

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

**クラリチン<sup>®</sup>錠10mg**  
**クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠10mg**  
**クラリチン<sup>®</sup>ドライシロップ<sup>®</sup>1%**

*Claritin<sup>®</sup>, Claritin<sup>®</sup> Reditabs<sup>®</sup> Tablets 10mg, Claritin<sup>®</sup> DrySyrup 1%*

ロラタジン錠, ロラタジン口腔内速溶錠, ロラタジンドライシロップ

剤形	クラリチン <sup>®</sup> 錠 10mg : 割線の入った白色の円形の素錠 クラリチン <sup>®</sup> レディタブ <sup>®</sup> 錠 10mg : 白色の素錠（口腔内速溶錠） クラリチン <sup>®</sup> ドライシロップ 1% : 白色の粉末を含む粒子			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	クラリチン <sup>®</sup> 錠 10mg : 1錠中 ロラタジン 10mg クラリチン <sup>®</sup> レディタブ <sup>®</sup> 錠 10mg : 1錠中 ロラタジン 10mg クラリチン <sup>®</sup> ドライシロップ 1% : 1g中 ロラタジン 10mg			
一般名	和名：ロラタジン（JAN） 洋名：Loratadine（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		クラリチン <sup>®</sup> 錠10mg	クラリチン <sup>®</sup> レディタブ <sup>®</sup> 錠10mg	クラリチン <sup>®</sup> ドライシロップ1%
	製造販売承認年月日	2002年7月5日	2004年2月27日	2007年10月19日
	薬価基準収載年月日	2002年8月30日	2004年6月25日	2007年12月14日
	販売開始年月日	2002年9月2日	2004年11月15日	2008年1月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.shionogi.co.jp/">https://med.shionogi.co.jp/</a>			

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置付けだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
9. 溶出性	17
10. 容器・包装	17
11. 別途提供される資材類	18
12. その他	18
V. 治療に関する項目	19
1. 効能又は効果	19
2. 効能又は効果に関連する注意	19
3. 用法及び用量	19
4. 用法及び用量に関連する注意	20
5. 臨床成績	21

VI. 薬効薬理に関する項目	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 薬理作用	38
VII. 薬物動態に関する項目	43
1. 血中濃度の推移	43
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51
4. 吸収	51
5. 分布	52
6. 代謝	53
7. 排泄	54
8. トランスポーターに関する情報	54
9. 透析等による除去率	54
10. 特定の背景を有する患者	55
11. その他	57
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	58
1. 警告内容とその理由	58
2. 禁忌内容とその理由	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
5. 重要な基本的注意とその理由	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
7. 相互作用	61
8. 副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
10. 過量投与	69
11. 適用上の注意	70
12. その他の注意	71
IX. 非臨床試験に関する項目	72
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	73
X. 管理的事項に関する項目	75
1. 規制区分	75
2. 有効期間	75
3. 包装状態での貯法	75
4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	76

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	76
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	76
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
XI. 文 献	77
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	80
XII. 参考資料	81
1. 主な外国での発売状況	81
2. 海外における臨床支援情報	82
XIII. 備 考	83
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	83
2. その他の関連資料	83

## 略語表

略語	英語	日本語
AL-P	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン、2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素
ASA	Active systemic anaphylaxis	能動全身性アナフィラキシー
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸、2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUMC	Area under the first moment curve	血漿中濃度-時間曲線の1次モーメント下面積
BID	bis in die	1日2回
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	Maximum drug concentration	最高血中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
GLC	gas-liquid chromatography	ガス液体クロマトグラフィー
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸、オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸、ピルビン酸トランスアミナーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LTC <sub>4</sub>	Leukotriene C <sub>4</sub>	ロイコトリエン C <sub>4</sub>
OD	once a day	1日1回
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PSP	phenolsulphonphthalein	フェノールスルホンフタレイン
SD	standard deviation	標準偏差
Tmax	Time of maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

クラリチン®錠（一般名：ロラタジン）は米国シェリング・プラウ社（現 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.）により創製された、すぐれた抗アレルギー作用を有する薬物であり、1981年に開発着手し、1983年から臨床試験を開始した。その後1988年にベルギーで初めて上市されている。本邦では、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）に伴うそう痒を効能・効果として、2002年9月に発売された。

本剤はアレルギー性疾患治療薬として望ましい性質である効果の持続性と選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有し、通年性・季節性アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等のアレルギー性皮膚疾患の患者に対して、これまで世界で約4億人\*の患者に処方され、2019年2月現在102カ国以上で販売されている。

\*：一人の患者が30日間服用した場合

クラリチン®レディタブ®錠は水なしの服用が可能な口腔内速溶錠であり、1996年にドイツで初めて承認され、本邦では1日1回投与の口腔内速溶錠として2004年11月に発売された。

クラリチン®ドライシロップは、本邦において2007年10月に成人及び3歳以上の小児に対し承認され、同時に、従来は成人にのみの適応であったクラリチン®錠及びクラリチン®レディタブ®錠において、7歳以上の小児に対する承認を取得した。なお、小児用製剤としては、1988年にシロップ製剤がチリで初めて承認され、世界各国で販売されているが、ドライシロップ製剤は世界で初めて本邦で承認され、2008年1月に発売された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 臨床試験ではヒスタミン誘発膨疹、紅斑に対して持続性のある抗ヒスタミン作用を示した。また、アレルギー性鼻炎において投与後早期に諸症状を改善した。(21～33、41頁)
- (2) 自動車の運転に対する影響をみた試験では、プラセボと有意差はみられず運転能力に影響を及ぼさなかった。このため、本剤が及ぼす日常活動への影響は少ないと考えられた。(36～37頁)
- (3) 心血管系への影響を検討した臨床試験において、通常量の4倍量を13週間投与したとき、ロラタジン及びプラセボ投与時のQTc、PR、QRS間隔に有意な変化は認められず、心電図及び心拍数への影響は認められなかった。(37頁)
- (4) 本剤は1日1回の投与ですぐれた臨床効果が期待できる。(21～36頁)
- (5) ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用 (*in vitro*)、ヒスタミン遊離抑制作用、ロイコトリエンC<sub>4</sub>遊離抑制作用 (*in vitro*, *ex vivo*) 等を有する。(38～42頁)
- (6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、てんかん、痙攣、肝機能障害、黄疸が報告されている。主な副作用（1%以上）は、眠気、倦怠感であった。(63～64頁)

## 3. 製品の製剤学的特性

クラリチン®レディタブ®錠は、口腔内で速やかに崩壊することから水なしで服用可能で、本剤の「水なし」および「水あり」投与は、クラリチン®錠10mg（水あり）との生物学的同等性が確認されている。また、小児が服用しやすいクラリチン®ドライシロップ1%についても、クラリチン®錠10mgとの生物学的同等性が確認されている。 [(43～45頁)参照]

#### 4. 適性使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名：

クラリチン®錠 10mg

クラリチン®レディタブ®錠 10mg

クラリチン®ドライシロップ 1%

#### (2) 洋名：

Claritin®

Claritin®RediTabs®

Claritin®DrySyrup

#### (3) 名称の由来：

クラリチン®：明快、清澄等を意味する clarity (clear の名詞形) から命名

クラリチン®レディタブ®：速やかに崩壊する錠剤 (rapidly disintegrating tablets) の頭文字を取り、素早く溶けるイメージから命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)：

ロラタジン (JAN)

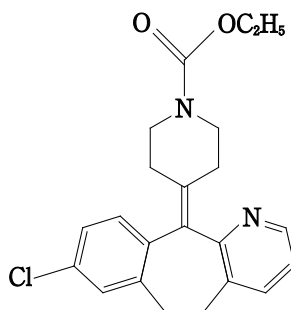
#### (2) 洋名(命名法)：

Loratadine (JAN、INN)

#### (3) ステム：

三環系ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (-tadine)

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

分子量 : 382.88

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : SCH29851

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方による 溶解性の用語
酢酸 (100)	0.98	極めて溶けやすい
クロロホルム	1.3	溶けやすい
希塩酸	1.7	溶けやすい
メタノール	3.9	溶けやすい
エタノール (95)	5.1	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	5.5	溶けやすい
無水酢酸	6.9	溶けやすい
エタノール (99.5)	7.2	溶けやすい
アセトン	8.9	溶けやすい
酢酸エチル	9.4	溶けやすい
1-オクタノール	9.7	溶けやすい
ジエチルエーテル	15	やや溶けやすい
2-プロパノール	16	やや溶けやすい
アセトニトリル	25	やや溶けやすい
無水ジエチルエーテル	29	やや溶けやすい
プロピレングリコール	31	やや溶けにくい
ヘキサン	$3.7 \times 10^2$	溶けにくい
水	$3.3 \times 10^5$	ほとんど溶けない
希水酸化ナトリウム試液	$6.6 \times 10^5$	ほとんど溶けない

表Ⅲ－2 各種 pH 溶媒に対する溶解性

(測定温度 20℃)

緩衝液	溶質 1g を溶かすに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方による 溶解性の用語
pH1 緩衝液	23	やや溶けやすい
pH3 緩衝液	$3.1 \times 10^3$	極めて溶けにくい
pH5 緩衝液	$2.1 \times 10^5$	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液	$7.1 \times 10^5$	ほとんど溶けない
pH9 緩衝液	$7.7 \times 10^5$	ほとんど溶けない
pH11 緩衝液	$7.0 \times 10^5$	ほとんど溶けない
pH13 緩衝液	$7.0 \times 10^5$	ほとんど溶けない

### (3) 吸湿性

25℃・33～100%RH 下で 21 日間保存の結果、吸湿性は認められなかった。

### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 134℃

示差熱分析では 134℃付近から吸熱ピークを示し、熱質量測定では 200℃付近まで質量変化がなく、融解時に分解は認められなかった。

### (5) 酸塩基解離定数

pKa=5.2 [紫外可視吸光度測定法]

### (6) 分配係数

酸性で水層に若干分配されたが、中性～アルカリ性では水層にほとんど分配されなかった。

表Ⅲ-3 分配係数

(測定温度 20±5℃)

溶媒	緩衝液							
	pH1	pH2	pH3	pH4	pH5	pH7	pH9	pH11
クロロホルム	$3.9 \times 10^2$	$1.5 \times 10^3$	$2.3 \times 10^3$	$3.1 \times 10^3$	$2.2 \times 10^4$	$2.4 \times 10^4$	$1.5 \times 10^4$	$1.7 \times 10^4$
1-オクタノール	13	61	$4.5 \times 10^2$	$1.7 \times 10^3$	$7.6 \times 10^3$	$1.2 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$	$1.6 \times 10^4$

### (7) その他の主な示性値

吸光度：本薬のメタノール溶液の紫外可視吸収スペクトルは、波長 247nm 付近に吸収極大を示す。

施光性：本薬は光学活性体ではないため、施光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 苛酷試験、長期保存試験及び加速試験

試験項目：形状（外観、におい、味）、確認試験、融点、溶状、乾燥減量、含量、分解物の検索

表Ⅲ-4 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	加温	60℃	ビーカー、開放	2 ヶ月
	加湿	25℃、90%RH	ビーカー、開放	6 ヶ月
	加温・加湿	40℃、85%RH	ビーカー、開放	6 ヶ月
	曝光	25℃、D65 ランプ	シャーレ、開放	120 万 lx・hr*
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋 +紙箱	36 ヶ月	変化を認めず 安定
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン袋 +紙箱	6 ヶ月	変化を認めず 安定

\*：総近紫外放射エネルギーは 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上

### (2) 強制分解による生成物

固体状態において、加熱（100℃、5 日間）、加湿（室温・90%RH、5 日間）及び曝光（20,000 lx、15 日間）の各条件下の保存では、分解生成物は認められなかった。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法：

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 炎色反応

#### 定量法：

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

クラリチン®錠 10mg：割線の入った白色の円形の素錠

クラリチン®レディタブ®錠 10mg：白色の素錠（口腔内速溶錠）

クラリチン®ドライシロップ 1%：白色の粉末を含む粒子

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 外観・性状

販売名	クラリチン錠 10mg	クラリチン レディタブ錠 10mg	クラリチン ドライシロップ 1%
剤形	割線の入った円形の素錠	口腔内速溶錠	粉末を含む粒子
色調	白色		
外形	 表面 裏面 側面	 表面 裏面 側面	—
直径	6.5mm	12.5mm	—
厚さ	2.6mm	2.4mm	—
質量	100mg	26.6mg	—
識別コード	233 BY	C10	—

#### (3) 識別コード

上記「表IV-1 外観・性状」参照

#### (4) 製剤の物性

##### 1) 崩壊試験

日局崩壊試験法（試験液；水）により崩壊試験を行った。

クラリチン®錠：平均崩壊時間 66 秒（5 ロットの成績）

クラリチン®レディタブ®錠：崩壊時間 1～2 秒（5 ロットの成績）

##### 2) 含量均一性試験

クラリチン®錠：日局の判定基準に適合した。

クラリチン®レディタブ®錠：日局の判定基準に適合した。

クラリチン®ドライシロップ：日局の判定基準に適合した。

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

#### 有効成分(活性成分)

クラリチン®錠：1錠中にロラタジン 10mg 含有

クラリチン®レディタブ®錠：1錠中にロラタジン 10mg 含有

クラリチン®ドライシロップ：1g 中にロラタジン 10mg 含有

#### 添加剤

クラリチン®錠：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム

クラリチン®レディタブ®錠：無水クエン酸、ゼラチン、D-マンニトール、香料、1-メントール、バニリン、プロピレングリコール

クラリチン®ドライシロップ：白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

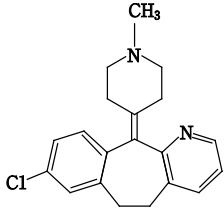
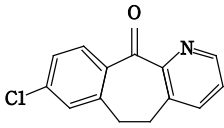
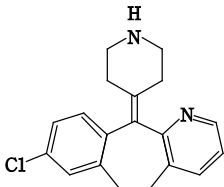
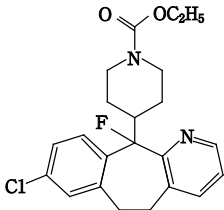
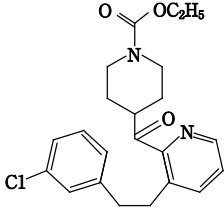
## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

ロラタジンの類縁物質を 3 ロットについて測定した。いずれのロットも混在量は SCH34117、SCH13095、SCH11334、SCH38598 では測定限界以下であり、SCH38597 のみ 0.024~0.101%と測定された。類縁物質の総量は 0.037~0.114%であった（測定法：HPLC）。

表Ⅳ-2 混入する可能性のある類縁物質

略号	化学名	構造式	由来
SCH 11334	4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -benzo[5,6]cyclohepta[1,2- <i>b</i> ]pyridin-11-ylidene)-1-methylpiperidine		合成工程 混入物 (合成中間体)
SCH 13095	8-Chloro-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -benzo[5,6]cyclohepta[1,2- <i>b</i> ]pyridin-11-one		分解物
SCH 34117 (DCL)	4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -benzo[5,6]cyclohepta[1,2- <i>b</i> ]pyridin-11-ylidene)piperidine		分解物
SCH 38597	Ethyl 4-(8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[5,6]cyclohepta[1,2- <i>b</i> ]pyridin-11-yl)-1-piperidinecarboxylate		合成工程 混入物 (副生成物)
SCH 38598	Ethyl 4-[[3-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-2-pyridinyl]carbonyl]-1-piperidinecarboxylate		合成工程 混入物 (副生成物)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) クラリチン<sup>®</sup>錠 10mg

試験項目：性状（外観、におい、味）、確認試験、溶出試験、硬度、含量、分解物の検索

表IV-3 クラリチン<sup>®</sup>錠 10mg の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	加温	60℃	無包装、 シャーレ、 開放	2 ヶ月	変化を認めず安定
	加湿	25℃、90%RH		6 ヶ月	硬度の低下がみられた。 4 ヶ月目以後でカビの発生により淡褐色となり、溶出率の低下傾向がみられた。
	加温・加湿	40℃、85%RH		6 ヶ月	硬度の低下（2 ヶ月目のみ）がみられた。
	曝光	25℃、D65 ランプ		120 万 lx・hr*	変化を認めず安定
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	変化を認めず安定
			ボトル包装 (300 錠)		
加速試験		40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化を認めず安定
			ボトル包装 (300 錠)		

\*：総近紫外放射エネルギーは 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上

### (2) クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg

#### 1) 新包装品

試験項目：外観、直径、溶状、硬度、水分、溶出試験、分解物の検索、含量、微生物限度試験

表IV-4 クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	曝光	25℃、D65 ランプ	無包装、 シャーレ、 開放	120 万 lx・hr*	変化を認めず安定
加速試験		40℃、75%RH	アルミニウム ブリスターシート	6 ヶ月	変化を認めず安定

\*：総近紫外放射エネルギーは 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上

なお、初回承認時は、旧包装品（ブリスターシート+アルミニウム袋）の 36 ヶ月の長期保存試験及び 6 ヶ月の加速試験において、変化を認めず安定であることを確認している。新包装品（アルミニウムブリスターシート）は、旧包装品の加速試験の 6 ヶ月データと比較して同等の結果が得られている。

#### 2) 相対比較試験（旧包装と新包装）

表IV-5 クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg における包装形態の安定性への影響

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
相対比較試験	40℃、75%RH	旧包装*： ブリスターシート+ アルミ袋	3 ヶ月	変化を認めず安定
		新包装**： アルミニウム ブリスターシート		変化を認めず安定

\*：ブリスターフィルム（ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニル）

アルミニウムフィルム（紙/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム）

アルミニウム袋（紙/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン）

\*\*：ブリスターフィルム（ポリ塩化ビニル/ポリアミド/アルミニウム/ポリアミド/ポリ塩化ビニル）

アルミニウムフィルム（紙/ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム）

### (3) クラリチン®ドライシロップ 1%

試験項目：外観、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験、含量、乾燥減量、粒度、微生物限度試験

