

## 再審査報告書

平成 27 年 7 月 3 日  
医薬品医療機器総合機構

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名                      | ① クラリチン錠 10mg<br>② クラリチンレディタブ錠 10mg<br>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。<br>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。<br>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。<br>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<br>承認事項一部<br>変更承認年月日 | ① 平成 14 年 7 月 5 日<br>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）<br>② 平成 16 年 2 月 27 日<br>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）<br>③ 平成 19 年 10 月 19 日                                                                                                                                            |
| 再 審 査 期 間                  | 成人<br>① 8 年間*（平成 14 年 7 月 5 日～平成 22 年 7 月 4 日）<br>② ①の残余期間（平成 16 年 2 月 27 日～平成 22 年 7 月 4 日）<br>③ 同上（平成 19 年 10 月 19 日～平成 22 年 7 月 4 日）<br>小児<br>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

下表に示す特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、以下の記載では、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」と略す。

| 特定使用成績調査（小児に対する調査）（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、本剤 10mg レディタブ錠、本剤ドライシロップ |                                                                                                                     |         |                             |         |        |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|---------|--------|
| 目 的                                                                            | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹又は皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する 3～15 歳の患児を対象に、使用実態下における未知の副作用、副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。 |         |                             |         |        |
| 調 査 方 式                                                                        | 中央登録方式                                                                                                              | 調 査 期 間 | 平成 20 年 2 月<br>～平成 21 年 6 月 | 観 察 期 間 | 2 週間以上 |
| 施 設 数                                                                          | 167 施設                                                                                                              | 収 集 例 数 | 1,003 例                     | 目 標 例 数 | 720 例  |

| 製造販売後臨床試験（通年性アレルギー性鼻炎）：本剤 10mg 錠、本剤ドライシロップ |                                    |         |                                              |         |                                           |
|--------------------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
| 目 的                                        | 小児及び成人の通年性アレルギー性鼻炎患者における母集団薬物動態の検討 |         |                                              |         |                                           |
| 試 験 計 画                                    | 多施設共同、非盲検、年齢による剤型及び投与量の層別化、並行群間試験  | 試 験 期 間 | 平成 20 年 5 月<br>～平成 21 年 7 月                  | 観 察 期 間 | 同意取得日から 35 日間以上（観察期間 7 日間以上、本剤投与期間 28 日間） |
| 対 象                                        | 小児及び成人の通年性アレルギー性鼻炎患者               |         |                                              |         |                                           |
| 施 設 数                                      | 10 施設                              | 収 集 例 数 | 261 例（3～6 歳：53 例、7～15 歳：104 例、16～64 歳：104 例） | 目 標 例 数 | 3～15 歳：100 ～ 150 例、16～64 歳：100 例          |

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 特定使用成績調査（小児に対する調査）

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹又は皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する 3～15 歳の患児を対象に、本剤の使用実態下における未知の副作用、副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。本調査は、目標例数を 720 例、観察期間を 2 週間以上として、中央登録方式により平成 20 年 2 月から平成 21 年 6 月まで実施され、167 施設から 1,003 例が収集された。

#### 2-1-1 安全性

収集された 1,003 例から計 229 例（初診以降来院なし 228 例、前治療で本剤投与歴有り 1 例）を除外した 774 例（アレルギー性鼻炎 400 例、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒 374 例）が安全性解析対象とされた。各疾患における年齢層別の内訳は、アレルギー性鼻炎では 3～6 歳 192 例、7～15 歳 208 例、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒では 3～6 歳 190 例、7～15 歳 184 例であった。投与期間（中央値（最小値、最大値））はアレルギー性鼻炎では 28（5、339）日、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒では 25（3、337）日<sup>1</sup>であった。

