

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] クラリチン EX、クラリチン EX OD 錠

[一 般 名] ロラタジン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 3 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 12 月 9 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

(注) 当初、「クラリチン EX クイック錠」の販売名により申請されたが、要指導・一般用医薬品部会の審議において、販売名中の「クイック錠」を見直す意見があったことを受けて、販売名が「クラリチン EX OD 錠」へと訂正された。

審査報告書

平成 28 年 11 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	クラリチンEX、クラリチンEX クイック錠
[一 般 名]	ロラタジン
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 6 日
[申請区分]	要指導・一般用医薬品 区分（4）
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 28 年 11 月 22 日作成

[販 売 名]	① クラリチンEX ② クラリチンEX クイック錠
[一 般 名]	ロラタジン
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 6 日
[成分・分量]	① 1 錠中 ロラタジン 10 mg (素錠) ② 1 錠中 ロラタジン 10 mg (口腔内崩壊錠)

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果]	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[用法・用量]	① 成人（15 歳以上）、1 回 1 錠、1 日 1 回食後に服用する。 なお、毎回同じ時間帯に服用すること。 ② 成人（15 歳以上）、1 回 1 錠、1 日 1 回食後に口中で溶かして服用する。 なお、毎回同じ時間帯に服用すること。
[承認条件]	承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 28 年 11 月 22 日

1. 申請品目

[販 売 名]	① クラリチンEX ② クラリチンEX クイック錠
[一 般 名]	ロラタジン
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 6 日
[成分・分量]	① 1錠中 ロラタジン 10mg (素錠) ② 1錠中 ロラタジン 10mg (口腔内崩壊錠)
[申請時の効能・効果]	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[申請時の用法・用量]	① 成人(15才以上)及び7才以上の小児、1回1錠、1日1回食後に服用する。 ② 成人(15才以上)及び7才以上の小児、1回1錠、1日1回食後に口中で溶かして服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付、20達第8号)の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クラリチンEX、クラリチンEX クイック錠(以下、「本剤」という。)は、第2世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン(以下、「本薬」という。)を含有する医療用医薬品「クラリチン錠 10mg」(剤形：素錠)及び「クラリチンレディタブ錠 10mg」(剤形：口腔内崩壊錠)(以下、「医療用クラリチン」という。)と同一の製剤が、要指導(一般用)新有効成分含有医薬品として申請されたものである。

本薬は、米国シェリング・プラウ社で創製されたヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬であり、生体内で代謝され、その主要活性代謝物であるdescarboethoxyloratadineが効力を発揮すると考えられている。本邦においては、2002年7月に「クラリチン錠 10mg」、2004年2月に「クラリチンレディタブ錠 10mg」が「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」の効能・効果

で承認された。再審査結果は、2014年3月（成人）及び2015年9月（小児）に通知され、薬事法又は医薬品医療機器等法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しないとされた。

申請者は、本剤を要指導医薬品又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」という。）として開発する意義を次のように述べている。

- ・ アレルギー性鼻炎は治癒を得るのは困難な慢性疾患であり、QOLの向上を治療目標に求める傾向が強く、要指導・一般用医薬品としてのアレルギー性鼻炎用内服薬の必要性は高いと考えること。
- ・ 第2世代抗ヒスタミン薬は第1世代に比べて中枢抑制作用が少なく、副作用が著しく軽減され、服薬アドヒアランスも改良されていること。本剤は、第2世代抗ヒスタミン薬の中でも、鎮静作用が弱く、精神運動機能、運転・機械操作能力や学習能力に影響を及ぼしにくいこと。
- ・ 1日1回食後の服用であるため使用者の利便性に応じた服用が可能であるとともに、用法が就寝前に限られないため、就寝前の水分負荷も避けることができること。
- ・ 口腔内崩壊錠は、口中で速やかに溶解し、水なしで服用可能であることから、嚥下力が低下した高齢者等、より幅広い使用者のニーズに応えることが可能であること。

医療用クラリチンは、2002年7月5日～2010年7月4日までの再審査期間中に、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒に対する使用成績調査、季節性アレルギー性鼻炎に対する特別調査及び精神運動機能に対する影響を検討した製造販売後臨床試験が実施された。