表Ⅳ-6 クラリチン®ドライシロップ 1%の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	曝光	25℃、D65 ランプ	無包装、シャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで被覆)	120 万 lx・hr*	変化を認めず安定
	長期保存試験	25℃、60%RH	瓶包装 (100g) アルミ SP 包装 (0.5g)	36 カ月	変化を認めず安定
加速試験		40℃、75%RH	瓶包装 (100g)	6 カ月	変化を認めず安定
			アルミ SP 包装 (0.5g)		

\*：総近紫外放射エネルギーは 200W・hr/m<sup>2</sup>以上

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

クラリチン®ドライシロップ1%の他剤との配合変化試験を実施した。

表IV-7 クラリチン®ドライシロップ1%の配合変化表

分類	配合薬剤		試験状態	試験項目	室温・散光		25℃・75%RH・遮光	
	販売名(会社名)	配合量			試験開始時	7日後	試験開始時	7日後
抗生物質	フロモックス小児用細粒 100mg (塩野義)	0.15g	固体	外観	薄ピンク色	変化なし	薄ピンク色	変化なし
				含量* (%)	100.0	101.3	100.0	100.8
				pH	**			
				再分散性	**			
	ケフラール細粒小児用 100mg (塩野義-共和薬品工業)	1g	固体	外観	薄黄色	変化なし	薄黄色	変化なし
				含量* (%)	100.0	100.9	100.0	101.0
				pH	**			
				再分散性	**			
	ホスミシンドライシロップ 200 (Meiji Seika ファルマ)	1g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	100.8	100.0	100.3
				pH	**			
				再分散性	**			
セフゾン細粒小児用 10% (アステラス)	0.45g	固体	外観	ピンク色	変化なし	ピンク色	変化なし	
			含量* (%)	100.0	100.9	100.0	101.0	
			pH	**				
			再分散性	**				
バナンドライシロップ 5% (第一三共-グラクソ・スミスクライン)	0.9g	固体	外観	薄橙色	変化なし	薄橙色	湿潤	
			含量* (%)	100.0	101.0	100.0	100.4	
			pH	**				
			再分散性	**				
メイアクトMS 小児用細粒 10% (Meiji Seika ファルマ)	0.45g	固体	外観	橙色	変化なし	橙色	変化なし	
			含量* (%)	100.0	100.1	100.0	100.6	
			pH	**				
			再分散性	**				
クラリスドライシロップ 10% 小児用 (大正製薬-大正富山)	0.5g	固体	外観	淡橙色	変化なし	淡橙色	変化なし	
			含量* (%)	100.0	100.7	100.0	100.6	
			pH	**				
			再分散性	**				
抗ウイルス剤	ゾビラックス顆粒 40% (グラクソ・スミスクライン)	0.65g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	99.0	100.0	99.6
				pH	**			
				再分散性	**			

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法 ; HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

\*\* : 固体状態での配合変化試験なので、pH 及び再分散性の試験を実施していない。

表IV-7 (続き) クラリチン®ドライシロップ1%の配合変化表

分類	配合薬剤		試験状態	試験項目	室温・散光		25℃・75%RH・遮光	
	販売名(会社名)	配合量			試験開始時	7日後	試験開始時	7日後
気管支拡張剤	ベラチンドライシロップ 小児用0.1% (ニプロESファーマ)	0.3g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	102.4	100.0	100.9
				pH	**			
				再分散性	**			
	メブチンシロップ5μg/mL (大塚)	3.8mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	104.7	100.0	103.6
				pH	4.0	4.0	4.0	4.0
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	ブリカニールシロップ0.5mg/mL (アストラゼネカ)	2.3mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	104.5	100.0	103.2
				pH	4.2	4.2	4.2	4.1
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	ベネトリンシロップ0.04% (グラクソ・スミスクライン)	4mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	104.2	100.0	103.3
				pH	3.7	3.7	3.7	3.7
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり
テオドールドライシロップ20% (田辺三菱)	0.15g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし	
			含量* (%)	100.0	102.7	100.0	102.1	
			pH	**				
			再分散性	**				
鎮咳剤	メジコン配合シロップ (塩野義)	1mL	液体	外観	薄茶色	変化なし	薄茶色	変化なし
				含量* (%)	100.0	104.1	100.0	103.5
				pH	4.1	4.2	4.1	4.1
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	アストミンシロップ0.25% (オーファンバシフィック)	2mL	液体	外観	薄橙色	変化なし	薄橙色	変化なし
				含量* (%)	100.0	103.7	100.0	103.0
				pH	4.2	4.2	4.2	4.2
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	アスベリンシロップ0.5% (ニプロESファーマ)	1mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
含量* (%)				100.0	102.4	100.0	101.5	
pH				5.0	5.0	5.0	5.0	
再分散性				変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
去痰剤	ムコダインシロップ5% (杏林)	3mL	液体	外観	薄黄茶色	変化なし	薄黄茶色	変化なし
				含量* (%)	100.0	103.6	100.0	103.0
				pH	6.2	6.2	6.2	6.3
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	ムコサルドライシロップ1.5% (サノフィ)	0.3g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	101.9	100.0	101.7
				pH	**			
				再分散性	**			
	小児用ムコソルバンシロップ0.3% (帝人ファーマ)	1.5mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
含量* (%)				100.0	103.7	100.0	102.9	
pH				3.3	3.4	3.3	3.4	
再分散性				変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法 ; HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

\*\* : 固体状態での配合変化試験なので、pH 及び再分散性の試験を実施していない。

表IV-7 (続き) クラリチン®ドライシロップ1%の配合変化表

分類	配合薬剤		試験状態	試験項目	室温・散光		25℃・75%RH・遮光	
	販売名(会社名)	配合量			試験開始時	7日後	試験開始時	7日後
抗アレルギー薬	ポララミンシロップ0.04% (高田)	1.6mL	液体	外観	橙色	変化なし	橙色	変化なし
				含量* (%)	100.0	102.8	100.0	102.5
				pH	6.3	6.3	6.3	6.2
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	ポララミンドライシロップ0.2% (高田)	0.33g	固体	外観	橙色	変化なし	橙色	変化なし
				含量* (%)	100.0	101.8	100.0	101.7
				pH	**			
				再分散性	**			
	ポララミン散1% (高田)	0.07g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	102.4	100.0	101.1
				pH	**			
				再分散性	**			
	ゼスラン小児用シロップ0.03% (旭化成ファーマ)	6mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	101.6	100.0	102.7
				pH	6.1	6.0	6.1	5.9
再分散性				変化あり	変化なし	変化あり	変化なし	
オノンドライシロップ10% (小野薬品工業)	0.5g	固体	外観	薄黄色	変化なし	薄黄色	変化なし	
			含量* (%)	100.0	102.0	100.0	100.8	
			pH	**				
			再分散性	**				
消化器官用薬	ミルラクト細粒50% (高田)	0.25g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	101.9	100.0	101.9
				pH	**			
				再分散性	**			
	ナウゼリン ドライシロップ1% (協和発酵キリン)	1.5g	固体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	102.6	100.0	102.1
pH				**				
再分散性				**				
非ステロイド性抗炎症剤	ボンタールシロップ3.25% (第一三共)	3mL	液体	外観	白色	変化なし	白色	変化なし
				含量* (%)	100.0	100.3	100.0	101.6
				pH	4.4	4.4	4.4	4.4
				再分散性	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり
総合感冒剤	幼児用PL配合顆粒 (塩野義)	0.25g	固体	外観	橙色	変化なし	橙色	変化なし
				含量* (%)	100.0	102.2	100.0	103.9
				pH	**			
				再分散性	**			

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法 ; HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

\*\* : 固体状態での配合変化試験なので、pH 及び再分散性の試験を実施していない。

2018年11月時点での各社添付文書を参考とした。使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

## 〔クラリチン®ドライシロップ1%の他剤との配合変化試験〕

### (1) 保存条件

- 1) 室温・散光、7日間
- 2) 25°C・75%RH・遮光、7日間

### (2) 配合方法

クラリチン®ドライシロップの1回投与量0.5g(ロラタジンに換算して5mg)に対して、各配合薬剤の添付文書に示された1回の標準小児用量(3歳児：体重15kg換算)を加え、混合した。なお、配合薬剤に小児用量の規定がないものについては、Augsberger-I式から求めた。

Augsberger-I式： $(15 \times 1.5 + 10) \div 100 \times \text{成人量}$

- ・効能・効果が複数あり、用量についても2種類以上指示されている場合は、少ない方の用量で試験を実施する。
- ・“n～m回 (n<m) に分割投与” とある場合は、n回として1回投与量を求める。
- ・“1回 n～m mL (あるいは g, n<m) を投与する。” とある場合は、n mL (あるいは、g) とする。
- ・“6時間ごとに投与する。” とある場合は、1日3回投与とみなす。

#### 1) クラリチン®ドライシロップと固体状態のドライシロップとの配合変化試験

クラリチン®ドライシロップ1回投与量0.5gに、配合薬剤の1回の標準小児用量(3歳児：体重15kg換算)を加え、混合した。コントロールはクラリチン®ドライシロップ0.5gとした。なお、保存は、グラシン紙にヒートシール包装し保存した。

#### 2) クラリチン®ドライシロップと液体状態のシロップとの配合変化試験

クラリチン®ドライシロップ1回投与量0.5gに、配合薬剤の1回の標準小児用量(3歳児：体重15kg換算)を加えて混合した後、精製水を加えて10mLとした。配合薬剤の1回の標準小児用量が10mLを超える場合は精製水を加えず、1回の小児用量にクラリチン®ドライシロップを溶解した。コントロールはクラリチン®ドライシロップ1回投与量0.5gを精製水10mLで溶解したものとした。

### (3) 試験項目、測定回数及び測定時期

- 1) 試験項目：主剤(固体)－他剤(固体)の場合；外観、含量  
主剤(固体)－他剤(液体)の場合；外観、含量、pH、再分散性
- 2) 測定回数：各1回
- 3) 測定時期：配合直後、1日後、3日後、7日後

### (4) 試験方法

#### 1) 外観

日本薬局方通則に従い、本品を観察した。また、1、3、7日後にも観察しイニシャルからの変化の有無を調査した。

#### 2) 含量

液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のロラタジンのピーク面積を測定して含量(%)を求めた。

なお、初期値に対する残存率で表示した。

#### 3) pH

溶解液については、参考値としてpHを測定した。また、1、3、7日後にも観察し変化を調査した。

#### 4) 再分散性

懸濁液については、再分散性を確認した。試験液を入れた保存容器を5秒間倒立させ、ついで5秒間正立した。この操作を1回として懸濁液が均一に分散するまでの回数  $n$  を求めた。

$n \leq 9$  の場合は変化なし、 $n \geq 10$  の場合は変化ありとした。

### 9. 溶出性

#### (1) クラリチン®錠 10mg

日局溶出試験法のパドル法

#### (2) クラリチン®レディタブ®錠 10mg

日局溶出試験法の回転バスケット法

#### (3) クラリチン®ドライシロップ 1%

日局溶出試験法のパドル法

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

クラリチン®錠 10mg	: 100錠 [10錠 (PTP) ×10] 420錠 [14錠 (PTP) ×30] 500錠 [10錠 (PTP) ×50]
クラリチン®レディタブ®錠 10mg	: 50錠 [10錠 (ブリスター) ×5] 300錠 [10錠 (ブリスター) ×30]
クラリチン®ドライシロップ 1%	: 75g [0.5g×150包] 100g [100g×1]

#### (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

表IV-8 容器の材質

クラリチン®錠 10mg	クラリチン®レディタブ®錠 10mg	クラリチン®ドライシロップ 1%
<p>&lt;瓶包装&gt;            瓶本体：高密度ポリエチレン            あて紙：紙/アルミホイル/                      パラフィン            パッキン：低密度ポリエチレン            キャップ：金属（ブリキ）</p> <p>&lt;PTP包装&gt;            PTPシート：アルミニウム/                      ポリ塩化ビニル</p>	<p>ブリスターシート：紙、ポリエチレン            テレフタレート、アルミニウム、            ポリ塩化ビニル、ポリアミド            アルミニウムフィルム：紙/ポリエチレン            テレフタレート/アルミニウム</p>	<p>&lt;瓶包装&gt;            瓶本体：高密度ポリエチレン            あて紙：紙/アルミホイル/                      パラフィン            パッキン：低密度ポリエチレン            キャップ：金属（ブリキ）</p> <p>&lt;アルミ SP 包装&gt;            アルミ SP：セロハン/低密度ポ                      リエチレン/軟質                      アルミニウム箔/                      低密度ポリエチレン</p>

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

**クラリチン®錠 10mg、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10mg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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 【1日投与量（10mg）の設定根拠】

本邦の第Ⅰ相試験において、健康成人男子に対し本剤5mg、10mg、20mg及び40mg単回投与並びに10mg及び20mg1日1回反復投与の各試験結果では良好な忍容性が確認され、10mg1日1回投与以下では鎮静作用を認めないことを確認した。さらに、本邦においてヒスタミン誘発皮内反応に対する本剤10mg単回投与時の抑制効果を検討した結果、本剤10mg投与で強力かつ持続性のある抗ヒスタミン作用を有することを確認した。また、慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅱ相試験及び追加第Ⅲ相試験、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験及び追加第Ⅲ相試験において、本剤10mg1日1回投与群の有効性及び安全性が示された。以上の臨床試験成績に加え、海外における臨床試験成績及びアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹等のアレルギー性疾患に対する本剤の推奨用法・用量（成人で1回10mg、1日1回）を参考として設定した。

##### 【1回10mg1日1回と1回5mg1日2回の臨床的比較】

第Ⅱ相の至適用法・用量決定試験において、慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎については、本剤10mg1日1回投与群と5mg1日2回投与群間で有効性及び安全性にほとんど差がみられず、いずれも臨床的有用性を認めることから、両者に優劣は付けられないと考えられた。しかし、一般に1日1回投与と2回投与を比較したとき、患者の服薬の利便性、簡便性を勘案すると1日1回の方が患者のニーズが高いと予想されることから、本剤では1回5mg1日2回投与よりも1回10mg1日1回投与の方が患者にとってより望まれる用法であると考え、1回10mg1日1回投与を選択した。

### 【1日1回投与の設定根拠】

ヒスタミン誘発皮内反応に対して、本剤 10mg 単回投与はプラセボ投与に比して膨疹及び紅斑とも投与 2 時間後から 14 時間後まで有意な抑制を示した ( $p < 0.05$ )。また、紅斑に対しては d-マレイン酸クロルフェニラミンに比べ、投与後 3 時間 から 14 時間まで有意に強い抑制を示した ( $p < 0.05$ )。一方、主要代謝物の血漿中 DCL 濃度は、本剤 20mg 1 日 1 回反復投与において投与 3 日目以降ほぼ定常状態となり、投与 3 日目の投与 24 時間値であるトラフ (Cmin) は、2.00ng/mL と初回投与時の投与 12 時間値 (2.07ng/mL) にほぼ達した。このことから、本剤を反復投与した際の定常状態における血漿中 DCL 濃度は、ほぼ終日にわたり初回投与後 12 時間値以上のレベルを維持していると考えられた。これらの結果に、上記のヒスタミン誘発皮内反応試験における効力持続時間を踏まえると、本剤 10mg 1 日 1 回反復投与で投与 3 日目以降、有効血中濃度を 24 時間以上カバーするものと考えられた。

### 【食後投与の設定根拠】

国内での吸収に及ぼす食事の影響試験の結果、空腹時の血漿中ロラタジン濃度は食後と比較して Cmax、AUC が約 1/2 であった。しかし、本剤の薬効発現に重要であると考えられた活性代謝物 DCL の血漿中濃度は、Cmax に食事の影響は認められず、AUC は空腹時で食後に比較して低値を示したが、その差は約 20%程度であった。この結果から、本剤を空腹時あるいは食後のいずれに投与しても有効性に違いを生じる可能性は低いと推定された。一方、本邦における第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は全て食後投与により実施し、本剤の有効性及び安全性は食後投与により確認したものであることから、食後投与として設定した。

### 【年齢・症状により適宜増減の設定根拠】

上市後においては推奨用量の半量程度でも十分に奏効する患者や、逆に倍量程度が必要とされる患者等、様々な患者が予想されたことから、日常診療の場では「適宜増減」を加えた柔軟な用法・用量 を設定する方が望ましいと考え、年齢・症状により適宜増減として設定した。

### 【小児における用法・用量の設定根拠】

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、①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 DCL の薬物動態が得られると考えられたこと、②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。推奨される用法・用量は、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設定した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

健康成人6例に対してロラタジン40mg\*を単回経口投与した結果、眠気の発現が認められたが、一般症状及び脳波を含む他の検査項目にはロラタジンに起因する異常所見はなかった。また、健康成人6例に対し20mg\*、1日1回5日間経口投与した結果も単回経口投与と同様の結果であった<sup>1)</sup>。