本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 0.8%（6/774 例、7 件）で

<sup>1</sup> 投与期間不明 2 例を除く 372 例で算出された。

あった。疾患別の内訳は、アレルギー性鼻炎 1.0% (4/400 例)、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒 0.5% (2/374 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、承認時までの臨床試験<sup>2</sup>における副作用発現率は、アレルギー性鼻炎 12.5% (12/96 例)、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒 4.0% (4/101 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。本調査において発現した副作用は、アレルギー性鼻炎において、急性中耳炎、鼻炎、ウイルス性腸炎、喘息及び発疹各 1 件であり、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒において、小児期の神経症性障害及び湿疹各 1 件であった。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事象は、アレルギー性鼻炎において、急性中耳炎、鼻炎、ウイルス性腸炎及び喘息各 1 件であり、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒において、小児期の神経症性障害 1 件であった。本調査において発現した副作用はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。なお、本剤投与歴有りで安全性解析対象から除外された 1 例に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、表 1 のとおり、部分集団解析が行われた。その結果、年齢及び 1 日最大投与量において、部分集団間で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。

表 1. 背景因子別の副作用の発現状況

| 患者背景因子 |          | 例数  | 副作用発現例数 | 副作用発現率 (%) |
|--------|----------|-----|---------|------------|
| 合計     |          | 774 | 6       | 0.8        |
| 入院・外来  | 入院       | 2   | 0       | 0          |
|        | 外来       | 772 | 6       | 0.8        |
| 性別     | 男        | 437 | 2       | 0.5        |
|        | 女        | 337 | 4       | 1.2        |
| 年齢     | 3～6 歳    | 382 | 6       | 1.6        |
|        | 7～15 歳   | 392 | 0       | 0          |
| 疾患     | アレルギー性鼻炎 | 400 | 4       | 1.0        |
|        | 蕁麻疹      | 57  | 0       | 0          |
|        | 湿疹・皮膚炎   | 299 | 2       | 0.7        |
|        | 皮膚そう痒症   | 18  | 0       | 0          |
| 罹病期間   | 1 カ月>    | 275 | 1       | 0.4        |
|        | 1 カ月～    | 122 | 0       | 0          |
|        | 3 カ月～    | 43  | 0       | 0          |
|        | 6 カ月～    | 51  | 2       | 3.9        |
|        | 1 年～     | 110 | 0       | 0          |
|        | 3 年～     | 134 | 1       | 0.7        |
|        | 不明       | 39  | 2       | 5.1        |
| 投与前重症度 | 軽症       | 195 | 1       | 0.5        |
|        | 中等症      | 452 | 5       | 1.1        |
|        | 重症       | 127 | 0       | 0          |
| 合併症の有無 | 無        | 550 | 3       | 0.5        |
|        | 有        | 224 | 3       | 1.3        |

<sup>2</sup> 小児アレルギー性鼻炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検並行群間比較試験（本剤ドライシロップ＜本薬として 3～6 歳; 5mg、7～15 歳; 10mg＞、1 日 1 回 2 週投与、96 例）、及び小児アトピー性皮膚炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検並行群間比較試験（本剤ドライシロップ＜本薬として 3～6 歳; 5mg、7～15 歳; 10mg＞、1 日 1 回 2 週投与、101 例）

| 患者背景因子            |           | 例数  | 副作用発現例数                     | 副作用発現率 (%) |
|-------------------|-----------|-----|-----------------------------|------------|
| アレルギー歴の有無         | 無         | 538 | 4                           | 0.7        |
|                   | 有         | 146 | 1                           | 0.7        |
|                   | 不明        | 90  | 1                           | 1.1        |
| 前治療 (抗アレルギー剤) の有無 | 無         | 611 | 3                           | 0.5        |
|                   | 有         | 163 | 3                           | 1.8        |
| 既往歴の有無            | 無         | 720 | 4                           | 0.6        |
|                   | 有         | 54  | 2                           | 3.7        |
| 総投与量              | ～140mg    | 269 | 2                           | 0.7        |
|                   | ～280mg    | 215 | 1                           | 0.5        |
|                   | ～560mg    | 169 | 0                           | 0          |
|                   | ～840mg    | 60  | 2                           | 3.3        |
|                   | ～1,680mg  | 36  | 0                           | 0          |
|                   | 1,680mg<  | 23  | 0                           | 0          |
|                   | 不明        | 2   | 1                           | 50.0       |
|                   | 副作用 有     | 5   | 145 (70、740) <sup>a)</sup>  |            |
|                   | 副作用 無     | 767 | 185 (15、3390) <sup>a)</sup> |            |
| 1 日最大投与量          | 5mg       | 394 | 6                           | 1.5        |
|                   | 10mg      | 380 | 0                           | 0          |
| 1 日最大投与量 (体重あたり)  | ～0.2mg/kg | 99  | 1                           | 1.0        |
|                   | ～0.4mg/kg | 394 | 5                           | 1.3        |
|                   | ～0.6mg/kg | 42  | 0                           | 0          |
|                   | 0.6mg/kg< | 2   | 0                           | 0          |
|                   | 不明        | 237 | 0                           | 0          |
| 併用薬剤の有無           | 無         | 237 | 0                           | 0          |
|                   | 有         | 537 | 6                           | 1.1        |