使用成績調査の安全性解析対象症例5,810例において、副作用発現率は1.5%（89/5,810例）であり、主な副作用とその発現率は、傾眠0.8%（44例44件）、口渇0.1%（5例5件）、倦怠感0.1%（4例4件）であった。重篤な副作用及び死亡例は認められず、臨床上特に問題となる背景因子は認められなかった。未知の副作用としては急性副鼻腔炎及び紅斑が各3件認められた。有効性については、アレルギー性鼻炎の有効性解析対象症例3,140例中の有効率（改善の症例の割合）は87.5%（2,747/3,140例）であった。

季節性アレルギー性鼻炎に対する特別調査において、安全性解析対象症例598例での副作用発現率は1.8%（11/598例）であり、主な副作用とその発現率は傾眠0.7%（4例4件）であった。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の各1件であり、臨床上特に問題となる背景因子は認められなかった。有効性については、有効率（中等度改善以上の症例の割合）73.6%（423/575例）であり、有効性に影響を及ぼす背景因子としては、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た。重症度については、最重症例で86.4%（51/59例）、重症例で79.0%（147/186例）、中等症例

で 70.1% (131/187 例)、軽症例で 60.5% (52/86 例) と重症度が高いほど有効率が高くなっていた。

精神運動機能の影響を検討した製造販売後臨床試験では、本薬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 20 名を対象にクロルフェニラミン及びプラセボとの無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。その結果、数字入力作業での正当数は、本薬群及びプラセボ群でクロルフェニラミン群に比較して有意に多く、本薬群とプラセボ群では差異は認められず、本薬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。副作用は、プラセボ群及びクロルフェニラミン群に下痢が各 1 件認められたが、本薬群には認められなかった。

医療用クラリチンの承認以降、製造販売後の副作用症例の集積を根拠に、「重大な副作用」として「肝機能障害、黄疸」、「痙攣」、「アナフィラキシー」が追記されている。

外国での承認状況について、本薬含有製剤は、2016 年 9 月 30 日現在、米国、カナダ、ヨーロッパ諸国をはじめとする世界 120 ヶ国以上で承認されており、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患治療薬として市販されている。また、これら承認国のうち、米国、イギリス、スウェーデン等を含む 50 ヶ国以上で一般用医薬品としての承認が得られており、口腔内崩壊錠は米国、イギリス、オーストラリア、カナダ、フィリピンの 5 ヶ国で承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、規格及び試験方法に関する資料としては、医療用クラリチン申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ハ. 安定性に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、安定性に関する資料としては、医療用クラリチン申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ニ. 薬理作用に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、薬理作用に関する資料としては、医療用クラリチン申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料としては、医療用クラリチン申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は

行われていない。

なお、「クラリチンレディタブ錠 10mg」は「クラリチン錠 10mg」の剤形追加品目として開発され、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審発第 487 号）に基づく生物学的同等性試験が実施されている。本試験では、健康成人男性を対象に「クラリチンレディタブ錠 10mg」を「クラリチン錠 10mg」と比較・評価した結果、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

へ. 毒性に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、毒性に関する資料としては、医療用クラリチン申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、臨床試験に関する資料としては、新たな試験は行われておらず、医療用クラリチンの申請時及び再審査申請時の資料が提出された。

なお、申請時には小児の用法・用量も申請されていたため小児を対象とした臨床試験成績も提出されていたが、審査の過程で削除されたため、以降には成人を対象とした臨床成績のみ記載する。削除された経緯は審査の概略に記載する。

(1) 有効性

有効性評価は、医療用クラリチンの臨床試験成績のうち、国内で実施された通年性アレルギー性鼻炎に対する 4 試験を対象に行われた（表 1）。1 日 1 回 10 mg を 1～9 週間経口投与し、鼻症状及び鼻所見の推移により全般改善度を評価したところ、改善率（中等度改善以上の症例の割合）は 40.4～65.3%であった。

表 1 アレルギー性鼻炎を対象とした国内臨床試験一覧

相	対象	試験デザイン	例数 ¹⁾	用法・用量	評価時点 (改善率 ²⁾)
第Ⅱ相試験	通年性アレルギー性鼻炎	二重盲検群間比較試験	140	①1 日 1 回 5 mg ②1 日 2 回 5 mg ③1 日 1 回 10 mg	1 週後 (③ : 40.4%)
第Ⅲ相試験	通年性アレルギー性鼻炎	二重盲検群間比較試験	162	1 日 1 回 10 mg	1 週後 (49.4%)
追加Ⅲ相試験	通年性アレルギー性鼻炎	二重盲検並行群間比較試験	278	1 日 1 回 10 mg	1 週後 (48.0%) 2 週後 (54.9%)
長期試験	通年性アレルギー性鼻炎	非盲検長期投与試験	49	1 日 1 回 10 mg	9 週後 (65.3%)