表V-1 忍容性試験

試験	投与量・期間	一般症状	
		症状名	発現例数
単回投与	40mg*	眠気	5/6
反復投与	20mg*(5日間)	眠気	3/6

\*：承認外用法・用量（19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①無作為化並行用量反応試験

国内第Ⅱ相試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験<sup>2)</sup>

治験目的	ロラタジンの通年性アレルギー性鼻炎に対する至適用法・用量の決定
試験の種類	二重盲検群間比較試験
対象	以下の基準を満たす、通年性アレルギー性鼻炎の患者 ・ 原則として12歳以上の男女 ・ 導入期間の症状が中等症以上 ・ 皮膚反応 (RAST)、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球数のいずれか2つ以上陽性
例数	総症例：161例
使用薬剤	ロラタジン 5mg錠、10mg錠及びプラセボ錠
投与群及び割付け	・ ロラタジンを1回5mg、1日1回経口投与群 (5mg OD群) ・ ロラタジンを1回5mg、1日2回経口投与群 (5mg BID群) ・ ロラタジンを1回10mg、1日1回経口投与群 (10mg OD群) 6例を1組として、各群2例となる3群の無作為割付けを行った。
投与方法	1回1錠 1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与 (但し、実薬は5mg OD群、10mg OD群では朝食後に、5mg BID群では朝食後と夕食後に服用)
投与期間	導入期間：1週間、投与期間：1週間
評価項目	・ 全般改善度：導入期間と投与期間の自他覚所見の推移より主治医の印象で5段階 (1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 改善 4. 不変 5. 悪化) に判定 ・ 症状別改善度：投与終了時の各鼻症状、鼻鏡所見などについてその程度を導入期間と比較し6段階 (1. 消失 2. 著明改善 3. 改善 4. 不変 5. 悪化 6. 不明) に判定 ・ 全般安全度：副作用の有無、程度、臨床検査成績より5段階 (1. 極めて安全 2. 安全 3. やや安全 4. 安全でない 5. 有害) に判定 ・ 全般有用度：全般改善度、全般安全度を総合的に判断し、5段階 (1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない) に判定
解析方法	患者背景： $\chi^2$ 検定 全般改善度、概括安全度、症状別改善度：U検定、 $\chi^2$ 検定 副作用、臨床検査値異常変動発現頻度： $\chi^2$ 検定 有意水準 5% (但し、比較可能性は15%)

#### [結果]

##### i) 全般改善度

「中等度改善」以上の改善率は、5mg OD群 28.3% (13/46例)、5mg BID群 38.3% (18/47例)、10mg OD群 40.4% (19/47例)であり、3群間に有意差は認められなかった。

##### ii) 安全性

副作用の発現頻度は5mg OD群 5.9% (3/51例)、5mg BID群 7.8% (4/51例)、10mg OD群 7.5% (4/53例)であり、3群間に有意差は認められなかった。主な副作用は眠気が最も多く、5mg OD群で2例 (3.9%)、5mg BID群で1例 (2.0%)、10mg OD群で2例 (3.8%)に認められた。

国内第Ⅱ相試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験<sup>3)</sup>

治験目的	ロラタジンの慢性蕁麻疹に対する至適用法・用量の決定
試験の種類	二重盲検群間比較試験
対 象	慢性蕁麻疹と診断され、原因不明のまま 1 ヶ月以上発斑を繰り返す 15 歳以上の患者 (但し、コリン性、温熱性、寒冷、人工及び日光蕁麻疹は除く)
例 数	総症例：216 例
使用薬剤	ロラタジン 5mg 錠、10mg 錠及びプラセボ錠
投与群及び割 付け	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ロラタジンを 1 回 5mg、1 日 1 回経口投与群 (5mg OD 群)</li> <li>・ ロラタジンを 1 回 5mg、1 日 2 回経口投与群 (5mg BID 群)</li> <li>・ ロラタジンを 1 回 10mg、1 日 1 回経口投与群 (10mg OD 群)</li> </ul> 12 例を 1 組として、各群 4 例となる 3 群のランダム割付けを行った。
投与方法	1 回 1 錠 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与 (但し、実薬は 5mg OD 群、10mg OD 群では朝食後に、5mg BID 群では朝食後と夕食後に服用)
投与期間	1 週間 (対照観察期なし)
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療効果：最終観察日に皮膚所見の重症度の推移より治療効果を 5 段階 (1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 悪化) に判定</li> <li>・ 有用性：最終観察日に治療効果、副作用、臨床検査成績より総合的に 4 段階 (1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用とは思われない) に判定</li> </ul>
解析方法	[計画した方法] 患者背景： $\chi^2$ 検定 背景因子調整：Breslow-Day 検定、Mantel-Haenszel 検定 治療効果、有用性：U 検定、 $\chi^2$ 検定 副作用、臨床検査値異常発現頻度： $\chi^2$ 検定 有意水準 両側 5% (但し、比較可能性は両側 15%) [事後解析の方法] 比例オッズモデルによる回帰分析、Fisher's exact test、分散分析

[結果]

i) 治療効果

有効率 (「有効」以上) は、5mg OD 群では 66.7% (46/69 例)、5mg BID 群では 66.2% (49/74 例)、10mg OD 群では 71.0% (49/69 例) であった。

ii) 安全性

副作用の発現頻度は 5mg OD 群で 7.2% (5/69 例)、5mg BID 群で 10.7% (8/75 例)、10 mg OD 群で 16.9% (12/71 例) であり、10mg OD 群でやや高率であったが、3 群間に有意差は認められなかった。主な副作用は眠気であり、5mg OD 群では 3 例 (4.3%)、5m gBID 群では 6 例 (8.0%)、10mg OD 群では 8 例 (11.3%) に認められた。

②比較試験

＜アレルギー性鼻炎＞

国内第Ⅲ相比較試験（メキタジンを対照とした比較試験）（成人）<sup>4)</sup>

治験目的	通年性アレルギー性鼻炎に対するロラタジン錠 10mg 日 1 回投与の有効性、安全性および有用性をメキタジンを対照として客観的に検討する。
試験の種類	多施設二重盲検群間比較試験
対象および例数	通年性アレルギー性鼻炎患者 213 例（12 歳以上、中等症以上）
使用薬剤	被験薬：ロラタジン錠 10mg、対照薬：メキタジン 3mg
投与群及び割付け	＜総症例＞ロラタジン投与群（L 群）：106 例、メキタジン群（M 群）：107 例 ＜有効性解析対象例＞ロラタジン投与群（L 群）：79 例、メキタジン群（M 群）：83 例 ＜安全性解析対象例＞ロラタジン投与群（L 群）：100 例、メキタジン群（M 群）：103 例
投与方法	ロラタジン 10mg 錠を 1 日 1 回あるいはメキタジン 3mg を 1 日 2 回を 1 週間投与
評価項目	1) 全般改善度 導入期間と試験薬剤投与期間の自覚所見の推移より主治医の印象で著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階に判定した。 2) 全般安全度 副作用および臨床検査値異常の程度より主治医が極めて安全、安全、やや安全、安全でない、有害の 5 段階に判定した。 3) 全般有用度 治療効果、副作用および臨床検査値異常の程度を主治医が総合的に判断し、極めて有用、有用、やや有用、有用でない、好ましくないの 5 段階に判定した。
解析方法	各義尺度データは $\chi^2$ 検定、Fisher の直接確率計算を、順序データは Mann-Whitney の U 検定を用い、臨床検査値の検定には t 検定を使用した。なお、有効率は著名改善＋中等度改善から、有用率は極めて有用＋有用から求め、有意水準は 5% とし、5% 未満を有意差あり、また参考として 10% 未満を有意の傾向差ありと表記した。

[結果]

i) 全般改善率

最終全般改善率（中等度改善以上）L 群 49.4%（39/79）、M 群 45.8%（38/83）であり、両群間に有意差は認められなかった。（p=0.765）

ii) 全般安全度

「極めて安全」あるいは「安全」と判定されたものは L 群 93 例（93.9%）および M 群 97 例（94.2%）であり、両群間に有意差は認められなかった。（p=0.820）

iii) 全般有用度

有用以上の有用度については L 群 50.6%（40/79）、M 群 48.2%（40/83）で両群に有意な差は認められなかった。（p=0.878）

iv) 安全性

副作用の発現例数は L 群で 100 例中 7 例（7.0%）、M 群で 103 例中 5 例（4.9%）であった。

主な副作用は、L 群で眠気 4 例（4.0%）、倦怠感 2 例（2.0%）、胃部不快感、嘔気および発疹が各 1 例（1.0%）、M 群では眠気 2 例（1.9%）、口渇 3 例（2.9%）、喀痰排出が 1 例（1.0%）であった。

国内第Ⅲ相比較試験 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験（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）<sup>5)</sup>

治験目的	① ロラタジン錠（10mg/日）のプラセボに対する優越性の検証 ② ロラタジン錠（10mg/日）のケトチフェンフマル酸塩 2 mg/日に対する非劣性の検証 ③ 副作用発現率の検討
試験の種類	二重盲検並行群間比較試験
対 象	中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎患者のうち、同意能力を有し、性別、入院・外来を問わず 16 歳以上 65 歳未満で、鼻アレルギー日記を正確に記載できる患者
例 数	280 例（ランダム化後治験薬の処方を受けた被験者）
使用薬剤	ロラタジン 10mg 錠、ケトチフェンフマル酸塩 1mg カプセル、及びそれぞれのプラセボ
投与群及び割付け	ロラタジン 10mg 群：ロラタジンとして 1 回 10mg、1 日 1 回投与 ケトチフェン群：ケトチフェンとして 1 回 1mg、1 日 2 回投与 プラセボ群：プラセボ錠 1 日 1 回及びプラセボカプセル 1 日 2 回投与
投与方法	1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する（但し、ロラタジン 10mg 群では朝食後に、ケトチフェン群では朝食後と就寝前に服用）。
投与期間	対照観察期 1 週間、 治験薬投与期 2 週間
評価項目	有効性 <主要評価項目> ・ ロラタジン 10mg 群 vs プラセボ群：5 鼻症状スコア*：投与 1 週後（優越性） ・ ロラタジン 10mg 群 vs ケトチフェン群：5 鼻症状スコア*：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時）（非劣性） <副次評価項目> ・ ロラタジン 10mg 群 vs プラセボ群：（優越性） ① 5 鼻症状スコア*：投与 3 日後、投与 2 週後（終了時） ② 3 主徴スコア**：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ③ 各鼻症状スコア：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ④ 全般改善度：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ⑤ 症状別改善度：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ・ ロラタジン 10mg 群 vs ケトチフェン群：（優越性又は信頼区間） ① 3 主徴スコア**：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ② 各鼻症状スコア：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ③ 全般改善度の改善率の差の 95%両側信頼区間：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） ④ 症状別改善度：投与 1 週後、投与 2 週後（終了時） *：5 鼻症状スコア：くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、後鼻漏の各スコアの合計 **：3 主徴スコア：くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の各スコアの合計 安全性 副作用、有害事象の発現頻度
解析方法	〔治験実施計画書に記載の解析手法〕 有効性及び安全性の解析対象とする患者集団は、最大解析対象集団（FAS）とする。背景因子等について 3 群間の均質性を検討する。有意水準は背景因子等の比較可能性では

	<p>15% (両側)、その他は両側 5%、片側 2.5%を用いる。信頼区間は両側とし、信頼水準を 95%とした。また、盲検下レビューにて背景因子が投与 1 週後及び 2 週後 (終了時) の 5 鼻症状スコアに及ぼす影響を検討する。</p> <p>なお、主要評価項目である 5 鼻症状スコアについては、以下の①→②→③の閉手順で解析を進めた。</p> <p>① 投与 1 週後におけるロラタジン 10mg 群のプラセボ群に対する優越性</p> <p>② 投与 1 週後におけるロラタジン 10mg 群のケトチフェン群に対する非劣性</p> <p>③ 投与 2 週後 (終了時) におけるロラタジン 10mg 群のケトチフェン群に対する非劣性</p>
--	---

[結果]

i) 全般改善率

最終全般改善率 (中等度改善以上) は、ロラタジン群 54.9% (56/102 例)、ケトチフェンフマル酸群 55.1% (59/107 例)、プラセボ群 39.1% (27/69 例) であった。

ii) 5 鼻症状スコア

投与 1 週後及び投与 2 週後 (終了時) の 5 鼻症状スコアにおいて、ロラタジン 10mg 群はプラセボ群に比し有意な低下を示した (Parametric ANCOVA  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0150$ )。また、投与 1 週後の変化量の差 [ロラタジン 10mg 群 - ケトチフェン群] の 95%信頼区間を算出した結果、ロラタジン 10mg 群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された (95%信頼区間上限  $(0.3265) < 0.8938 (= -\Delta)$ )。

なお、5 鼻症状スコアの投与前値及び投与 2 週後 (終了時) の変化量を下表に示した。

表 V-2 成人通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績 (5 鼻症状スコア)

投与群	n	投与前 (標準誤差)	変化量 (標準誤差)	比較*
ロラタジン	102	8.23 (0.22)	-2.83 (0.26)	ロラタジン vs ケトチフェン 差の点推定値 0.03 95%CI : -0.62~0.69
ケトチフェン	107	7.41 (0.22)	-2.48 (0.25)	
プラセボ	69	7.90 (0.25)	-1.77 (0.31)	ロラタジン vs プラセボ 差の点推定値 -0.91 95%CI : -1.64~-0.18

\* : 投与前値を共変量とした共分散分析により、変化量の差 (ロラタジン-ケトチフェン又はロラタジン-プラセボ) とそれぞれの 95%両側信頼区間 (95%CI) を算出した。

iii) 安全性

副作用はロラタジン 10mg 群で 25.24% (26/103 例)、プラセボ群で 32.86% (23/70 例)、ケトチフェン群で 64.49% (69/107 例) であり、3 群間に有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。また、症状ごとに 3 群間で均質性を検討すると、眠気 ( $p < 0.0001$ )、倦怠感 ( $p = 0.0003$ )、口渇感 ( $p = 0.0236$ ) に有意差がみられた。

ロラタジン群の主な副作用は、眠気 14 例 (13.6%)、口渇感 3 例 (2.9%)、咽頭痛、鼻の乾燥感及び倦怠感が各 2 例 (1.9%) 等であった。

有害事象の発現により投与中止又は休薬に至った症例は、ロラタジン群では蕁麻疹が 1 例 (1.0%)、ケトチフェン群では倦怠感や眠気等が 6 例 (5.6%) 8 件、プラセボ群では感冒及び発熱、咳、下痢・胸やけ及び腹痛が 3 例 (4.3%) 6 件に認められた。

<蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒>

国内第Ⅲ相比較試験（メキタジンを対照とした比較試験）（成人）<sup>6)</sup>

治験目的	ロラタジンの慢性蕁麻疹に対する有効性、安全性および有用性についてメキタジンを対照として客観的に検討する。
試験の種類	多施設共同二重盲検群間比較試験
対象および例数	原因不明のまま、1ヶ月以上発斑（膨疹・紅斑）を繰り返す15歳以上の慢性蕁麻疹患者244例
使用薬剤	被験薬：ロラタジン錠10mg、対照薬：メキタジン3mgおよびそれぞれのプラセボ錠
投与群及び割付け	<総症例>ロラタジン投与群（L群）：120例、メキタジン群（M群）：124例 <有効性解析対象例>ロラタジン投与群（L群）：116例、メキタジン群（M群）：120例 <安全性解析対象例>ロラタジン投与群（L群）：119例、メキタジン群（M群）：122例
投与方法	ロラタジン10mg錠を1日1回あるいはメキタジン3mgを1日2回を7日間投与
評価項目および評価方法	1) 全般改善度 皮膚所見の重症度の推移より治療効果を5段階に判定：1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化 2) 概括安全度 副作用の有無、種類、重症度、臨床検査成績を総合的に考慮し、4段階に判定：1. 問題なし、2. 多少の問題あり、3. 問題あり、4. 非常に問題あり 3) 有用度 経時的な全般改善度の推移並びに概括安全度を総合的に判断し、臨床的有用度を4段階に判定：1. 極めて有用、2. 有用、3. やや有用、4. 有用とは思わない 4) 安全性
解析方法	各義尺度データは $\chi^2$ 検定およびFisherの直接確率計算法で、順序データはU検定で行った。なお有効率は著名改善+中等度改善から、有用率は極めて有用+有用から求めた。

[結果]

i) 最終全般改善率（中等度改善以上）

最終全般改善率は、L群71.3%(82/115)、M群66.7%(78/117)であり、両群間に有意差は認められなかった(p=0.534)。

ii) 概括安全度

临床上「非常に問題あり」あるいは「問題あり」と判定されたものはL群、M群ともなく、「多少の問題あり」と判定されたものはL群で7例(5.9%)、M群では14例(11.5%)であり両群間に有意差は認められなかった(p=0.190)。

iii) 有用度

「有用」以上の有用度はL群で68.1%、M群で65.0%と両群間に有意差はみられなかった(p=0.714)。

iv) 安全性

副作用は、L群119例中12例(10.1%)、M群122例中18例(14.8%)に認められた。主な副作用は、L群で眠気8例(6.7%)、口渇2例(1.7%)、倦怠感、食欲亢進、腹部不快感及び舌のびらん・疼痛が各1例(0.8%)であった。一方、M群では眠気14例(11.5%)、倦怠感5例(4.1%)、口渇3例(2.5%)、めまい1例(0.8%)であった。

国内第Ⅲ相比較試験 慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験（シュード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<sup>7,8)</sup>