<sup>a)</sup>中央値 (最小値、最大値) (mg)

本調査における副作用 (6/772 例) は、いずれも承認用量が 5mg である 3～6 歳で認められたが、副作用発現率は低く、特定の事象が多く発現する傾向も認められていない。また、急性中耳炎、ウイルス性腸炎及び小児期の神経症性障害については、未知の事象ではあるものの、本剤との関連性が明確でないことから、現時点では臨床大きな問題となるものではないと考える。

長期投与 (投与期間 8 週間超) の安全性解析対象例として 180 例 (アレルギー性鼻炎 78 例、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒 102 例) が収集された。投与 8 週目までに 2 例 3 件 (急性中耳炎、小児期の神経症性障害及び鼻炎各 1 件) の副作用が認められたが、投与 8 週目を超えてから発現した副作用は認められなかった。

蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒に対して本剤が投与され、頓用処方のため投与期間が不明とされた 2 例 (3 歳 1 例、9 歳 1 例) のうち 1 例 (3 歳) に湿疹が認められたが、本剤休止から約 4 カ月後に発現し、本剤投与再開後に軽快した。

承認用量からの逸脱例が安全性解析対象<sup>3</sup>として 19 例 (アレルギー性鼻炎 11 例、蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒 8 例) が収集されたが、副作用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、本調査において妊婦症例、腎若しくは肝機能障害を

<sup>3</sup> 承認用量からの逸脱は 25 例 (すべて、7 歳未満であり 1 日最大投与量が 10mg となっていた。) 認められ、初診以降来院のない症例 6 例を除いた 19 例が安全性解析対象とされた。

有する症例は収集されなかった。

### 2-1-2 有効性

安全性解析対象から有効性判定不能 42 例<sup>4</sup>を除外した 732 例が有効性解析対象とされ、疾患別の内訳はアレルギー性鼻炎 371 例、蕁麻疹 55 例、皮膚疾患に伴う皮膚そう痒症 306 例であった。

アレルギー性鼻炎に対する有効性は、担当医師により、投与終了時又は観察期間終了時に、全般改善度が「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。有効性解析対象から全般改善度判定不能 7 例を除外した 364 例における有効率（「中等度改善」以上の割合）は 84.1%（306/364 例）であり、年齢層別の内訳は 3～6 歳 89.7%（156/174 例）、7～15 歳 78.9%（150/190 例）であった。一方、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験<sup>5</sup>における有効性は、投与 2 週目（中止時）の全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 6 段階で評価され、有効率（「中等度改善」以上の割合）は 61.5%（59/96 例）であった。

蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性は、担当医師により、投与終了時又は観察期間終了時に、改善度が「消失、改善、不変、悪化」の 4 段階で評価された。蕁麻疹における有効率（「改善」以上の割合）は 89.1%（49/55 例）であり、年齢層別の内訳は 3～6 歳 80.0%（20/25 例）、7～15 歳 96.7%（29/30 例）であった。皮膚疾患に伴うそう痒における有効率は 94.4%（289/306 例）であり、年齢層別の内訳は 3～6 歳 94.4%（151/160 例）、7～15 歳 94.5%（138/146 例）であった。一方、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験<sup>6</sup>における有効性は、投与 2 週目（中止時）に、改善度が「消失、改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階で評価され、有効率（「改善」以上の割合）は 46.5%（47/101 例）であった。

