/377 例)、「軽度」73.5% (100/136 例) 及び「軽微」42.9% (3/7 例) であり、重症度が

高いほど有効率が高い傾向が認められた。この傾向は、承認時までの臨床試験⁷でも認められた(掻痒重症度別の有効率:「高度」58.3%<69/101 例>、「中等度」57.9%<84/145 例>、「軽度」47.1%<8/17 例>、「軽微」0.0%<0/1 例>)。投与開始前の掻破痕の程度別の有効率は、「高度」89.1% (57/64 例)、「中等度」82.8% (236/285 例)、「軽度」79.7% (149/187 例) 及び「軽微」71.9% (46/64 例) であり、掻破痕の程度が高いほど有効率が高い傾向が認められた。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児 (15 歳以下) 26 例、高齢者 (65 歳以上) 182 例、腎機能障害を有する患者 4 例、肝機能障害を有する患者 6 例、長期投与症例 (投与期間 8 週間超) 119 例及び心臓疾患を有する症例¹¹16 例が収集された。有効率は、小児 73.1% (19/26 例)、高齢者 80.2% (146/182 例) 及び長期投与症例 79.0% (94/119 例) であり、それぞれの対応する成人 80.6% (487/604 例)、非高齢者 80.4% (360/448 例) 及び非長期投与症例 80.6% (410/509 例) と比べて大きな相違は認められなかった。心臓疾患を有する症例の有効率 50.0% (8/16 例) は、心臓疾患を有しない症例 81.1% (498/614 例) に比べて低い傾向が認められた。これについて、申請者は、心臓疾患有無別に投与開始前そう痒の重症度及び掻破痕の重症度の影響を検討したが要因を特定することはできなかった旨を説明した。また、腎機能障害を有する患者 4 例は「著明改善」及び「中等度改善」各 2 例、肝機能障害を有する患者 6 例は「著明改善」5 例及び「中等度改善」1 例であった。

以上より、申請者は、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者に対して、本剤の特記すべき安全性及び有効性上の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 市販後臨床試験の概要

4-1 本剤の精神運動機能に対する影響

本剤 10mg 錠 (本薬 10mg 又は 20mg) の精神運動機能に対する影響を検討することを目的として、健康成人男女を対象とする市販後臨床試験が無作為化二重盲検 4 剤 4 期交叉比較試験として実施された。投与期として、第 1 期から第 4 期が設定され、それぞれ本剤 10mg 錠 1 回 1 錠 (本薬 10mg) 又は本剤 10mg 錠 1 回 2 錠 (本薬 20mg) を 1 日 1 回、対照として d-マレイン酸クロルフェニラミン徐放製剤 1 回 1 錠を 1 日 2 回又はプラセボを、第 1 期の入院 3 日目及び第 2~4 期の入院 2 日目に投与することと設定された¹²。20 例の被験者が無作

¹¹ 心臓疾患の合併症若しくは既往歴を有する症例で、合併症若しくは既往歴として収集された心臓疾患は狭心症 5 件、心筋梗塞及び不整脈各 2 件等であった。

¹² 第 1 期は入院 3 日 (3 泊 4 日)、第 2~4 期は入院 2 日 (2 泊 3 日) で、それぞれの期の間に退院期間 4-14 日間が設定された。本剤、対照薬のそれぞれの実薬とプラセボを組み合わせ、ダブルダミー法により試験薬が 1 日 2 回、朝食 30 分後に 3 錠、夕食 30 分後に 1 錠、それぞれ投与された。

為化され、本試験に試験中止・脱落例はなく、臨床薬理学的評価及び安全性解析対象症例はいずれも 20 例であった。

4-1-1 臨床薬理学的評価

第 1 期の入院 2 日目及び 3 日目、第 2～4 期の入院 2 日目に数字入力作業¹³が実施され、本剤の精神運動機能に及ぼす影響が検討された。主要評価項目である朝投与後の正入力数の調整平均値及び薬剤群間比較は、下表のとおりであった。

朝投与後の正入力数（自然対数変換値）の調整平均値

薬剤群	調整平均値*	95%信頼限界
本薬 10mg	7.0145±0.01566	[6.9821, 7.0469]
本薬 20mg	7.0227±0.01566	[6.9904, 7.0551]
クロルフェニラミン	6.9834±0.01566	[6.9510, 7.0158]
プラセボ	7.0112±0.01566	[6.9788, 7.0435]