治験目的	<p>① ロラタジン 10mg/日群のロラタジン 1mg*/日群（以下、シュードプラセボ群）に対する優越性を検証する。</p> <p>② ロラタジン 10mg/日群のケトチフェンフマル酸塩 2mg/日群（以下、ケトチフェン群）に対する非劣性を検証する。</p> <p>③ 副作用の発現率の検討を行う。</p> <p style="text-align: right;">*：1 mg は承認外用量（19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）</p>
試験の種類	二重盲検並行群間比較試験
対 象	原因不明のまま 1 ヶ月以上発斑（膨疹・紅斑）を繰り返す慢性蕁麻疹患者で、同意能力を有し、性別、入院・外来を問わず、16 歳以上、そう痒、発斑がともに軽度以上の症状を有する患者
例 数	332 例（FAS 解析対象）
使用薬剤	ロラタジン 1mg 錠、10mg 錠、ケトチフェンフマル酸塩 1mg カプセル、及びそれぞれのプラセボ
投与群及び割付け	<p>被験薬：ロラタジン 10mg 1 日 1 回</p> <p>低用量対照：ロラタジン 1mg 1 日 1 回</p> <p>実対照薬：ケトチフェンフマル酸塩 1mg 1 日 2 回</p>
投与方法	1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する（但し、実薬は被験薬群、低用量対照群では朝食後に、実対照薬群では朝食後と就寝前に服用とした）。
投与期間	2 週間投与（対照観察期なし）
評価項目	<p>有効性</p> <p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>次の①～③の 3 項目を閉手順により①が検証された場合に②を、②が検証された場合に③を検証した。</p> <p>①投与 1 週後の全般改善度判定の分布に基づく、ロラタジン錠 10mg 群のロラタジン 1mg*（シュードプラセボ）群に対する優越性</p> <p>②投与 1 週間における全般改善度の中等度改善以上の改善率に基づく、ロラタジン錠 10mg 群のケトチフェン群に対する非劣性</p> <p>③投与 2 週間（中止時）における全般改善度の中等度改善以上の改善率に基づく、ロラタジン錠 10mg 群のケトチフェン群に対する非劣性</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <p>●投与 2 週後の全般改善度判定分布に基づく、ロラタジン錠 10mg 群のロラタジン 1mg*（シュードプラセボ）群に対する優越性</p> <p>●投与 1 週間及び 2 週間（中止時）におけるそう痒・発斑の消失率及び改善率：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ロラタジン錠 10mg 群 vs. ロラタジン 1mg*（シュードプラセボ）群</li> <li>・ロラタジン錠 10mg 群 vs. ケトチフェン群</li> </ul> <p>●ロラタジン錠 10mg、ロラタジン 1mg*（シュードプラセボ）及び、ケトチフェン群の皮膚症状のスコア推移</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用、有害事象の発現頻度</p>

解析方法	<p>[統計手法]</p> <p>有効性及び安全性の主解析の対象とする患者の集団は、最大解析対象集団 (FAS) とする。背景因子について、3群間の均質性を検討する。有意水準は、背景因子等の比較可能性では15% (両側)、その他は両側5%、片側2.5%を用いる。信頼区間は両側とし、信頼水準を95%とする。盲検下レビューにて前治療の有無が全般改善度に及ぼす影響を検討し、影響がある場合にはそれを考慮した主解析も行う。</p> <p>有効性：主要評価項目には全般改善度を用いる。</p> <p>ロラタジン 10mg 群のシュードプラセボ群に対する優越性の検証 (主解析)：投与1週後の全般改善度判定分布について Extended Mantel - Haenszel Test (層なし) を適用する。</p> <p>ロラタジン 10mg のケトチフェン群に対する非劣性の検証 (主解析)：投与1週間後及び2週間後 (中止時) における全般改善度の「中等度改善」以上の改善率について [ロラタジン 10mg-ケトチフェン群] (改善率の差) の95%両側信頼区間を算出する。下側同等限界は-10%とした。</p> <p>安全性：3群間の副作用の発現率の均質性を検討する。副作用又は副作用の症状で均質性が崩れた場合、各群の発現頻度の比較を記述的に行う。</p>
------	---

[結果]

i) 全般改善度

「中等度改善」以上の改善率は、投与1週後にシュードプラセボ群で37.50%、ロラタジン10mg群で68.75%、ケトチフェン群で62.10%であった。さらに、2週間後 (中止時) にシュードプラセボ群で43.75%、ロラタジン10mg群で80.47%、ケトチフェン群で62.10%であった (ロラタジンとケトチフェンの改善率の差の点推定値18.4%、95%両側信頼区間7.4%~29.3%)。なお、ロラタジン10mg群のシュードプラセボ群に対する優越性を検証するため、投与1週間後及び投与2週間後 (中止時) の全般改善度判定分布について比較した結果、いずれにおいてもロラタジン10mg群はシュードプラセボ群に対して有意に優れていた (Extended Mantel-Haenszel Test p=0.001)。

ii) 皮膚症状スコア

皮膚症状 (そう痒、発斑) スコア\*\*の投与前値及び投与2週間後 (終了時) の変化量を下表に示した。

表V-3 成人慢性蕁麻疹を対象とした比較試験 (そう痒スコア)

投与群	n	投与前 (標準誤差)	変化量 (標準誤差)	比較***
ロラタジン	128	1.98 (0.06)	-1.48 (0.07)	ロラタジン vs ケトチフェン 差の点推定値 -0.27 95%CI : -0.48~-0.07 ロラタジン vs シュードプラセボ 差の点推定値 -0.77 95%CI : -1.00~-0.53
ケトチフェン	124	1.97 (0.06)	-1.20 (0.09)	
シュードプラセボ	80	2.08 (0.07)	-0.78 (0.13)	

\*\* : そう痒、発斑の程度をそれぞれ+++ : 3、++ : 2、+ : 1、± : 0.5、- : 0にスコア化した。

表 V-4 成人慢性蕁麻疹を対象とした比較試験（発斑スコア）

投与群	n	投与前（標準誤差）	変化量（標準誤差）	比較***
ロラタジン	128	1.95 (0.06)	-1.41 (0.08)	ロラタジン vs ケトチフェン 差の点推定値 -0.23 95%CI : -0.43~-0.04
ケトチフェン	124	1.87 (0.06)	-1.11 (0.09)	
シュード プラセボ	80	1.91 (0.07)	-0.82 (0.11)	ロラタジン vs シュードプラセボ 差の点推定値 -0.55 95%CI : -0.77~-0.33

\*\*\*：投与前値及び投与前値×投与群を共変量とした共分散分析により、変化量の差（ロラタジン-ケトチフェン又はロラタジン-シュードプラセボ）とそれぞれの95%両側信頼区間（95%CI）を算出した。

### iii) 安全性

有害事象の発現はシュードプラセボ群 29 例（36.25%）、ロラタジン 10mg 群 48 例（37.50%）、ケトチフェン群 79 例（63.71%）にみられた。これらのうち、副作用はシュードプラセボ群で 21 例（26.25%）、ロラタジン 10mg 群で 27 例（21.09%）、ケトチフェン群で 70 例（56.45%）であり、自他覚的副作用の主なものは眠気、倦怠（感）であった。

ロラタジン 10mg の主な副作用は、眠気 17 例（13.3%）、めまい・立ちくらみ・ふらつき感、口渇感及び胃痛が各 2 例（1.6%）等であった。

有害事象の発現により治験薬が中止又は休薬された症例は、ロラタジン 1mg 群で 3 例 15 件（眠気、倦怠感、めまい各 1 件）、ロラタジン 10mg 群で 2 例 2 件（めまい、上気道感染）、ケトチフェン群で 10 例 21 件（眠気 4 件、倦怠感 2 件、頭痛 2 件等）に認められた。

### 国内一般臨床試験（成人）<sup>9)</sup>

治験目的	そう痒性皮膚疾患に対するロラタジン錠 10mg の有効性、安全性を検討する。
試験の種類	一般臨床試験
対象および例数	15 歳以上の男女でそう痒性皮膚疾患である湿疹・皮膚炎群（190 例）および皮膚そう痒症（97 例） ●湿疹・皮膚炎群：急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂減少性湿疹、神経皮膚炎などの湿疹・皮膚炎群のうちそう痒の観察に適する症例 ●皮膚そう痒症：全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症 <有効性検討例>湿疹・皮膚炎群：173 例、皮膚搔痒症群：91 例 <安全性検討例>湿疹・皮膚炎群：189 例、皮膚搔痒症群：95 例
投与方法	ロラタジン 10mg 錠を 1 日 1 回 1 錠を 7 日間、朝食後に服用。湿疹・皮膚炎群では併用療法として 1%酢酸ヒドロコルチゾン軟膏を 1 日 2~3 回単純塗擦した。ただし、皮膚そう痒症に対しては外用療法の併用は行わなかった。
評価項目および評価方法	1) 疾患群別および疾患別の治療効果 最終観察日にそう痒の程度の経時的推移より治療効果を 5 段階に判定（1. 著効、2. 有効、3. やや有効、4. 無効、5. 悪化） 2) 安全性

[結果]

i) 疾患群別および疾患別の治療効果

- ・疾患群別の治療効果：「有効」以上は、湿疹・皮膚炎群では105例(60.7%)、皮膚そう痒症では56例(61.5%)であった。
- ・疾患別の治療効果：湿疹・皮膚炎群においてそう痒が著しいと考えられるアトピー性皮膚炎に対して58.3%と高い有効率を示した。同様に全身性の皮膚そう痒症において59.4%の有効率を示した。

ii) 安全性

副作用は284例中22例(7.7%)に認められた(湿疹・皮膚炎群では189例中15例、皮膚そう痒症では95例中7例に認められた)。主な副作用は、眠気15例(5.3%)、倦怠感4例(1.4%)、口渇3例(1.1%)、頭痛、肩こり、胃部不快感及び食欲不振が各1例(1.1%)であった。

<小児に対する第Ⅲ相試験>

国内第Ⅲ相比較試験 小児の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験(ケトチフェンフマル酸塩を対照とした比較試験)<sup>10)</sup>

治験目的	小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、ロラタジンシロップの有効性及び安全性について、ケトチフェンフマル酸ドライシロップと比較検討する。
試験の種類	多施設共同二重盲検並行群間比較試験(非劣性試験)
対 象	3~15歳の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
例 数	187例
使用薬剤	被験薬：ロラタジンシロップ 1 mg/mL、及びそのプラセボシロップ 対照薬：ケトチフェンフマル酸ドライシロップ 0.6 g、1.0 g 及びそれぞれのプラセボ
投与群及び割 付け	低年齢層(3~6歳)： ロラタジンとして1回5mgを1日1回経口投与、ケトチフェンとして1回0.6mgを1日2回経口投与 高年齢層(7~15歳)： ロラタジンとして1回10mgを1日1回経口投与、ケトチフェンとして1回1.0mgを1日2回経口投与
投与方法	1日2回、朝食後及び就寝前に14日間連続経口投与する(但し、実薬はロラタジン群では朝食後に、ケトチフェン群では朝食後及び就寝前に服用)。
投与期間	対照観察期：1週間 治験薬投与期：2週間
評価項目及び 解析方法	<主要評価項目> ○投与1週後の4鼻症状スコアの投与前からの変化量：投与前値及び年齢層(低年齢層、高年齢層)を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析による、投与群間差(ロラタジン群-ケトチフェン群)の95%両側信頼区間を算出(非劣性限界：信頼区間の上限が0.7を超えない) <副次評価項目> ○投与3日後及び投与2週後(中止時)の4鼻症状スコア変化量、4鼻症状スコアの投与前後の変化(群内比較)：投与1週後及び投与2週後(中止時)の4鼻症状スコアについて、それぞれ時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる投与前の4鼻症状スコアとの群内比較(Dunnett型) ○各鼻症状スコア変化量：投与前値及び年齢層(低年齢層、高年齢層)を共変量、投

与群を固定効果とする共分散分析 ○全般改善度 <安全性> ○副作用の発現頻度
---

[結果]

i) 有効性

4 鼻症状スコア\* (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) の投与前値及び投与2週後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。

\* : 各症状の程度を+++ : 3、++ : 2、+ : 1、- : 0にスコア化して合計したスコア

表V-5 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績 (4 鼻症状スコア)

投与群	n	投与前 (標準誤差)	変化量 (標準誤差)	比較**
ロラタジン	96	7.08 (0.19)	-2.53 (0.25)	差の点推定値 -0.39 95%CI : -1.04~0.25
ケトチフェン	91	6.36 (0.22)	-1.74 (0.26)	

\*\* : 投与前値及び年齢層を共変量とした共分散分析により、変化量の差 (ロラタジン-ケトチフェン) とその95%両側信頼区間 (95%CI) を算出した。

ii) 安全性

ロラタジン群では安全性評価対象症例96例中12例 (12.5%) に16件、ケトチフェン群では安全性評価対象症例91例中11例 (12.1%) に17件の副作用が認められた。主な副作用はロラタジン群では傾眠6例 (6.3%)、腹痛2例 (2.1%) であり、ケトチフェン群では傾眠8例 (8.8%) であった。投与中止に至った有害事象は、ロラタジン群では3例 (喘息、ウイルス性腸炎、インフルエンザに各1例)、ケトチフェン群では4例 (発熱・咳嗽、発熱・咽喉頭疼痛、上気道の炎症、鼻炎に各1例) であった。

国内第Ⅲ相比較試験 小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした二重盲検比較試験 (ケトチフェンフマル酸塩を対照とした比較試験) <sup>11)</sup>

治験目的	小児のアトピー性皮膚炎におけるそう痒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を検証する。
試験の種類	多施設共同二重盲検並行群間比較試験 (非劣性試験)
対象	3~15歳のそう痒の程度が軽度以上のアトピー性皮膚炎の小児
例数	201例
使用薬剤	被験薬 : ロラタジンドライシロップ 0.5 g、1.0 g 及びそのプラセボ 対照薬 : ケトチフェンフマル酸ドライシロップ 0.6 g、1.0 g 及びそれぞれのプラセボ
投与群及び割付け	低年齢層 (3~6 歳) : ロラタジンとして1回5mgを1日1回経口投与、ケトチフェンとして1回0.6mgを1日2回経口投与 高年齢層 (7~15 歳) : ロラタジンとして1回10mgを1日1回経口投与、ケトチフェンとして1回1.0mgを1日2回経口投与
投与方法	1日2回、朝食後及び就寝前に14日間連続経口投与する (但し、実薬はロラタジン群では朝食後に、ケトチフェン群では朝食後及び就寝前に服用)。 なお、導入観察開始日から治験終了時まで頭部及び顔面以外のロコイド軟膏を必要と

	する病変に、治験用ロコイド軟膏を1日1回～数回塗布することとした。
投与期間	導入観察期間：1週間 治験薬投与期間：2週間
評価項目及び解析方法	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>○投与1週後の主要そう痒スコアの投与前からの変化量：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投与群の差 [ロラタジン群-ケトチフェン群] の信頼区間を算出（非劣性限界：信頼区間の上限が0.31を超えない）</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <p>○投与3日後及び投与2週後（中止時）の主要そう痒スコアの投与前からの変化量：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投与群の差 [ロラタジン群-ケトチフェン群] の信頼区間を算出</p> <p>○日中及び夜間そう痒スコアの推移（割付け日～投与2週後（中止時））そう痒スコア：担当医が患者日記の記録からそう痒の程度を判定して5段階（0：症状なし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度）に評価した。</p> <p>○主要そう痒スコア：日中と夜間のそう痒スコアの高い方を主要そう痒スコアとした。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>○副作用の発現頻度</p>

[結果]

i) 有効性

主要そう痒スコア\*の投与前値及び投与2週後（又は中止時）の変化量を下表に示した。

\*：そう痒の程度を++++：4、+++：3、++：2、+：1、-：0にスコア化し、日中又は夜間の高い方を主要そう痒スコアとした。

表V-6 小児アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績（主要そう痒スコア）

投与群	n	投与前（標準誤差）	変化量（標準誤差）	比較**
ロラタジン	101	2.50 (0.06)	-0.51 (0.08)	差の点推定値 0.03 95%CI：-0.18~0.25
ケトチフェン	100	2.56 (0.06)	-0.58 (0.08)	

\*\*：投与前値及び年齢層を共変量とした共分散分析により、変化量の差（ロラタジン-ケトチフェン）とその95%両側信頼区間（95%CI）を算出した。

ii) 安全性

ロラタジン群では安全性評価対象症例101例中4例（4.0%）に7件、ケトチフェン群では安全性評価対象症例100例中10例（10.0%）に16件の副作用が認められた。主な副作用はロラタジン群でALT増加及びAST増加が各2例（2.0%）、 $\gamma$ -GTP増加、肝機能検査値異常及び傾眠が各1例（1.0%）、ケトチフェン群で傾眠6件であった。

## 2) 安全性試験

通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験<sup>12)</sup>

治験目的	本剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与時の有効性、安全性の検討
試験の種類	一般臨床試験
対 象	以下の基準を満たす、通年性アレルギー性鼻炎の患者： ・ 原則として12歳以上の男女 ・ 導入期の症状が中等症以上 ・ 皮膚反応（RAST）、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球のいずれか2つ以上陽性
例 数	総症例：57例 (安全性検討例：53例、有効性検討例：49例)
投与方法	ロラタジン 10mg 錠を1日1回、朝食後に原則として9週間経口投与（導入期間：1週間）
評価項目	・ 全般改善度：最終観察日に自他覚所見の経時的推移を参考として治療効果を主治医の印象で5段階（1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 改善 4. 不変 5. 悪化）に判定 ・ 症状別改善度：各観察日の鼻症状、鼻鏡所見の程度を導入期間と比較し5段階（1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 改善 4. 不変 5. 悪化）に判定 ・ 全般安全度：副作用の有無、程度、臨床検査成績より5段階（1. 極めて安全 2. 安全 3. やや安全 4. 安全でない 5. 有害）に判定 ・ 全般有用度：全般改善度、全般安全度を総合的に判断し、5段階（1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない）に判定

### [結果]

#### i) 全般改善度

「中等度改善」以上と判定された症例は、有効性検討例で65.3%（32/49例）、9週投与完了症例で69.0%（29/49例）であり、悪化例は1例もなかった。

#### ii) 症状別改善度

鼻症状に関しては各症状とも1週後に比して5週後、9週後の改善率が優れており、特にくしゃみ発作、鼻汁の5週間後の改善率はそれぞれ60.4%、68.8%であった。また、鼻鏡所見の改善において、特に鼻粘膜の腫脹に関する明らかな改善率の上昇が認められた。

#### iii) 安全性

安全性検討症例53例中、有害事象の発現頻度は17.0%（9例）であったが、重篤なものはなかった。副作用の発現頻度は15.1%（8例）であり、主なものは眠気6例（11.3%）、倦怠感、嘔気及び発疹が各1例（1.9%）であった。なお、投与期間の長期化に伴う副作用発現頻度の増加傾向は認められなかった。