長期投与症例（投与期間 8 週間超）について、アレルギー性鼻炎における全般改善度による有効率は 87.0%（60/69 例）であり、年齢層別の内訳は 3～6 歳 86.1%（31/36 例）、7～15 歳 87.9%（29/33 例）であった。蕁麻疹における改善度による有効率は 100%（6/6 例、3～6 歳 1 例、7～15 歳 5 例）であった。皮膚疾患に伴うそう痒における改善度による有効率は 91.3%（84/92 例）であり、年齢層別の内訳は 3～6 歳 89.1%（49/55 例）、7～15 歳 94.6%（35/37 例）であった。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性及び有効性に新たな問題点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. 製造販売後臨床試験の概要

### 3-1 小児及び成人通年性アレルギー性患者における母集団薬物動態の検討

小児及び成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤投与時の薬物動態を各年齢層（3～6 歳、7～15 歳、16～64 歳）別に比較検討することを主目的とした製造販売後

<sup>4</sup> 投与前後の臨床経過不明 22 例、投与終了日±30 日以内に臨床経過の判定なし 11 例、最大休薬日数が 31 日以上 11 例（うち重複 2 例）。

<sup>5</sup> 小児アレルギー性鼻炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検並行群間比較試験（本剤ドライシロップ＜本薬として 3～6 歳; 5mg、7～15 歳; 10mg＞、1 日 1 回 2 週投与）。

<sup>6</sup> 小児アトピー性皮膚炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検並行群間比較試験（本剤ドライシロップ＜本薬として 3～6 歳; 5mg、7～15 歳; 10mg＞、1 日 1 回 2 週投与）。

臨床試験が実施された。当該試験は、目標症例数を 3～15 歳について 100～150 例、16～64 歳について 100 例、観察期間を 28 日間とする、多施設共同非盲検並行群間比較試験として平成 20 年 5 月から平成 21 年 7 月まで実施された。用法・用量は、3～6 歳には本剤ドライシロップ 1 包（本薬 5mg）を、7 歳以上には本剤 10mg 錠 1 錠を、それぞれ 1 日 1 回朝食後に経口投与することと設定された。10 施設から 3～6 歳 53 例、7～15 歳 104 例及び 16～64 歳 104 例が収集され、全例が薬物動態、安全性及び有効性解析対象とされた。

### 3-1-1 薬物動態

投与 2 週目<sup>7</sup>及び 4 週目<sup>8</sup>又は中止時において、未変化体、活性代謝物及び活性代謝物の水酸化物の血漿中濃度が測定され<sup>9</sup>（3～6 歳 53 例 106 測定点、7～15 歳 104 例 208 測定点、16～64 歳 104 例 321 測定点）、それぞれについて母集団薬物動態解析モデルに基づき年齢層別の定常状態における薬物動態パラメータが推定された。基本モデルとして、未変化体には 2-コンパートメントモデルが、活性代謝物及び活性代謝物の水酸化物には 1-コンパートメントモデルが適用された。3～15 歳において吸収相におけるデータが十分ではなく、吸収過程の評価が困難であったことから、吸収過程の薬物動態パラメータは年齢層群間で同じであると仮定し、吸収速度定数（Ka）及び吸収ラグタイムは各年齢層で共通のパラメータとして検討された。共変量を検討した結果、3～15 歳における活性代謝物のクリアランス（CL/F）及び分布容積（Vd/F）に対して体表面積、3～15 歳における活性代謝物の水酸化物の CL/F に対して体表面積及び性別、Vd/F に対して体表面積、16～64 歳における活性代謝物の水酸化物の CL/F に対して性別が変動要因として選択された。最終モデルに基づく各年齢層の薬物動態パラメータの予測値は表 2 のとおりであった。