*投与前値（自然対数変換値）を共変量とした朝投与後の正入力数（自然対数変換値）の調整平均値（LS Mean±標準誤差）

朝投与後の正入力数の薬剤群間比較

薬剤群の比較	p 値	95%信頼限界
本薬 10mg 群 本薬 20mg 群	0.4826	[-0.03161, 0.01513]
本薬 10mg 群 クロルフェニラミン群	0.0100*	[0.007745, 0.05448]
本薬 10mg 群 プラセボ群	0.7770	[-0.02005, 0.02669]
本薬 20mg 群 クロルフェニラミン群	0.0014*	[0.01598, 0.06272]
本薬 20mg 群 プラセボ群	0.3258	[-0.01181, 0.03492]
クロルフェニラミン群 プラセボ群	0.0206*	[-0.05116, -0.00443]
対比	0.0150*	[-0.2470, -0.02776]

対比（プラセボ:本薬 10mg:本薬 20mg:クロルフェニラミン=-3:-3:1:5）、*p<0.05.

4-1-2 安全性

臨床検査値の異常変動を除いて、入院期間に発現した有害事象は入院期間に投与された試験薬との因果関係が検討され、退院期間に発現した有害事象は退院前に投与された試験薬との因果関係が検討された。本試験における有害事象発現率は、プラセボ群 20% (4/20 例)、本薬 10mg 群、本薬 20mg 群及びクロルフェニラミン群各 5% (各 1/20 例) であり、発現した事象は、プラセボ群で下痢 NOS、上気道の炎症、γ-GTP 増加及び麦粒腫各 1 件、本薬 10mg 群で下痢 NOS 1 件、本薬 20mg 群で発熱 1 件、及びクロルフェニラミン群で下痢 NOS 1 件であった。本試験において、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。副作用は、プラセボ群及びクロルフェニラミン群に下痢 NOS が各 1 件認められたが、本剤群には認められなかった。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は精神運動機能に影響を及ぼしにくい薬剤であると考えられた。また、本剤群の有害事象発現率はプラセボ群及びクロルフェニラミン群を上回ることとはなく、本剤群に副作用

¹³ 1 行 10 桁の数字を 1 行毎に入力する連続数字入力作業を 1 日 2 回（朝夕の投与 2 時間後）、各 15 分行わせ、入力作業毎に正入力数が集計された。

の発現は認められず、本剤の安全性に特に問題は認められないと考えられた。

機構は、本剤の安全性上のリスクが精神運動機能への影響も含め、クロルフェニラミンを上回ることはないと判断するが、今後とも本剤の精神運動機能に及ぼす影響に関する報告には留意すべきと考える。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 114 例 161 件（自発報告 113 例 160 件、特別調査 1 例 1 件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 37 例 42 件（全例自発報告）であり、いずれも重篤であった。主な基本語別の事象は肝機能異常 9 件、肝障害 6 件、呼吸困難 4 件、アナフィラキシーショック、てんかん及び急性肝炎各 3 件等であり、転帰は回復又は軽快 39 件、後遺症 1 件¹⁴及び不明 2 件（肝障害 2 件）であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 81 例 119 件（自発報告 80 例 118 件、特別調査 1 例 1 件）であり、いずれも重篤であった。主な基本語別の事象は浮動性めまい 4 件、痙攣、意識消失、肝機能異常、尿閉及び顔面浮腫各 3 件であり、転帰は回復又は軽快 104 件、未回復 6 件、後遺症 1 件¹⁵、死亡 1 件及び不明・未記載 7 件であった。なお、死亡例は本剤投与開始 3 日後に死亡しているのが発見されたが、詳細情報がなく、本剤との因果関係は不明であった。

再審査期間終了以降（平成 22 年 7 月 5 日～平成 25 年 5 月 31 日）に新規に入手され厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 30 例 50 件であり、再審査期間終了以降に感染症報告はなかった。発現した器官別大分類別における主な副作用は「肝胆道系障害」10 例 13 件、「神経系障害」7 例 9 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 17 例 22 件で、主な基本語別の事象は肝機能異常 7 件、黄疸及び肝障害各 2 件であり、転帰は回復又は軽快 13 件、未回復 4 件、不明・未記載 5 件であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 17 例 28 件で、主な基本語別の事象は、痙攣 3 件、意識消失及び尿閉各 2 件であり、転帰は回復又は軽快 22 件、未回復 2 件、死亡 2 件、不明・未記載 2 件であった。死亡 2 件は、同一症例に発現した間質性肺疾患及び血小板減少症であった。間質性肺疾患は、本剤の投与後に増悪しているものの、胸部 CT の実施有無や検査値に関する情報は不明であり、本剤との因果関係は明確ではなかった。また、血小板減少症については、本剤投与中の血小板数等の情報不足のため、明確な因果関係を評価することはできなかった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対