慢性蕁麻疹に対する長期投与試験<sup>13)</sup>

治験目的	本剤の慢性蕁麻疹に対する長期投与時の有効性、安全性の検討
試験の種類	一般臨床試験
対 象	原因不明のまま 1 ヶ月以上発斑を繰り返す 15 歳以上の慢性蕁麻疹の患者（但し、コリン性、温熱性、寒冷、人工及び日光蕁麻疹は除く）
例 数	総症例：111 例 (安全性解析対象例：92 例、有効性解析対象例：87 例)
投与方法	ロラタジン 10mg 錠を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与（対照観察期なし）
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療効果：最終観察日に皮膚所見の重症度の推移より治療効果を 5 段階（1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 悪化）に判定</li> <li>有用性：最終観察日に治療効果、副作用、臨床検査成績より総合的 4 段階（1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用とは思われない）に判定</li> </ul>

〔結果〕

i) 治療効果、皮膚症状の重症度の推移

「有効」以上の有効率は 87.4%、著効例は 51.7%であった。皮膚症状の重症度については、そう痒、発斑とも投与 1 週後までに著明に重症度が下降した。また、その後も緩徐に投与 8 週後まで低下し、効果の減弱は認められなかった。

ii) 安全性

安全性解析対象例 92 例中、有害事象の発現頻度は 13.0%（12 例）であったが、重篤なものはなかった。このうち副作用は 10.9%（10 例）であり、主なものは眠気 6 例（6.5%）、倦怠感 3 例（3.3%）、心窩部不快感、腹部膨満感、下痢および生理遅延が各 1 例（1.1%）であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<使用成績調査>

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、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目的で、クラリチン®錠新規投与開始例を対象に連続調査方式によるプロスペクティブな調査を行った。977 施設から 5,924 例を収集し、安全性解析対象 5,810 例について検討した。

安全性解析対象症例 5,810 例において、89 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 1.5%であった。重篤な副作用は認められなかった。未知の副作用は 13 例 14 件認められた。

長期投与例（本剤 8 週間超投与例）1,399 例における副作用発現率は 0.7%（10/1,399 例）で、投与期間に伴う発現率の増加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）326 例、高齢者

(65 歳以上) 1,049 例、腎機能障害を有する患者 10 例、肝機能障害を有する患者 35 例、及び心臓疾患を有する症例 69 例が収集された。小児の副作用発現率は 0.9% (3/326 例)、高齢者の副作用発現率は 0.9% (9/1,049 例) であり、それぞれ副作用発現率及び主な副作用の「眠気」の発現率(小児 0.31%、高齢者 0.29%) は、成人 (0.78%) 及び非高齢者 (0.86%) を上回らなかった。また、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び心臓疾患を有する症例に副作用は認められなかった。安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討においては、性別、年齢、クラリチン®の使用理由、合併症の有無、投与期間、一日投与量(最大)、併用薬剤の有無、併用療法の有無について検討した。(68 頁「表Ⅷ-6 使用成績調査 背景因子別 副作用の発現状況」参照)

#### <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を対象に、安全性及び有効性を検討する目的で、クラリチン®錠新規投与開始例を連続して登録する連続調査方式によるプロスペクティブな調査を行った。66 施設から 604 例を収集し、安全性解析対象 598 例、有効性解析対象 575 例について検討した。

安全性解析対象症例 598 例において、11 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 1.8%であった。重篤な副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例 575 例において、全般改善度から有効性を検討した結果、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。

#### <その他の特別調査 2 (皮膚疾患に伴うそう痒) >

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、安全性及び有効性を検討する目的で、クラリチン®錠新規投与開始例を連続して登録する連続調査方式によるプロスペクティブな調査を行った。66 施設から 642 例を収集し、安全性解析対象 641 例、有効性解析対象 630 例について検討した。安全性解析対象症例 641 例において、10 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 1.6%であった。重篤な副作用は便秘 1 件であり、転帰は回復であった。

有効性解析対象症例 630 例において、全般改善度から有効性を検討した結果、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。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

#### 1) 眠気及び運転・機械操作能力に対する影響

ロラタジン服用後の諸動作はプラセボ服用時と類似し、ロラタジンの運転・機械操作能力に対する影響は認められなかった。

#### <国内>

- ① 健康成人男女 20 例を対象にパソコンでの数字入力作業による精神運動機能に及ぼす影響を検討したとき、ロラタジン 10mg 及び 20mg\* 投与時の正入力数はプラセボ投与時と有意差がなかった<sup>14)</sup>。(検定法：分散分析)

\*：20mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

- ② 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の結果、ロラタジン 10mg 投与時の眠気の発現頻度は 13.6% (14/103) であり、プラセボ投与時の発現頻度は 12.9% (9/70) であった<sup>5)</sup>。

<海外>

- ① 健康成人男女16例を対象に入眠までの時間を比較したとき、ロラタジン10mg投与群の平均入眠時間はプラセボ投与群と有意差がなかった<sup>15)</sup>。(検定法:t検定)
- ② 健康成人男性20例を対象にサーキット上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、ロラタジン10mg及びロラタジン20mg\*の単回投与時の運転能力はプラセボ投与時と有意差がなかった<sup>16)</sup>。(検定法:多変量分散分析)  

\*:20mgは承認外用量(19頁「V.3.用法及び用量」の項参照)
- ③ 健康成人男女16例を対象にサーキット上でアルコール摂取時の自動車運転能力に与える影響を検討したとき、ロラタジン10mgの併用はアルコールによる運転能力低下を増強せず、アルコールによる中枢神経抑制作用への影響を認めなかった。また、このときの脳波を測定したところ、ロラタジン単独投与では薬剤による徐波発現は認められなかったが、アルコール単独ではかなり多くの徐波活性化が認められた。一方、ロラタジンとアルコールを併用したときはアルコール単独とほぼ同様の徐波活性が認められ、ロラタジンの併用によって徐波活性の増加は認められなかった<sup>17)</sup>。
- ④ 空軍パイロット及び民間航空会社パイロットの計40例を対象にロラタジンのパイロット操縦能に及ぼす影響を検討するため、フライトシミュレーション試験を実施した。その結果、ロラタジン10mgは、プラセボと比較してパイロットの航空機操作能力に影響を与えなかった<sup>18)</sup>。

## 2) 心血管系に及ぼす影響(外国人)

- ① 健康成人男性50例にロラタジン40mg\*を1日1回、20例にプラセボを13週間経口投与したとき、ロラタジンとプラセボのQTc間隔、PR間隔、QRS間隔で有意な変化は認められず、心電図及び心拍数への影響は認められなかった<sup>19)</sup>。(検定法: $\chi^2$ 検定)  

\*:40mgは承認外用量(19頁「V.3.用法及び用量」の項参照)
- ② 健康成人男性にロラタジン10mgをエリスロマイシン(22例)、シメチジン(24例)のそれぞれと併用したとき、ロラタジン10mgの血漿中濃度は上昇したが、QTc間隔への影響は認められなかった<sup>20,21)</sup>。  
(検定法:分散分析)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

第2世代H<sub>1</sub>受容体拮抗剤（レボセチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、ベポタスチンベシル酸塩、オキサトミド、アゼラスチン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、エメダスチンフマル酸塩）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

クラリチン<sup>®</sup>製剤は肥満細胞に作用して、ヒスタミン、LTC<sub>4</sub>等のケミカルメディエーターの遊離抑制作用と、H<sub>1</sub>受容体においてヒスタミンとの拮抗作用を有する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用

###### ①モルモットの肺ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する親和性 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

モルモット肺から調製した膜標品を用いて、肺ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への<sup>3</sup>H-メピラミンの結合に対するロラタジン、主要活性代謝物descarboethoxyloratadine（以下、DCLと略す）の阻害作用を検討した。ロラタジン及びDCLは肺ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対して親和性を示した。肺ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体へのロラタジンのKi値は35nMであり、クロルフェニラミンよりも大きかった。またDCLのKi値は2.5nMであり、未変化体であるロラタジンより14倍高い親和性を示した。

表VI-1 モルモット肺ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への<sup>3</sup>H-メピラミン結合に対する抑制作用

薬物	n	Ki値 (nM)	相対力価
ロラタジン	6	35±8.9	1.0
DCL	3	2.5±0.2	14*
クロルフェニラミン	4	1.4±0.2	33*

\* : p<0.05 でロラタジン群に比して有意差あり

(平均±標準誤差)

###### ②ヒトヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する親和性 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

ヒトヒスタミンH<sub>1</sub>受容体を発現させたCHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞より調製した膜標品を用いて、ヒトヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への<sup>3</sup>H-メピラミンの結合に対するロラタジン、DCL及び類薬の阻害作用を検討した。ロラタジン及びDCLはいずれもヒトヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対して親和性を示した。

表VI-2 ヒトヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への<sup>3</sup>H-メピラミン結合に対する抑制作用

薬物	Ki値 (nM)
ロラタジン	138±23
DCL	0.9±0.08
アゼラスチン	1.1±0.3
カレバスチン	9.7±0.9
セチリジン	47.2±10
クロルフェニラミン	2.0±0.2
ジフェンヒドラミン	2.5±0.2
エバスチン	51.7±6.8
エピナスチン	0.4±0.06
フェキソフェナジン	175±68
ケトチフェン	0.14±0.01

(平均±標準誤差)

③モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対する作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

モルモット摘出回腸を用いて、ロラタジン及び代謝物であるDCLのヒスタミン誘発収縮に対する作用を検討した。ロラタジン及びDCLのpA<sub>2</sub>値はそれぞれ7.3及び8.2であり、共にヒスタミン誘発収縮を抑制した。

表VI-3 モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮に対するロラタジン及び代謝物のpA<sub>2</sub>値

薬物	n	pA <sub>2</sub> 値
ロラタジン	10	7.3±0.05
DCL	10	8.2±0.08

(平均±標準誤差)

pA<sub>2</sub> 値：ヒスタミン濃度-反応曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要な被験薬物の濃度(モル)の負の対数

④ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用<sup>25)</sup>

色素を静脈内投与したラットの背部にヒスタミンを皮内投与したときの、皮膚局所における色素の漏出反応に対するロラタジンの作用を検討した。ロラタジンはヒスタミンによる血管透過性の亢進(漏出色素量の増加)を1mg/kg(経口)以上で抑制し、そのときのED<sub>50</sub>値は0.62mg/kgであった。

表VI-4 ラットのヒスタミン誘発皮膚漏出色素量における抑制作用

薬物	用量 (mg/kg, 経口)	色素量 (µg/site)	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
溶媒	—	87.1±11.3	—
ロラタジン	0.1	73.8±10.7	0.62
	0.3	57.9±9.2	
	1	38.7±7.4*	
	3	12.2±4.0*	

\* : p<0.01 で溶媒群に比して有意差あり

(平均±標準誤差、n=8)

⑤マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットのヒスタミン誘発致死に対する作用<sup>26)</sup>

マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットのヒスタミン誘発致死に対するロラタジンの作用を検討した。マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫抑制作用におけるロラタジンのED<sub>50</sub>値は1.3mg/kg(経口)で、クロルフェニラミンよりも低値で、ヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制した。また、モルモットのヒスタミン誘発致死防御作用におけるロラタジンのED<sub>50</sub>値は0.19mg/kg(経口)で、クロルフェニラミンと類似した値であり、ヒスタミン誘発致死を抑制した。

表VI-5 マウスのヒスタミン誘発足蹠浮腫及びモルモットのヒスタミン誘発致死に対する抑制作用のED<sub>50</sub>値

薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg, 経口)	
	マウスヒスタミン誘発足蹠浮腫	モルモットヒスタミン誘発致死
ロラタジン	1.3	0.19
クロルフェニラミン	9.6*	0.15

\* : p<0.05 でロラタジン群に比して有意差あり

(マウス : n=7~9、モルモット : n=10)

## 2) 抗原誘発反応に対する作用

### ①ラット及びモルモットの受身皮膚アナフィラキシー反応(PCA 反応)における作用<sup>27)</sup>

ラット及びモルモットの皮内に抗体を投与することにより肥満細胞を感作し、静脈内にあらかじめ投与しておいた色素の漏出量を測定することにより、ロラタジンの血管透過性抑制作用を評価した。

ラットでは、ロラタジンは皮膚局所での色素の漏出を3mg/kg(経口)以上で抑制し、そのときのED<sub>50</sub>値は1.5mg/kgであった。また、モルモットでは、PCA反応を0.3mg/kg(経口)以上で抑制し、そのときのED<sub>50</sub>値は2.1mg/kgであり、ラットにおけるED<sub>50</sub>値と類似した値で血管透過性を抑制した。

表VI-6 ラット及びモルモットのPCA反応による皮膚漏出色素における抑制作用

(ED<sub>50</sub>: 50%有効量)

薬物	用量 (mg/kg, 経口)	ラット		モルモット	
		色素量 (µg/site)	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	色素量 (µg/site)	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
溶媒	—	76.5±11.7	—	22.0±1.3	—
ロラタジン	0.1	—	1.5	21.0±1.9	2.1
	0.3	77.1±11.0		16.3±1.0*	
	1	39.0±7.4		13.4±1.3**	
	3	21.0±4.8*		10.1±1.2**	
	10	3.9±0.5**		—	

\*、\*\*：それぞれp<0.05及び0.01で溶媒群に比して有意差あり (平均±標準誤差、n=8)

### ②能動感作ラットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における抑制作用<sup>28)</sup>

ラットにロラタジンを抗原誘発の2時間前に経口投与し、抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における抑制作用を検討した。ロラタジンは鼻腔内色素漏出を3mg/kg以上で抑制し、そのときのED<sub>50</sub>値は5.18mg/kgであった。

表VI-7 能動感作ラットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における抑制作用

(ED<sub>50</sub>: 50%有効量)

薬物	用量 (mg/kg, 経口)	色素濃度 (µg/mL)	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
溶媒	—	5.175±0.363	—
ロラタジン	1	4.220±0.402	5.18
	3	2.693±0.541*	
	10	1.884±0.281*	
	30	1.373±0.326*	

\*：p<0.01で溶媒群に比して有意差あり (平均±標準誤差、n=8)

### ③能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における治療効果<sup>28)</sup>

抗原をモルモットの鼻腔内に持続的に灌流し、10分後に溶媒又はロラタジンを急速静脈内投与した。更に15分間抗原を灌流し、抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における治療効果を検討した。ロラタジンは10mg/kgで鼻腔内色素漏出を抑制した。

表VI-8 能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応における治療効果

薬物	用量 (mg/kg, 急速静注)	漏出色素濃度 (µg/mL)	
		薬物投与前	薬物投与後
溶媒	—	15.3±1.1	11.4±0.9
ロラタジン	1	14.6±1.8	8.9±1.0
	10	11.3±0.9	6.9±0.6*

\*：p<0.05で溶媒群に比して有意差あり (平均±標準誤差、n=16)

### 3) 作用の持続性

#### ①ヒスタミン誘発皮内反応に対する作用<sup>29)</sup>

健康成人男性6例においてヒスタミン誘発皮内反応に対する錠10mg単回投与時の抑制効果を、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩及びプラセボを対照に二重盲検クロスオーバー法により検討した。経時的に投与1～14時間後及び24時間後の膨疹及び紅斑に対する効果をみると、錠10mg投与の2～14時間後で、プラセボ投与に比していずれの皮膚症状（膨疹に対しては1時間後から）にも有意な抑制がみられた（ $p < 0.05$ ）。また、紅斑に対しては、錠10mgはd-クロルフェニラミンマレイン酸塩に比べ3～14時間後で有意に強い抑制を示した（ $p < 0.05$ ）。この結果、クラリチン<sup>®</sup>製剤は、10mgで強力かつ持続性のある抗ヒスタミン作用を有することが確認された。

#### ②ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用<sup>25)</sup>

ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対するロラタジンの抑制作用の持続時間について検討した。ロラタジン群では投与12時間後まで溶媒群と比較して抑制作用を示した。

表VI-9 ラットのヒスタミン誘発皮膚漏出色素量に対する抑制作用の持続期間

薬物	用量 (mg/kg、経口)	色素量 (µg/site)				
		2時間後	4時間後	8時間後	12時間後	24時間後
溶媒	—	95.1±6.4	93.8±12.1	112.2±7.8	112.4±14.7	101.5±17.2
ロラタジン	2.65	15.9±2.7*	19.1±3.4*	36.2±3.0*	58.7±5.7*	103.6±8.8

\* :  $p < 0.01$  で溶媒群に比して有意差あり

(平均±標準誤差、 $n=8$ )

### 4) ケミカルメディエーター遊離抑制作用

#### ①ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)<sup>30)</sup>

IgE感作ラット腹腔肥満細胞を用いて、抗原刺激によるヒスタミン遊離に対するロラタジン及びDCLの作用を検討した。ロラタジン及びDCLは抗原刺激によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離をそれぞれ10µM及び3µM以上で抑制し、そのときの $IC_{50}$ 値はそれぞれ9.57µM及び2.41µMであった。

表VI-10 IgE感作ラット腹腔肥満細胞からの抗原刺激によるヒスタミン遊離に対する抑制作用

( $IC_{50}$  : 50%阻害濃度)

薬物	濃度 (µM)	ヒスタミン遊離率 (%)	ヒスタミン遊離抑制率 (%)	$IC_{50}$ 値 (µM)
溶媒	—	23.2±1.70	—	—
ロラタジン	0.3	19.8±2.01	14.6±6.82	9.57
	1	18.4±1.66	20.9±6.02	
	3	14.9±1.93	35.6±7.17	
	10	11.4±1.58*	49.8±8.40	
DCL	0.3	18.9±2.51	19.8±5.77	2.41 <sup>NS</sup>
	1	17.0±1.85	27.1±4.72	
	3	12.2±1.62*	45.8±9.26	
	10	5.64±3.45*	73.3±16.8	

\* :  $p < 0.01$  で溶媒群に比して有意差あり

(平均±標準誤差、 $n=5$ )

NS :  $p > 0.05$  でロラタジン群に比して有意差なし

②マウスの肥満細胞株 MC-9 細胞からのヒスタミン及びロイコトリエン C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>)遊離に対する作用  
(*in vitro*)<sup>30, 31)</sup>