表 2. 定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC の予測値

|         | 未変化体                        |                  | 活性代謝物                       |                  | 活性代謝物の水酸化物                  |                  |
|---------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|         | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng·h/mL) |
| 3～6 歳   | 2.63<br>(59.7)              | 12.99<br>(74.5)  | 3.99<br>(30.2)              | 50.04<br>(31.4)  | 2.48<br>(28.9)              | 40.05<br>(28.0)  |
| 7～15 歳  | 4.91<br>(52.4)              | 20.92<br>(69.4)  | 4.02<br>(37.7)              | 55.61<br>(37.6)  | 2.43<br>(34.4)              | 40.01<br>(34.3)  |
| 16～64 歳 | 4.59<br>(65.3)              | 21.07<br>(77.7)  | 4.42<br>(28.5)              | 64.68<br>(32.0)  | 2.29<br>(22.9)              | 39.63<br>(24.1)  |

幾何平均値（幾何変動係数：gCV%）、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度曲線下面積

### 3-1-2 安全性

本試験における副作用発現率は 4.2%（11/261 例）であった。年齢層別の内訳は 3～6 歳 9.4%（5/53 例）、7～15 歳 1.0%（1/104 例）及び 16～64 歳 4.8%（5/104 例）であった。発現した副作用の内訳は、3～6 歳では白血球数増加 2 件、リンパ球数減少、尿中蛋白陽性、傾眠及び蕁麻疹各 1 件、7～15 歳では ALT 増加 1 件、16～64 歳では傾眠 2 件、難聴、耳鳴、回転性めまい、上腹部痛、悪心、ALT 増加、AST 増加及び γGT 増加各 1 件であった。発現した副作用はいずれも非重篤であり、転帰は 2 件（3～6 歳での白血球数増加、7～15 歳での ALT 増加各 1 件）を除き回復又は軽快であった。

<sup>7</sup> 血液試料採取について、本剤投与後に来院するよう指導し、投与せずに来院した場合は、実施医療機関内で本剤を投与し、約 1 時間後に採血を実施することとした。モデル推定の安定性を高めるため、投与から採血までの時間間隔は、① 0～2 時間、② 3～5 時間、③ 6～8 時間、④ 10～12 時間のいずれかの区間を目安とし、可能な限り、被験者間で特定の区間に偏らないようにした。

<sup>8</sup> 血液試料採取について、本剤を投与せずに来院するよう指導することとした。前日の本剤投与から採血までの時間間隔は、① 24～26 時間、② 27～29 時間、③ 30～32 時間、④ 34～36 時間のいずれかの区間を目安にし、可能な限り、被験者間で特定の区間に偏らないようにした。

<sup>9</sup> すべての被験者において、投与 2 週目及び 4 週目（又は中止時）に採血し、協力が得られた場合は、投与 1 週目及び 3 週目にも採血が行われた。なお、16～64 歳のうち、10 例を対象に投与 7 日目から投与終了までの任意の日に経時採血された。

### 3-1-3 有効性

有効性の評価は、担当医師により、投与前、投与2週目及び4週目又は中止時に、鼻症状についての問診及び鼻所見の結果を加味しながら、評価前1週間の患者日記を参考にして、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の程度が0～3の4段階で判定され、各スコアの合計が4鼻症状スコア<sup>10</sup>とされた。結果は表3のとおりであった。

表3. 4鼻症状スコアの投与前後比較

| 年齢区分   | 症例数 | 投与前       | 投与2週目                               | 投与4週目又は中止時           |
|--------|-----|-----------|-------------------------------------|----------------------|
| 3～6歳   | 53  | 4.34±2.08 | 3.40±2.26 (p <sup>a)</sup> =0.0006) | 3.21±2.22 (p=0.0004) |
| 7～15歳  | 104 | 5.45±2.74 | 3.89±2.46 (p<0.0001)                | 3.31±2.47 (p<0.0001) |
| 16～64歳 | 104 | 4.88±2.29 | 3.24±1.91 (p<0.0001)                | 2.80±1.93 (p<0.0001) |