1) 有効性解析対象症例数として

2) 全般改善度が「中等度改善」以上の割合

(2) 安全性

安全性評価は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 4 試験に加え、慢性蕁麻疹を

対象とした5試験及び気管支喘息患者を対象とした4試験を含めて行われた。

安全性評価対象症例は1,653症例であり、10.5% (173/1,653例) に自他覚的副作用の発現がみられた。用量別の副作用発現率は、1日1回1mgで26.3% (21/80例)、1日1回5mgで6.7% (8/120例)、1日2回5mgで9.5% (12/126例)、1日1回10mgで10.4% (130/1,247例)、1日1回20mgで2.5% (2/80例)であった。

副作用のなかで最も多く見られたのは眠気で、その副作用発現率は全投与量で6.4% (105/1,653例)、1日1回1mgで12.5% (10/80例)、1日1回5mgで4.2% (5/120例)、1日2回5mgで5.6% (7/126例)、1日1回10mgで6.7% (83/1,247例)、1日1回20mgで0% (0/80例)であった。その他の副作用は、倦怠感1.4% (23/1,653例)、口渇0.9% (15/1,653例)、頭痛0.4% (7/1,653例)、発疹0.4% (6/1,653例)などであり、重篤なものはなかった。

背景因子別にみると、年齢では高齢者(65歳以上)での副作用発現率が10.3% (16/156例)で、非高齢者(65歳未満)の10.5% (157/1,497例)と差はほとんど認められなかった。性別では、男性が8.7% (67/773例)、女性が12.0% (106/880例)であり、合併症の有無では、有りが13.2% (77/584例)、無しが9.0% (96/1,069例)であった。

副作用の発現時期別にみると、7割以上の症状が投与3日目までに発現していた。また、9週間の長期投与においても短期投与と異なる種類の副作用は認められなかった。

臨床検査値について、検討例数1,482例のうち72例(4.9%)に臨床検査値の異常変動が認められたが、いずれの項目もその発現率は低かった。

<審査の概略>

本剤は医療用クラリチンと同一の製剤であり、医療用クラリチンの申請時及び再審査申請時の資料を基に申請資料が作成されている。医療用クラリチンの再審査結果をふまえ、本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、設定された試験項目及び規格値は医療用クラリチンと同一であり、特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

○有効性について

本剤の評価に用いられた医療用クラリチン申請時の臨床試験の選択基準は「導入期間の症状が中等症以上の患者」とされている。使用成績調査においても季節性アレルギー性鼻炎の重症度が高いほど有効率が高くなっていることから、機構は、一般的に比較的軽度な疾病に伴う症状の改善を目的としている要指導・一般用医薬品としての評価をする上でこれらについて問題ないか説明を求めた。

申請者は、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした使用成績調査では、軽症及び中等症に

における改善率はそれぞれ 60.5% (52/86 例) 及び 70.1% (131/187 例) であり、使用成績調査であるため重症度の判定基準が厳密でないものの、本剤の主な対象と考えられる軽症例や中等症例においても十分な効果が期待できると考えると述べた。

機構は、臨床試験はいずれも中等症以上の者を対象に実施されたものであり、軽症例における有効性を客観的に評価することは困難と考える。ただし臨床試験では、症状の頻度（くしゃみ及び鼻漏は 1 日の回数、鼻閉は 1 日のうちの口呼吸の時間）に基づいて重症度分類され、改善度も同様に評価し、有効性が検証されている。したがって、同一の投与量を服用する場合、軽症になるほど効果が減弱する可能性や、頻度による分類のため見かけの改善率が低下する可能性はあるものの、軽症例においても一定の効果は期待できると考える。使用成績調査で軽症例において 60.5%の改善率が確認されていることを踏まえ、機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

機構は、提出された資料から、本剤特有の安全性上の大きな問題は認められず、本剤の使用対象が既に一般用医薬品として使用されている第 2 世代抗ヒスタミン薬と同じであることも踏まえると、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり特別に注意すべき事項もなく、安全性に特段の問題はないと判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