粘膜組織型肥満細胞であるマウス肥満細胞株 MC-9 細胞を用いて、Con A 刺激によるヒスタミン及び LTC<sub>4</sub> 遊離に対するロラタジンの作用を検討した。ロラタジンは、MC-9 細胞からのヒスタミン及び LTC<sub>4</sub> 遊離をそれぞれ 3 $\mu$ M 以上及び 10 $\mu$ M 以上で抑制し、そのときの IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 11 $\mu$ M 及び 8 $\mu$ M であった。

表 VI-11 Con A 刺激による MC-9 細胞からのヒスタミン及び LTC<sub>4</sub> 遊離に対する抑制作用

(IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度)

薬物	濃度 ( $\mu$ M)	ヒスタミン		LTC <sub>4</sub>	
		抑制率 (%)	IC <sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M)	抑制率 (%)	IC <sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M)
ロラタジン	3	18 $\pm$ 6*	11	22 $\pm$ 13	8
	10	37 $\pm$ 17*		50 $\pm$ 14*	
	30	82 $\pm$ 10*		90 $\pm$ 8*	

\* : p<0.05 で溶媒群に比して有意差あり

(平均 $\pm$ 標準誤差、n=3~5)

DCL は、ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を 3 および 10  $\mu$ M の濃度で有意に抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 2.41 (95%CI: 1.14~6.86)  $\mu$ M であった。

③能動感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する作用 (*ex vivo*)<sup>30)</sup>

能動感作したモルモットにロラタジンを経口投与し、その後、摘出した肺切片からの抗原刺激によるヒスタミン遊離に対する作用を検討した。ロラタジンは、5mg/kg 以上でモルモット肺切片からのヒスタミン遊離を抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間 : 2 時間

作用持続時間 : 14 時間

(41 頁「VI. 2. (2) 3) 作用の持続性」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

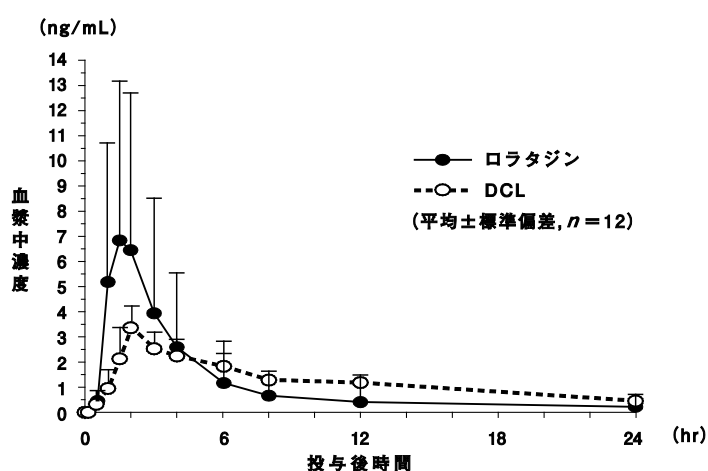
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

<錠 10mg<sup>32)</sup>>

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ロラタジン及び DCL の  $C_{max}$  は、 $7.73 \pm 6.81$  及び  $3.52 \pm 0.78$  ng/mL であった。



図VII-1 錠 10mg の経口投与時の血漿中濃度推移

表VII-1 錠 10mg の薬物動態パラメータ (健康成人、食後、単回経口投与)

測定対象	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ロラタジン	$7.73 \pm 6.81$	$1.6 \pm 0.4$	$31.2 \pm 36.3$	$14.3 \pm 7.8$
DCL	$3.52 \pm 0.78$	$2.3 \pm 0.6$	$41.1 \pm 11.8$	$14.5 \pm 3.3$

(測定法：GLC、平均±標準偏差、 $n=12$ )

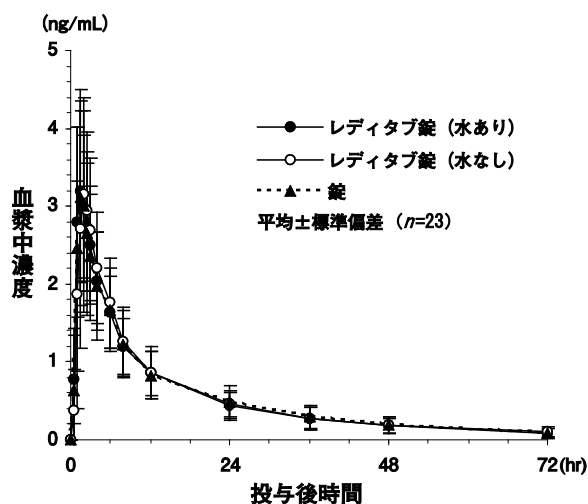
健康成人男性 (6~12 例) にロラタジン錠 10mg、20mg\*、40mg\* を空腹時に単回経口投与したとき、DCL の血漿中濃度について線形性が認められた<sup>1)</sup>。

\*：20mg、40mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

<レディタブ錠 10mg<sup>33)</sup>>

健康成人男性23例に、クラリチン®口腔内速溶錠（レディタブ錠）10mgを水なしで服用（水なし）、レディタブ錠10mgを水で服用（水あり）及び錠10mgを水で服用（水あり）の条件でクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ロラタジン及びDCLの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ロラタジンの主要活性代謝物DCLの効力比は未変化体（ロラタジン）の7.9倍であり、ヒトに経口投与したときの主たる薬効に寄与しているのはDCLであることから、生物学的同等性はDCLの血漿中濃度を指標として評価した。その結果、レディタブ錠の「水なし」投与及び「水あり」投与は、いずれも錠10mg（水あり）と生物学的に同等であることが確認された。



図Ⅶ-2 活性代謝物(DCL)の血漿中濃度推移(空腹時)

表Ⅶ-2 レディタブ錠 10mg の薬物動態パラメータ (健康成人、空腹時、単回経口投与)

分析対象	薬剤 (条件)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	レディタブ錠 (水なし)	4.20±3.84	1.63±0.53	14.2±12.3	12.5±9.2
	レディタブ錠 (水あり)	3.93±3.26	1.11±0.40	12.0±10.2	13.7±11.9
	錠 (水あり)	3.96±4.10	1.37±1.09	12.2±12.6	11.5±11.5
DCL	レディタブ錠 (水なし)	3.52±1.24	1.98±0.593	38.6±14.4	20.4±4.12
	レディタブ錠 (水あり)	3.46±1.04	1.59±0.536	37.9±12.3	20.1±2.9
	錠 (水あり)	3.49±1.35	1.85±1.08	37.7±14.2	20.1±3.3
	幾何平均比* (90%信頼区間)	1.02 (0.946-1.10)	—	1.03 (0.970-1.09)	—
	幾何平均比** (90%信頼区間)	1.01 (0.935-1.09)	—	1.02 (0.958-1.08)	—

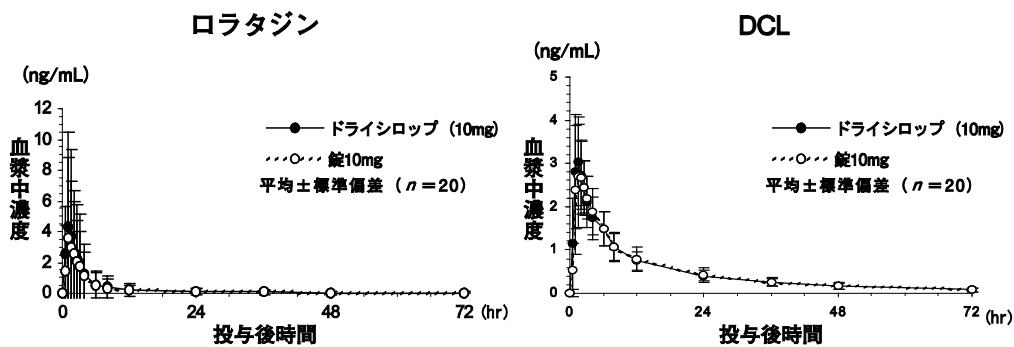
\* : レディタブ錠 10mg (水なし)/錠 10mg

(測定法 : LC-MS/MS、平均±標準偏差、n=23)

\*\* : レディタブ錠 10mg (水あり)/錠 10mg

<ドライシロップ 1%<sup>34)</sup>>

日本人健康成人男性 20 例を対象として、ドライシロップ (10mg) 又は錠 10mg をクロスオーバー法により、空腹時に単回経口投与したとき、ロラタジン及び DCL の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。レディタブ®錠と同様の理由により、生物学的同等性は DCL の血漿中濃度を指標として評価した。その結果、ドライシロップ (10mg) と錠 10mg の生物学的同等性が示された。



図VII-3 ドライシロップ 10mg の経口投与時の血漿中濃度推移

表VII-3 ドライシロップ (10mg) の薬物動態パラメータ (健康成人、空腹時、単回経口投与)

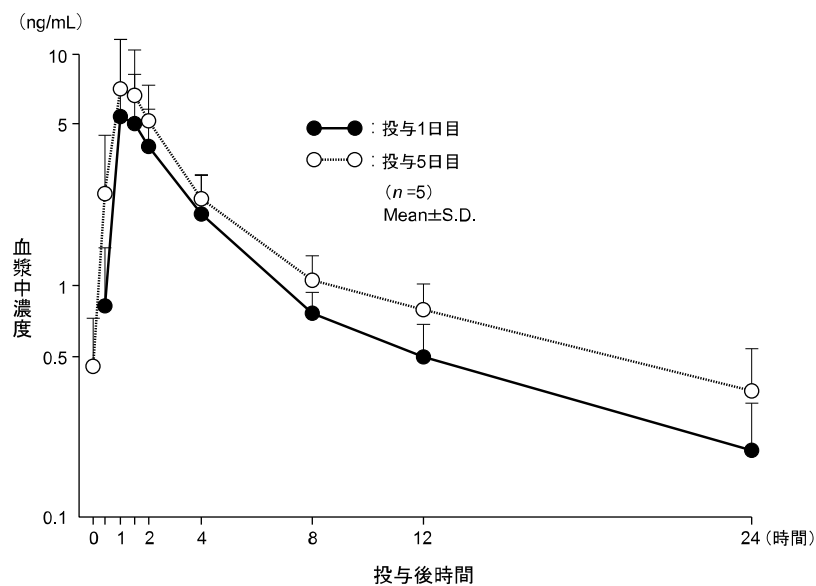
分析対象	薬剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
DCL	ドライシロップ	3.29±1.06	1.43±0.467	33.8±10.0	19.0±2.74
	錠	3.08±1.04	1.58±0.568	34.5±11.3	19.7±2.56
	幾何平均比* (90%信頼区間)	1.06 (0.949- 1.18)		0.981 (0.920- 1.05)	

\* : ドライシロップ (10mg)/錠 10mg

(平均±標準偏差、n=20)

## 2) 反復投与

健康成人男性5例にロラタジン錠10mgを1日1回5日間反復経口投与したとき、血漿中ロラタジン濃度は投与4日目までに定常状態に到達し、 $AUC_{0-24hr}$ について算出した累積係数は1.3であった<sup>35)</sup>。



図VII-4 ロラタジン錠10mg反復投与時の血漿中濃度推移

表VII-4 反復投与時の薬物動態パラメータ (健康成人、10mg 1日1回5日間経口投与)

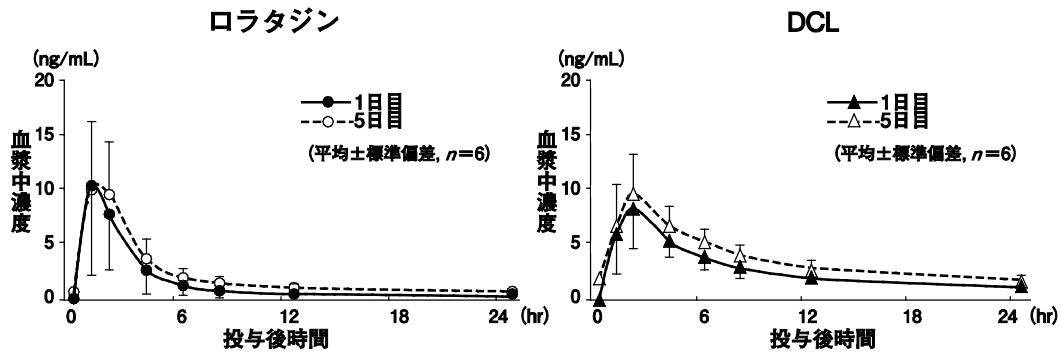
	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)	$\bar{C}^*$ (ng/mL)
5回投与後の実測値	$1.3 \pm 0.4$	$7.79 \pm 3.73$	$0.36 \pm 0.19$	$1.41 \pm 0.48$

\* : 平均血漿中濃度

(平均±SD, n=5)

健康成人男性6例にロラタジン錠 20mg\*を1日1回5日間、空腹時に反復経口投与した際、血漿中ロラタジン及びDCL濃度のトラフ値については、いずれも投与4日目までに定常状態に到達した。AUC<sub>0-24hr</sub>について算出した累積係数は、ロラタジン及びDCL共に1.3であったが、血漿中濃度の消失パターンでは、ロラタジン及びDCLのいずれも初回（1日目）及び最終投与時（5日目）でほとんど差が認められず、反復投与による体内動態の変化や蓄積性は示唆されなかった<sup>35)</sup>。

\*：20mgは承認外用量（19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



図VII-5 ロラタジン錠 20mg 反復投与時の血漿中濃度推移

表VII-5 反復投与時の薬物動態パラメータ（健康成人、20mg 1日1回5日間経口投与）

測定対象	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
ロラタジン	1日目	12.0±7.5	1.2±0.4	39.8±26.6
	5日目	13.3±4.9	1.3±0.5	52.5±21.4
DCL	1日目	8.8±3.6	2.2±1.0	68.5±21.9
	5日目	9.6±2.8	2.0±0.0	91.3±34.0

（測定法：GLC、平均±標準偏差、n=6）

### (3) 中毒域

該当資料なし

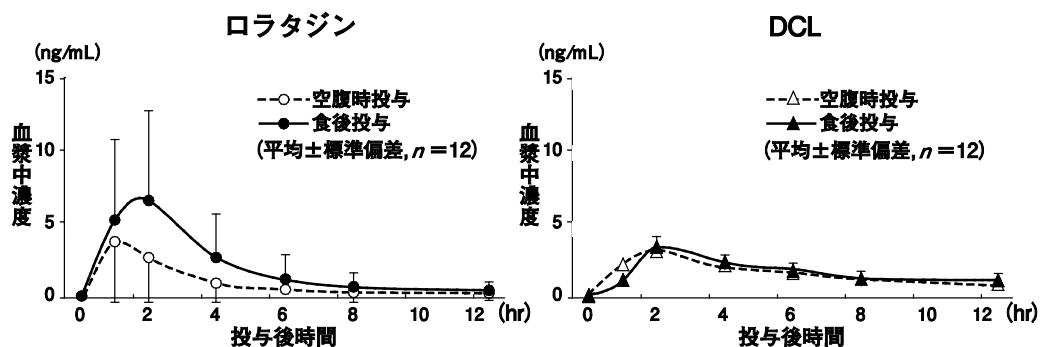
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<錠 10mg<sup>32)</sup>>

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときのロラタジン及び DCL の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。DCL の全身曝露に及ぼす食事の影響は認められなかった\*。

\*：成人又は小児を対象とした二重盲検比較試験はすべて食後投与の条件で実施されたため、用法・用量では食後投与を規定した。



図VII-6 錠 10mg の空腹時及び食後投与の血漿中濃度推移

表VII-6 錠 10mg の薬物動態パラメータ (健康成人、単回経口投与)

測定対象	投与方法	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	食後	7.73±6.81	1.6±0.4	31.2±36.3	14.3±7.8*
	空腹時	4.46±4.98	1.2±0.3	15.4±20.5	11.2±8.4**
	(食後 vs 空腹時)***	(p<0.05)	(p<0.01)	(p<0.05)	(N.S.)
DCL	食後	3.52±0.78	2.3±0.6	41.1±11.8	14.5±3.3
	空腹時	3.34±0.70	1.7±0.3	34.9±6.4	12.5±4.7
	(食後 vs 空腹時)***	(N.S.)	(p<0.05)	(p<0.05)	(N.S.)