平均値±標準偏差

<sup>a)</sup> 投与前値との群内比較 (Wilcoxonの符号順位検定)

申請者は、本試験結果について以下のように説明した。

各年齢層の患者に本剤の承認用量を反復投与したとき、他の年齢層と比べて3～6歳において未変化体の血漿中暴露が低いものの、活性代謝物の血漿中暴露量は各年齢層で大きな違いがないことが確認された。また、各年齢層における安全性及び有効性についても明らかな違いは認められず、本試験結果は小児における用量を支持するものであった。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された3～15歳の小児における副作用は104例132件（自発報告92例118件、特定使用成績調査6例7件、製造販売後臨床試験6例7件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は17例24件（年齢不明3例4件を含む）で、いずれも自発報告であり、感染症報告はなかった。

重篤な副作用のうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は、6例6件であった。内訳は痙攣<sup>11</sup>、てんかん、耳鳴、頻脈、脱毛症及び顔面浮腫各1件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

重篤な副作用のうち「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は、13例18件であった。内訳は幻覚2件、過敏症、異常行動、痙攣、意識レベルの低下、熱性痙攣、意識消失、ブドウ膜炎、血管炎、呼吸困難、喉頭浮腫、そう痒、筋攣縮、膿尿、尿細管間質性腎炎、アレルギー性膀胱炎及び胸痛各1件であり、転帰は不明3件（幻覚、意識消失及び血管炎各1件）を除き回復又は軽快であった。

再審査期間終了以降（平成23年10月19日～平成27年1月28日）に機構に報告された3～15歳の小児における重篤な副作用は8例11件（すべて自発報告）であり、感染症報告はなかった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は7例9件であった。内訳は、肝機能異常3件、尿閉2件、黄疸、痙攣、好酸球数増加及び難聴各1件であり、転帰は回復又は軽快4件、未回復3件（肝機能異常、黄疸及び好酸球数増加各1件）及び不明2件（尿閉及び難聴各1件）であった。

<sup>10</sup> 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂第5版一部改変

<sup>11</sup> 添付文書の「重大な副作用」の項に「てんかん」が記載されていたため、既知の副作用とされた。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は2例2件であった。内訳は、遺尿及び胆汁うっ滞各1件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

申請者は、再審査期間及び再審査期間以降における本剤の国内副作用集積状況及び定期的安全性最新報告の海外情報を踏まえ、本剤の安全対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未知の副作用のうち、痙攣については、国内外において重篤な症例が集積されたことから、平成26年7月に添付文書の「重大な副作用」の項に痙攣を追記し、注意喚起を行った。その他の未知の副作用については、本剤との因果関係が明確でないことから、いずれも現時点での対応は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中、小児における薬物相互作用による副作用の可能性のある事象として1例2件が報告され、内訳はクラリスロマイシンとの併用による浮動性めまい及び頭痛各1件であった。再審査期間終了以降（平成23年10月19日～平成27年1月28日）、小児における薬物相互作用の報告はなかった。

申請者は以下のように説明した。

本剤はCYP3A4及び2D6により代謝されるため、これらの代謝酵素に対して阻害作用を有するクラリスロマイシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇した結果、副作用が発現した可能性も考えられる。しかしながら、報告された症例については本剤の血中濃度情報が得られていないことから、クラリスロマイシンとの相互作用による本剤の血中濃度の上昇が副作用の発現に寄与したか否かを結論付けることは困難である。

以上より、報告された症例については本剤とクラリスロマイシンの相互作用により副作用が発現したことを明確に関連付けられるものではないこと、CYP3A4及び2D6阻害作用を有する薬剤と本剤との相互作用については添付文書で既に注意喚起がされていること、めまい及び頭痛についても添付文書で既に注意喚起がされていることから、現時点では新たな対応は行わないこととし、今後も同様の情報を収集し安全性の確保に努める。

機構は、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。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年1月現在、本邦のほか米国等を含む123カ国で承認されている。再審査期間中及び再審査期間以降に、国内外において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降に、報告対象となるような本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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