「医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分について」（平成 22 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124 第 6 号）において、類似の第 2 世代抗ヒスタミン薬のスイッチ化に関し、“効能・効果をアレルギー性鼻炎に限る”との留意事項が付されている。そのため、本剤も既存の要指導・一般用医薬品第 2 世代抗ヒスタミン薬と同一の効能・効果が設定された。

機構は、設定された効能・効果について、特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

申請時には、医療用クラリチンと同様に、成人（15 歳以上）と 7 歳以上の小児の用法・用量が設定されていた。

機構は、本剤の対象は鼻のアレルギー症状であるため、急性鼻炎や副鼻腔炎等の類似症状を有する者に使用されないことが重要と考えるが、特に低年齢の小児においては、自らの症状を正確に把握し、それを適切に説明することが困難な事例が想定されるものと考えられる。そのため、機構は、適正使用が可能な年齢に対象を限定するよう求めた。これは、専門委員にも支持された。

申請者は、低年齢の小児において鑑別が困難なことは予想されるが、鑑別可能な年齢について根拠をもって説明することが困難なことから、既承認の第 2 世代抗ヒスタミン薬に合わせて対象を成人のみに変更すると述べた。

機構は、本剤がこれまで要指導・一般用医薬品としての使用経験がない成分であることも踏まえて、成人のみを対象とする申請者の方針を了承した。

また機構は、眠気を引き起こす可能性を踏まえて就寝前投与に限定することを含め、服用時期の設定の要否について申請者の見解を求めた。

申請者は、食事の影響試験において主要活性代謝物の薬物動態に大きな影響がないことを確認しているが、国内臨床試験はいずれも食後投与で実施しており就寝前投与のデータがないこと、また本剤による眠気の発現率がプラセボとほぼ同程度であったことを踏まえ、食後の用法とし、服用時期は限定せずに使用者の利便性により選択することで問題ないと考えたと述べた。ただし、使用者が毎日異なる時期に服用しないよう、用法・用量で「なお、毎回同じ時間帯に服用すること。」と設定し、情報提供資料でも注意喚起を行うと述べた。

機構は、申請者の回答を了承し、服用時期を限定しないという申請者の方針を了承した。これは、専門委員にも支持された。

機構は、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」（平成 23 年 10 月 14 日付、薬食安発 1014 第 4 号・薬食審査発 1014 第 5 号）並びに医療用クラリチン及び既存の要指導・一般用医薬品抗ヒスタミン薬の使用上の注意を参考に設定された。

機構は、医療用クラリチンの「重大な副作用」に「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。」とされていることを踏まえ、本剤においてもその旨を記載するよう求めた。

申請者は、「相談すること」の「次の診断を受けた人」に「てんかん」を追記し注意喚起すると述べた。

機構は、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として、添付文書の他、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料が提出された。

機構は、本剤は今回初めて要指導・一般用医薬品として一般に使われるものであるため、販売にあたっては、適正使用されるための対策が充分になされることが重要と考える。既

に同一効能・効果の第2世代抗ヒスタミン薬が承認・販売され、適正使用に特段の問題がないことが確認されており、それらと同等の資料が作成されていることから、提出された資料で問題ないとするが、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると認め、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

- [効能・効果] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
- [用法・用量] ① 成人（15歳以上）、1回1錠、1日1回食後に服用する。
なお、毎回同じ時間帯に服用すること。
- ② 成人（15歳以上）、1回1錠、1日1回食後に口中で溶かして服用する。
なお、毎回同じ時間帯に服用すること。
- [承認条件] 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書（2）

平成 28 年 12 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] クラリチンEX、クラリチンEX OD錠
[一 般 名] ロラタジン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 6 日

[審査結果]

平成 28 年 12 月 9 日に開催された薬事・食品衛生審議会 要指導・一般用医薬品部会において、販売名として示されていた「クラリチンEX クイック錠」について、販売名中の「クイック」は既承認一般用医薬品の販売名に付された「クイック」とは異なる意味であり、使用者の誤解を招く懸念があることから、販売名を変更すべきである、との指摘が出された。申請者から示された変更案について機構で検討を行った結果この案を了承し、上記販売名に変更することとした。