\*：n=9 \*\*：n=7

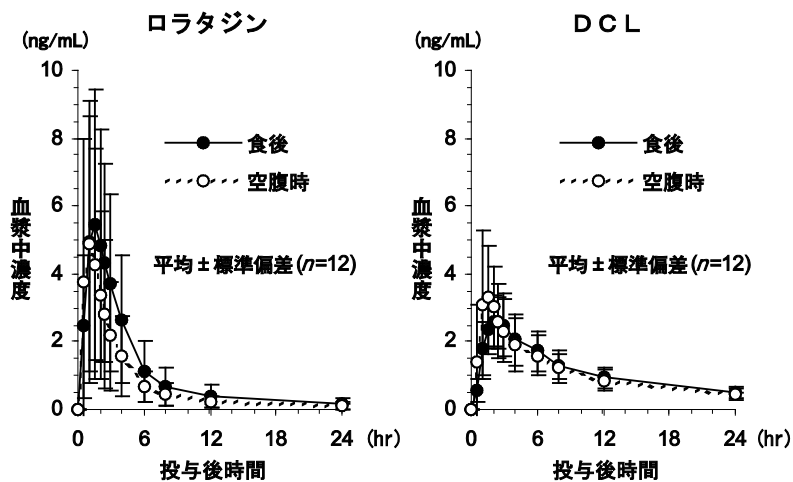
(測定法：GLC、平均±標準偏差、n=12)

\*\*\*：対応のある t 検定(N.S.；有意差なし)

<シロップ 10mg>

健康成人男性 12 例にシロップ 10mg（本邦未発売）を食後又は空腹時に単回経口投与したときのロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。DCL の全身曝露に及ぼす食事の影響は認められなかった<sup>36)</sup>\*。なお、シロップについては別途、錠及びドライシロップとの生物学的同等性を確認している<sup>34)</sup>。

\*：成人又は小児を対象とした二重盲検比較試験はすべて食後投与の条件で実施されたため、用法・用量では食後投与を規定した。



図VII-7 シロップ 10mg の空腹時及び食後投与の血漿中濃度推移

表VII-7 シロップ 10mg 投与時の薬物動態パラメータ（健康成人、単回経口投与）

測定対象	投与方法	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	食後	5.69±4.06	1.63±0.608	34.5±30.6	31.1±19.7
	空腹時	5.63±4.07	1.00±0.369	23.2±19.5	23.5±20.6
活性代謝物 DCL	食後	2.83±0.803	2.33±0.537	42.3±13.3	19.9±2.69
	空腹時	3.66±1.91	1.50±0.477	40.6±16.1	18.5±2.88

(平均±標準偏差、n=12)

## 2) 併用薬の影響 (外国人データ)

健康成人男性 (外国人) にロラタジン錠 10mg 及びエリスロマイシン (CYP3A4 の阻害剤) 又はシメチジン (CYP3A4 及び CYP2D6 の阻害剤) を空腹時に 10 日間経口投与したときの血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度の変化率は下表に示すとおりであったが、QTc 間隔を含め心電図への影響は認められなかった<sup>20, 21)</sup>。健康成人男性 (外国人) にロラタジン錠 10mg 及びケトコナゾール (国内では外用剤のみ発売) を空腹時に 10 日間経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び活性代謝物 (DCL) 濃度の変化率は下表に示すとおりであったが、QTc 間隔を含め心電図への影響は認められなかった<sup>21)</sup>。

表 VII-8 併用投与時の  $C_{max}$ 、AUC の変化 (単独投与時との比較、外国人)

併用薬	n	ロラタジン		活性代謝物 (DCL)	
		$C_{max}$	AUC	$C_{max}$	AUC
エリスロマイシン (500mg 1 日 3 回)	22	+53%	+40%	+61%	+46%
シメチジン (300mg 1 日 4 回)	24	+121%	+103%	+6%	+6%
ケトコナゾール (200mg 1 日 2 回)	24	+223%	+307%	+67%	+73%

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

本剤をヒトに単回経口投与した際の血漿中ロラタジン及び DCL 濃度推移はいずれも 2-コンパートメントモデル (ラグタイムのある 1 次吸収モデル) によって記述する。

### (2) 吸収速度定数

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後又は空腹時に単回経口投与 (2 元配置クロスオーバー法) したとき、血漿中ロラタジン濃度 (GLC) について 2-コンパートメントモデルに当てはめて算出した吸収速度定数は、食後及び空腹時投与でそれぞれ  $4.18 \pm 6.51$  及び  $3.62 \pm 3.06 \text{ hr}^{-1}$ 、吸収相の半減期は  $0.441 \pm 0.282$  及び  $0.330 \pm 0.211$  時間であった<sup>33)</sup>。

### (3) 消失速度定数

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び DCL 濃度 (GLC) について算出した消失相の速度定数は  $0.0605 \pm 0.0290 \text{ hr}^{-1}$ 、 $t_{1/2}$  は  $14.3 \pm 7.77$  時間であった。同時に測定した血漿中 DCL 濃度 (GLC) について算出した消失相の速度定数は  $0.0502 \pm 0.0114 \text{ hr}^{-1}$ 、 $t_{1/2}$  は  $14.5 \pm 3.31$  時間であった<sup>33)</sup>。

### (4) クリアランス

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び DCL 濃度 (いずれも GLC) について算出した見かけの全身クリアランスはそれぞれ  $401 \pm 275$  及び  $249 \pm 59.1 \text{ L/hr}$  であった<sup>33)</sup>。

## (5) 分布容積

健康成人男性 12 例に錠 10mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中ロラタジン及び DCL 濃度（いずれも GLC）について算出した定常状態における見かけの分布容積はそれぞれ  $4810 \pm 6354$  及び  $4425 \pm 1068L$  であった<sup>33)</sup>。

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

コンピュータプログラム NONMEM による混合効果モデルによる解析手法を選択し、ロラタジン及び DCL の血漿中濃度-時間データを 2-コンパートメントモデルを想定したスキームに当てはめた。

### (2) パラメータ変動要因

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た製造販売後臨床薬理試験で得られた総計 261 例（633 ポイント）の血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、低年齢層の小児患者（年齢：3～6 歳、53 例）にドライシロップ 5mg を 1 日 1 回反復投与したときのロラタジン及び活性代謝物（DCL）による全身曝露は、高年齢層の小児患者（年齢：7～15 歳、104 例）及び成人患者（年齢：17～62 歳、104 例）にそれぞれ錠 10mg を 1 日 1 回反復投与したときと類似していた。小児患者では、活性代謝物（DCL）の見かけのクリアランス及び分布容積について体のサイズ（体表面積）による影響が認められたが、年齢、性、AST (GOT)、ALT (GPT) 及びクレアチニンクリアランスによる影響はいずれの年齢層とも認められなかった。

## 4. 吸収

吸収部位：小腸

クラリチン®錠：食後投与では胃内容排出速度の遅延に起因すると考えられる吸収のラグタイムが認められるが、吸収速度は速く（吸収速度定数： $4.18\text{hr}^{-1}$ ）、空腹時投与と比較して食後投与では約 2 倍の AUC の上昇が認められている<sup>33)</sup>。

クラリチン®レディタブ®錠：レディタブ®錠の水なし服用時及びクラリチン®錠の水での服用時の血漿中濃度を比較した結果、クラリチン®レディタブ®錠においても口腔粘膜からの吸収はほとんどなく、クラリチン®錠と同様に小腸から吸収されると考えられた。

[参考]

ラットに<sup>3</sup>H-ロラタジンを経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与放射能の 12.4% が胆汁中に排泄され、胆汁中放射能の再吸収（約 26%）及び胆汁中への再排泄（約 14%）が認められたことから腸肝循環が示唆された<sup>37)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参考]

雄ラットに<sup>14</sup>C-ロラタジンの8mg/kgを単回経口投与したとき、脳における放射能濃度は血漿より低い値(0.8倍)であったことから、ロラタジン若しくはその代謝物については脳内移行性が低いことが示唆された<sup>38)</sup>。また、ロラタジンは血液－脳関門に存在する排出輸送系のP糖蛋白質によって細胞外へ排出される性質(基質としての性質)を有する<sup>39)</sup>ことから、血管内皮細胞内へ移行したロラタジンは脳内へ移行する前に血液－脳関門外(循環血液中)へ排出されると考えられるため、結果的に脳への移行性が低くなっていると考えられる。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

[参考]

妊娠20日目のラットに<sup>14</sup>C-ロラタジンの8mg/kgを単回経口投与したとき、胎児組織中放射能濃度は、肺で最も高く、次いで肝臓、腎臓及び消化管で高値を示した。脳を除く各組織内の放射能濃度は、いずれの測定時点においても、対応する母体の組織内濃度よりはるかに低かった。胎児における脳内放射能は、胎児の血漿中放射能と比較して高濃度であったが、これについては、胎児における血液－脳関門の発達が不完全であるためと推察された<sup>40)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

授乳婦6例(外国人)にロラタジンカプセル40mg\*(非売品)を空腹時に単回経口投与したとき、投与後48時間までの累積乳汁中排泄量は、ロラタジン(RIA)及びDCL(HPLC)についてそれぞれ $4.2 \pm 1.7 \mu\text{g}$ (投与量の0.01%)及び $6.0 \pm 3.3 \mu\text{g}$ (ロラタジン換算で投与量の0.02%)であり、ロラタジンとDCLを合わせた乳汁中総移行率は、投与量の0.03%であった。AUC<sub>母乳</sub>/AUC<sub>血漿</sub>比は、ロラタジンが1.2、DCLが0.8であった<sup>41)</sup>。(参考:外国人データ)

\*: 40mgは承認外用量(19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考]

雄ラット( $n=3$ )に<sup>14</sup>C-ロラタジンの8mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したときの組織中放射能は、大部分の組織で血漿より高く、特に脳下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、涙腺、肺に高濃度の分布が認められた。また、脳内濃度は血漿より低かった。組織中放射能の生物学的半減期は、いずれの組織とも血漿より長かった。甲状腺では14日間反復投与でも定常状態に到達せず、蓄積性が示唆された<sup>42)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

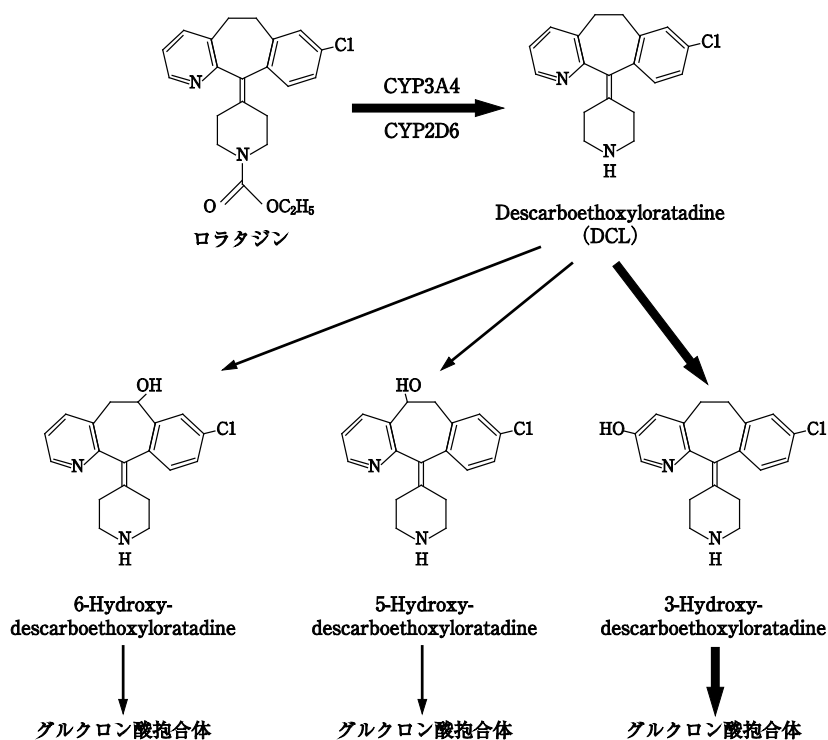
ヒト血漿に添加したときの血漿蛋白結合率は、ロラタジン96.8~97.9%、DCL73.3~75.6%であった(測定法:平衡透析法)(*in vitro*)<sup>43)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：小腸又は肝臓

代謝経路：消化管から吸収されたロラタジン（未変化体）は、小腸又は肝臓において速やかに活性代謝物 DCL へと代謝された後、引き続き3位、5位又は6位水酸化体に代謝され、ヒトにおいてグルクロン酸抱合体として存在することが確認されている（図VII-8 参照）。



図VII-8 ロラタジンの代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種、寄与率

<sup>3</sup>H-ロラタジンをヒト肝マイクロソームとインキュベートすることにより、その代謝に関与するCYP分子種について検討した結果、ロラタジンからDCLへの代謝には主にCYP3A4が関与することが確認された (*in vitro*)。また、エリスロマイシンのようなCYP3A4阻害剤の存在下では、同様の反応がCYP2D6によって触媒されることが確認された<sup>44)</sup>。なお、DCLから下位代謝物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いない。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトにおける初回通過効果を直接検討したデータはないが、健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-ロラタジン水溶液 40mg\*を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に対するロラタジン（未変化体）の割合がC<sub>max</sub>比で約5%、AUC比で約1%と低い値であったことから、大きな初回通過効果を受けることが示唆された<sup>45)</sup>。

(参考：外国人データ)

\*：40mgは承認外用量（19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ロラタジンをラット、サル及びヒトに経口投与したときにみられる代謝物として、DCL等6種の代謝物が確認されている。ロラタジン及びDCL以外は、ヒト血漿中でほとんどがグルクロン酸抱合体として存在し活性を無視しうる。DCLの効力は、ロラタジンよりも抗ヒスタミン作用で7.9倍、ヒスタミン遊離抑制作用で4.0倍強かった (*in vitro*)<sup>24,30)</sup> ことから、ヒトに経口投与したときの主たる薬効に寄与しているのはDCLである。

### 7. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

ヒトにおける主排泄経路は腎排泄及び胆汁中排泄を介する尿及び糞中排泄である<sup>45)</sup>。

(参考：外国人データ)

#### (2) 排泄率

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-ロラタジン水溶液40mg\*を空腹時に単回経口投与したとき、投与10日後までの累積排泄率は、尿中に40.0%、糞中に41.2%排泄され、排泄率の合計は81.2%であった。尿中にロラタジン(未変化体)は検出されず、活性代謝物DCLは尿中放射能の2%未満であった<sup>45)</sup>。(参考：外国人データ)

\*：40mgは承認外用量(19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 8. トランスポーターに関する情報

本剤の活性代謝物DCLはp-糖蛋白により輸送されるため脳組織への移行が抑制されているとの動物実験の報告がある<sup>46)</sup>。またロラタジン及び活性代謝物DCLはp-糖蛋白の活性を臨床濃度では阻害しないことを示す*in vitro*実験の報告がある<sup>39)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

#### 血液透析<sup>47)</sup>

重症の腎障害患者6例(Ccr:<5mL/min)にロラタジンカプセル40mg\*(非売品)を空腹時に単回経口投与後4~8時間(計4時間)に血液透析を行ったとき、血液透析を行わない場合と比較して、血漿中ロラタジン及びDCL濃度に変動は認められなかった。また、透析液中にロラタジンは検出されず、DCLについてはごく低濃度(<1ng/mL)が検出されたことから、血漿中ロラタジン及びDCL濃度はいずれも本質的には人工透析による影響を受けないと考えられた。

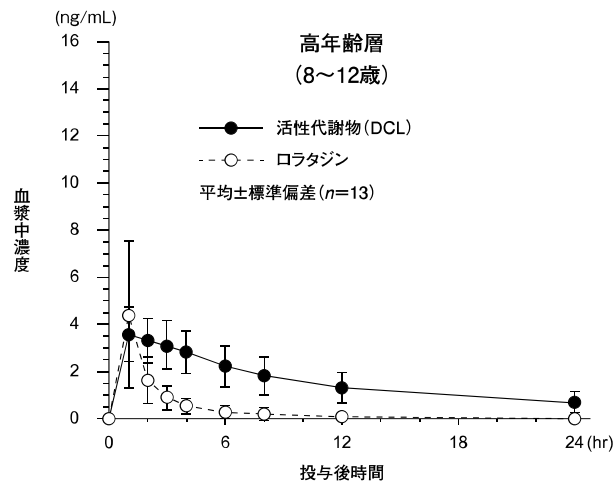
(参考：外国人データ)

\*：40mgは承認外用量(19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 小児（外国人データ）

高年齢層（外国人 13 例、8～12 歳）の健康小児にそれぞれロラタジンシロップ（本邦未発売）10mg を食後に単回経口投与したときのロラタジン及び DCL の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。（外国人データ）<sup>48)</sup>



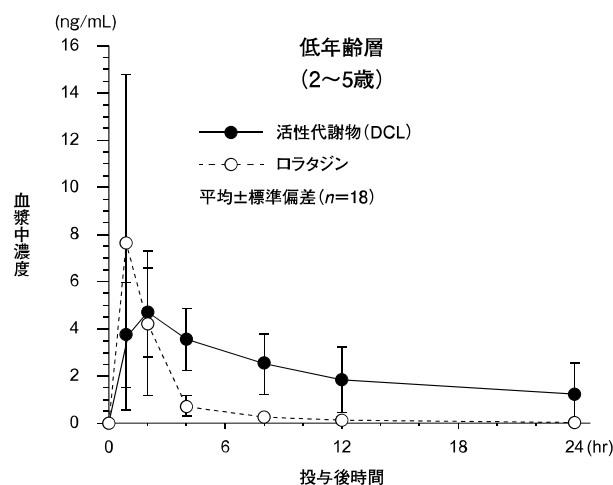
図Ⅶ-9 (1) 小児(高年齢層)における血漿中濃度推移

表Ⅶ-9 (1) 小児(高年齢層)における薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
高年齢層 (n=13) 年齢：8～12 歳 投与量：10mg	ロラタジン	4.38 ± 3.13	1.00 ± 0.00	8.98 ± 6.21	—
	DCL	3.79 ± 0.98	1.69 ± 0.95	51.67 ± 25.25	13.8 ± 3.1

(平均 ± 標準偏差)

低年齢層（外国人 18 例、2～5 歳）の健康小児にそれぞれロラタジンシロップ（本邦未発売）5mg を食後に単回経口投与したときのロラタジン及び DCL の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。（外国人データ）<sup>49)</sup>



図Ⅶ-9 (2) 小児(低年齢層)における血漿中濃度推移

表Ⅶ-9 (2) 小児(低年齢層)における薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
低年齢層 (n=18) 年齢：2～5歳 投与量：5mg	ロラタジン	7.78±7.03	1.17±0.383	16.7±13.3	—
	DCL	5.09±1.85	2.33±1.75	87.3±76.9	14.4±2.88 (n=12)

(平均±標準偏差)

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た国内製造販売後臨床薬理試験において、小児患者(7～15歳)104例、及び成人患者(16～64歳\*)104例にそれぞれロラタジン錠10mgを1日1回反復投与したときのロラタジン及びDCLによる全身曝露は、互いに類似していた<sup>50)</sup>。また、低年齢層の小児患者(3～6歳)53例にシロップ5mgを1日1回反復投与したときのロラタジン及びDCLによる全身曝露は、高年齢層の小児患者(7～15歳)104例及び成人患者(16～64歳\*)104例にそれぞれロラタジン錠10mgを1日1回反復投与したときと類似していた<sup>50)</sup>。