¹⁴ アナフィラキシーショックにより意識障害が出現し、回復するも後遺症として心的外傷後ストレス障害（薬を飲むのが怖いとの訴え）が報告された。

¹⁵ 本剤投与開始 19 日目に心室性頻脈が発現し、同日うっ血性心不全を合併した。入院加療を受け回復し退院したが、うっ血性心不全については後遺症あり（詳細不明）と報告された。

策について以下のように説明した。

再審査期間中及び再審査期間以降に集積された主な未知の副作用（呼吸困難、感覚鈍麻、発熱、振戦、胸痛・胸部不快感、排尿困難、頻尿、月経異常（月経遅延、月経障害、不規則月経）、発声障害、鼻出血、口の感覚鈍麻・口の錯感覚、そう痒症、尿閉、血圧上昇、体重増加、食欲亢進、悪夢、咳嗽、不眠症、腹部膨満、皮膚乾燥、無力症、悪寒、意識消失、嗅覚錯誤、不整脈、消化不良、関節痛及び血尿）について、重篤・非重篤を問わず本剤との因果関係を検討した。その結果、そう痒、月経不順、胸部不快感、尿閉及び胸痛については、本剤との因果関係を否定できない症例が集積されたことから、平成 25 年 8 月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。その他の副作用については、本剤以外の要因が考えられること、本剤との関連性が明確な情報が不足していることから、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に、相互作用による副作用の可能性があるととして 3 件が報告された。その内訳は、本剤とトラニラストとの併用による血尿、フルボキサミンマレイン酸塩との併用による肝機能異常、ピルシカイニド塩酸塩水和物との併用による第二度房室ブロックの各 1 例であった。なお、再審査期間終了以降、再審査申請以降も含め、安全性及び有効性に関する相互作用の情報はなかった。

申請者は、以下のように説明した。

トラニラストとの併用による血尿及びピルシカイニド塩酸塩水和物との併用による第二度房室ブロックは、時間的関連から本剤による可能性は否定できないと考える。また、フルボキサミンマレイン酸塩との併用による肝機能異常は、本剤の「使用上の注意」に肝機能障害の記載があり、フルボキサミンマレイン酸塩が本薬の代謝にかかわる CYP3A4 及び CYP 2D6 を阻害することから、併用により本薬の血中濃度が上昇し肝機能異常が発現した可能性が考えられた。しかし、いずれの症例においても本剤との相互作用により副作用が発現したと確認できる明確な情報がないため、現時点において新たな対応の必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後とも同様の報告に留意すべきと考える。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成 25 年 7 月現在、米国、欧州を含む海外 115 ヶ国で承認及び市販されている。

再審査期間中、再審査期間終了以降、再審査申請以降も含め、本邦を含めて重大な措置がとられた国はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は安全性に関する 6 件（外国）であった。その内訳は、妊娠中の本剤投与と新生児の尿道下裂に関する情報 3 件（番号 1-3）、本剤投与と尿道下裂との因果関係を否定する報告 2 件（番号 4, 5）及び本剤とアミオダロン塩酸塩の併用による Torsade de pointes 発現に関する報告 1 件（番号 6）であった。なお、再審査期間終了以降、再審査申請以降も含め、安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

Swedish Medical Birth Registry（SMBR）のデータに基づき妊娠中の本剤投与が尿道下裂の発現に影響を及ぼす可能性が提起された（番号 1-3）が、その後の同データの追跡調査等によって尿道下裂について本剤との因果関係は否定された（番号 4, 5）。また、国内において本剤投与による尿道下裂発現の報告がないことから、特段の対応は不要と考える。また、アミオダロン塩酸塩により QT 延長及び Torsade de pointes が発現することが知られており、アミオダロンは主に CYP3A4 で代謝され、本薬は CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されることから、本剤と併用することにより、アミオダロンの血中濃度が上昇する可能性も考えられるが、詳細が不明であり、Torsade de pointes が薬物相互作用により発現したと確認できる情報がないこと、他に同様の報告が集積されていないことより、特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上