\*：実際に試験に登録された患者の年齢は17～62歳であった。

### (2) 高齢者(外国人データ)

高齢者12例(66～78歳)にロラタジンカプセル40mg\*(非売品)を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ロラタジン濃度は、非高齢者24例(21～39歳)と比較してC<sub>max</sub>で1.6～1.9倍、AUCで1.5～2.0倍、それぞれ高値を示した。同時に測定した血漿中DCL濃度は、非高齢者と比較してC<sub>max</sub>で約1.7倍高値を示したが、AUCについて明らかな差は認められなかった。高齢者でのロラタジン及び活性代謝物(DCL)のt<sub>1/2</sub>はそれぞれ平均18.2時間及び17.4時間であった<sup>51)</sup>。

\*：40mgは承認外用量(19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表Ⅶ-10(1) 高齢者の薬物動態パラメータ<sup>51)</sup> (40mgカプセル経口投与)

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	50.5±24.6	1.5±0.1	147±75	18.2±9.9
DCL	28.0±8.2	2.9±1.8	359±145	17.4±8.2*

\*：n=10

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均±標準偏差、n=12)

表Ⅶ-10(2) 非高齢者の薬物動態パラメータ<sup>52)</sup> 表Ⅶ-10(3) 非高齢者の薬物動態パラメータ<sup>53)</sup>

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	26.1	1.3	72.4	7.8
DCL	16.0	2.0	288.7	24.0

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均、n=12)

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ロラタジン	31.9	1.3	98.8
DCL	16.6	2.2	322.4

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均、n=12)

### (3) 肝障害患者(外国人データ)

アルコール性肝障害患者7例(34～66歳)にロラタジンカプセル40mg\*(非売品)を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中ロラタジン濃度は健康成人男性24例と比較してC<sub>max</sub>で1.4～1.7倍、AUCで2.8～3.8倍、それぞれ高値を示した。これらのパラメータの増大は、肝障害の重症例(肝硬変を伴った患者)で顕著であり、肝障害の軽度な症例では認められなかった。同時に測定した血漿中DCL濃度は、C<sub>max</sub>、AUCともに健康成人男性と明らかな差は認められなかった。また、肝障害患者におけるロラタジン及びDCLのt<sub>1/2</sub>はそれぞれ平均24.1時間及び37.1時間であり、健康成人の2～3倍に延長しており、肝障害患者では肝における代謝能が低下していると考えられる<sup>54)</sup>。

\*：40mgは承認外用量(19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表VII-11(1) 肝障害患者の薬物動態パラメータ<sup>54)</sup> (40mg カプセル経口投与)

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	43.8±34.7	1.0±0.4	276±243	24.1±25.4
DCL	18.3±13.1	2.0±0.9	302±177	37.1±16.7

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均±標準偏差、n=7)

表VII-11(2) 健康成人の薬物動態パラメータ<sup>52)</sup> 表VII-11(3) 健康成人の薬物動態パラメータ<sup>53)</sup>

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロラタジン	26.1	1.3	72.4	7.8
DCL	16.0	2.0	288.7	24.0

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ロラタジン	31.9	1.3	98.8
DCL	16.6	2.2	322.4

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均、n=12) (測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均、n=12)

#### (4) 腎障害患者 (外国人データ)<sup>47)</sup>

中等症 (クレアチニンクリアランス [以下、C<sub>cr</sub> と略す] : 5~29mL/min) 又は重症 (C<sub>cr</sub> : <5mL/min) の腎障害患者各6例 (22~63歳) にロラタジンカプセル40mg\* (非売品) を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中ロラタジン濃度は健康成人男性6例 (C<sub>cr</sub> : >80mL/min) と比較して、中等症及び重症患者いずれにおいても、C<sub>max</sub>及びAUCに1.5~1.7倍の上昇が認められたが、有意な差ではなかった (p>0.10)。同時に測定した血漿中DCL濃度は健康成人と比較して、中等症及び重症患者いずれにおいても、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>に2倍程度の上昇が認められたが、有意な差ではなかった (p>0.10)。腎障害患者におけるロラタジン及びDCLのt<sub>1/2</sub>はそれぞれ平均8時間及び20時間であり、いずれも健康成人と明らかな差は認められなかった。

\* : 40mg は承認外用量 (19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表VII-12 腎障害患者の薬物動態パラメータ (40mg カプセル経口投与)

被験者 (C <sub>cr</sub> : mL/min)	測定対象	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
重症腎障害患者 (<5)	ロラタジン	6	42.2±28.2	1.1±0.5	111±65	8.6±1.6
	DCL	5	26.3±10.2	2.4±2.1	325±115*	14.9±2.8*
中等症腎障害患者 (5~29)	ロラタジン	6	35.8±20.9	1.5±0.6	113±99	7.6±6.9
	DCL	5	32.2±14.1	2.6±2.1	470±95	23.9±9.9
健康成人 (>80)	ロラタジン	6	24.3±14.0	1.0±0.0	65±42	8.7±5.9
	DCL	6	14.8±3.0	2.8±3.5	212±38**	18.2±4.2**

\* : n = 4 \*\* : n = 5

(測定法：RIA(ロラタジン)、HPLC(DCL)、平均±標準偏差)

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

添付文書に記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症に対するヒスタミン<sub>H1</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

クラリチン<sup>®</sup>製剤の成分に対して過敏症の既往がある場合、ショック、アナフィラキシー等を起こす危険性があることから記載した。

なお、各々のクラリチン<sup>®</sup>製剤には、有効成分ロラタジン以外に以下の添加物が含有されている。

（クラリチン<sup>®</sup>錠） 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム

（クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠） 無水クエン酸、ゼラチン、D-マンニトール、香料

（クラリチン<sup>®</sup>ドライシロップ） 白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

該当しない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

〈アレルギー性鼻炎〉

8.2 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

（解説）

8.1 クラリチン<sup>®</sup>製剤は、長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないよう、記載した。

8.2 「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2020年版（改訂第9版）」によると、「第2世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法では、症状が少しでも出た場合、花粉飛散前でもすぐに内服すべきである。しかし、症状がない場合、花粉飛散開始時（花粉飛散予測日）から初期療法を開始すれば、症状発現は抑制できる。」と記載されている<sup>55)</sup>。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかんの既往のある患者

十分な問診を行うこと。発作があらわれたとの報告がある。[11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 国内におけるクラリチン®錠の承認時までの臨床試験において、1例にロラタジン 20mg\* (承認用量の2倍量)を投与後、てんかん発作とそれに伴う血圧低下、臨床検査値の異常が認められた(カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム投与により外来診療にて回復)<sup>29)</sup>。試験後当該被験者にてんかん発作の既往があることが判明したが、ロラタジン投与により誘発された可能性を否定できなかったこと、また、国外において市販後に同様の報告があったことを配慮し、記載した。

国内における小児に対する臨床試験においては、てんかんの報告はない。

\* : 20mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

ロラタジン及び活性代謝物 descarboethoxyloratadine (DCL) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。  
[16.6.1 参照]

(解説)

外国での臨床試験では、腎障害患者 (Ccr : <29mL/min) にロラタジンカプセル 40mg\* を経口投与したときの血漿中濃度の  $C_{max}$  及び AUC は、健康成人との比較において、ロラタジンでは 1.5~1.7 倍、活性代謝物 DCL では約 2 倍に上昇した。

また、腎障害患者におけるロラタジン及び DCL の  $t_{1/2}$  はそれぞれ平均 8 時間及び 20 時間であり、いずれも健康成人と明らかな差は認められなかった<sup>47)</sup>。

\* : 40mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤の代謝は消化管から吸収された後、肝臓で活性代謝物である DCL 等に代謝され、更にその水酸化物、グルクロン酸抱合体へと代謝される。このため肝機能障害患者では代謝が遅延し、健康成人と比較し血中濃度が上昇することがある。

外国での臨床試験で、肝障害患者にロラタジンカプセル 40mg\* を経口投与したとき、健康成人と比較しロラタジンの  $C_{max}$  が 1.4~1.7 倍、AUC が 2.8~3.8 倍に上昇したとの報告がある。また、このときのロラタジン及び DCL の  $t_{1/2}$  は健康成人の 2~3 倍に延長した<sup>54)</sup>。

\* : 40mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ラットで胎児への移行が報告されている。

#### (解 説)

ラット及びウサギにおける妊娠前・妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産期・授乳期投与試験において催奇形性は認められていないが<sup>56~58)</sup>、妊娠ラットにおける胎盤・胎児移行性を検討したところ、胎児への移行が認められた<sup>40)</sup>。ヒトの胎児に対する本剤の安全性は確立していない。これらから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている。[16.5 参照]

#### (解 説)

外国での臨床試験で、授乳婦にロラタジンカプセル40mg\*を経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物DCLが母乳中で検出された。投与後48時間までの母乳中移行率は投与量の0.03%であった。また、AUC<sub>母乳</sub>/AUC<sub>血漿</sub>比は、ロラタジン及びDCLについてそれぞれ1.2及び0.8であった<sup>41)</sup>。以上のことから、授乳婦に対しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することが望ましい。

\* : 40mg は承認外用量 (19 頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

## (7) 小児等

クラリチン<sup>®</sup>錠 10mg、クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg

### 9.7 小児等

- 9.7.1 3歳以上7歳未満の小児に対しては、ロラタジンドライシロップ1%を投与すること。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (解 説)

- 9.7.1 3歳以上7歳未満の小児に対しては、ロラタジンドライシロップ1%を投与することを記載した。
- 9.7.2 国内臨床試験では、3歳未満の幼児等（低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児）を対象とした試験は実施されていない。したがって、3歳未満の幼児等に対する使用経験がなく、3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していないことから記載した。

クラリチン<sup>®</sup>ドライシロップ1%

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (解 説)

国内臨床試験では、3歳未満の幼児等（低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児）を対象とした試験は実施されていない。したがって、3歳未満の幼児等に対する使用経験がなく、3歳未満の幼児等に対する安全性は確立していないことから記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。一般に生理機能（肝、腎等）が低下している。[16.6.4 参照]

#### (解説)

高齢者では肝・腎等の臓器機能が加齢により低下していることがあること、また、様々な慢性疾患に罹患していることが多いことから、これらを要因として薬物動態の遅延が起きることがある。

外国での臨床試験で、高齢者（12例、66～78歳）<sup>51)</sup> にロラタジンカプセル40mg\*を経口投与したときの血漿中濃度は、非高齢の成人男性（外国人24例、21～39歳）<sup>41,53)</sup> との比較において、ロラタジン（RIA）では、 $C_{max}$ が1.6～1.9倍、AUCが1.5～2.0倍に上昇した。DCL（HPLC）では $C_{max}$ が約1.7倍であったが、AUCに明らかな差はみられなかった。以上のことから、高齢の患者では注意が必要であると考えられる。

\*：40mgは承認外用量（19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

[参 考] 小澤利男：耳鼻咽喉科・頭頸部外科，1998，70（補5），147

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

ロラタジンからDCLへの代謝にはCYP3A4及びCYP2D6の関与が確認されている。[16.4 参照]

下記「(2) 併用注意とその理由」の項参照

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン、シメチジン [16.7 参照]	ロラタジン及びDCLの血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンからDCLへの代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[DCLの血漿中濃度が上昇する機序は不明]

#### (解説)

<sup>3</sup>H-ロラタジンをヒト肝ミクロソームとインキュベートすることにより、その代謝に関与するCYP分子種について検討した結果、ロラタジンから活性代謝物DCLへの代謝には主にCYP3A4が関与することが確認された。また、エリスロマイシンのようなCYP3A4阻害作用を有する薬剤の存在下では、CYP2D6が関与することが確認された<sup>20)</sup>。

健康成人男性（外国人）において、ロラタジン錠（10mg、1日1回）とエリスロマイシン（500mg、1日3回；CYP3A4の阻害剤）を10日間併用投与したとき、ロラタジン及びDCLの血漿中濃度に上昇が認められた<sup>20)</sup>。

また、シメチジン（300mg、1日4回；CYP3A4及びCYP2D6の阻害剤）を10日間併用投与したとき、ロラタジンの血漿中濃度に上昇が認められた<sup>21)</sup>。

表Ⅷ-1 ロラタジンの薬物動態パラメータ（エリスロマイシン 500mg 1日3回併用時）

	ロラタジン			DCL		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
単独	3.63	2.20	20.2	3.82	2.70	48.2
併用	5.98	1.50	30.1	6.16	2.30	72.2

(測定法：RIA（ロラタジン）、HPLC（DCL）、平均、n=22)

表Ⅷ-2 ロラタジンの薬物動態パラメータ（シメチジン 300mg 1日4回併用時）

	ロラタジン			DCL		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
単独	4.73	1.56	24.1	5.25	3.00	83.0
併用	8.14	1.63	40.9	5.55	3.31	88.2

(測定法：RIA（ロラタジン）、HPLC（DCL）、平均、n=24)

[参考]

健康成人男性23例にクラリチン®錠10mg 1日1回及びケトコナゾール<sup>注)</sup> 1回200mg 1日2回を空腹時に10日間併用経口投与したとき、血漿中ロラタジン濃度のC<sub>max</sub>及びAUCはクラリチン®単独投与時に比べてそれぞれ223%及び307%上昇し、また、血漿中DCL濃度のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ67%及び73%上昇した<sup>21)</sup>。

(参考：外国人データ)

注) 国内では外用剤のみ発売

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.2 てんかん（頻度不明）

[9.1.1参照]

###### 11.1.3 痙攣（頻度不明）

###### 11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、A1-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

#### (解説)

11.1.1 米国の添付文書に市販後調査で稀に報告されている副作用としてアナフィラキシーが記載されており、外国の市販後調査でショックが発現したことが報告されていたため、クラリチン<sup>®</sup>錠発売時からショックを記載して注意喚起してきた。

その後、国内及び海外の市販後に、「血管浮腫」の症例が集積されたことから、重大な副作用の「ショック」の項にアナフィラキシー反応の経過中に発現する事象として「血管浮腫」を2014年11月に追記するとともに、「ショック」を「ショック、アナフィラキシー」に記載整備した。

11.1.2 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項を参照

11.1.3 国内及び海外の市販後において収集された重篤な痙攣症例を評価検討した結果、注意喚起が必要と判断されたため、2014年7月に追記した。

11.1.4 肝機能異常については、クラリチン<sup>®</sup>錠発売時から「その他の副作用」の項に、「AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン値上昇、A1-P上昇、 $\gamma$ -GTP上昇」を記載して注意を喚起してきたが、市販後において収集された重篤な肝機能障害症例を評価検討した結果、より一層の注意喚起が必要と判断されたため、2014年4月に追記した。

## (2) その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	めまい、頭痛		
呼吸器		鼻の乾燥感、咽頭痛		
消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐、下痢、便秘、口内炎	口唇乾燥	胃炎
過敏症		発疹	じん麻疹	発赤、紅斑、そう痒
皮膚				脱毛
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、ビリルビン値上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇		
腎臓		BUN 上昇、タンパク尿		尿閉
循環器		動悸	頻脈	
血液		好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多		
その他		尿糖、眼球乾燥、耳鳴、ほてり	味覚障害、月経不順、胸部不快感	不正子宮出血、胸痛、難聴、浮腫（顔面・四肢）

■ 項目的別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-3 副作用の発現状況

臨床試験・製造販売後調査等の副作用の発現状況

	総計		承認時				製造販売後			
			成人治験		小児治験		成人調査及び臨床試験*		小児調査及び臨床試験**	
調査症例数	9,934		1,653		197		7,153		931	
副作用等の発現症例数	305		173		10		114		8	
副作用等の発現件数	375		226		14		126		9	
副作用等の発現症例率	3.07%		10.47%		5.08%		1.59%		0.86%	
副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)										
<b>精神神経系</b>										
眠気	167	1.68%	105	6.35%	7	3.55%	54	0.75%	1	0.11%
倦怠感	27	0.27%	23	1.39%	0	-	4	0.06%	0	-
めまい	10	0.10%	7	0.42%	0	-	3	0.04%	0	-
頭痛	10	0.10%	7	0.42%	0	-	3	0.04%	0	-
注意力障害	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
不随意運動	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
小児期の神経症性障害	1	0.01%	0	-	0	-	0	-	1	0.11%
<b>呼吸器</b>										
咽頭痛	4	0.04%	2	0.12%	0	-	2	0.03%	0	-
鼻の乾燥感	3	0.03%	2	0.12%	1	0.51%	0	-	0	-
副鼻腔炎	3	0.03%	0	-	0	-	3	0.04%	0	-
くしゃみ	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
咽頭乾燥感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
咽頭不快感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
咽頭閉塞感	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
咳嗽	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
喀痰増加	1	0.01%	0	-	1	0.51%	0	-	0	-
喀痰喀出困難	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
嗄声	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
扁桃炎	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
鼻炎	1	0.01%	0	-	0	-	0	-	1	0.11%
喘息	1	0.01%	0	-	0	-	0	-	1	0.11%
<b>消化器</b>										
腹痛	25	0.25%	15	0.91%	2	1.02%	8	0.11%	0	-
口渇	21	0.21%	15	0.91%	0	-	6	0.08%	0	-
嘔気・嘔吐	10	0.10%	8	0.48%	0	-	2	0.03%	0	-
便秘	7	0.07%	2	0.12%	0	-	5	0.07%	0	-
下痢	6	0.06%	3	0.18%	1	0.51%	2	0.03%	0	-
口内炎	2	0.02%	1	0.06%	1	0.51%	0	-	0	-
口唇乾燥	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
おくび	1	0.01%	0	-	1	0.51%	0	-	0	-
よだれ	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
胃腸症状	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
胸やけ	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
口臭	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
歯肉腫脹	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
食欲不振	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
食欲亢進	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
舌の違和感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
舌炎	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
腹部膨満感	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
ウイルス性腸炎	1	0.01%	0	-	0	-	0	-	1	0.11%
<b>過敏症</b>										
発疹	12	0.12%	6	0.36%	0	-	4	0.06%	2	0.21%

蕁麻疹	2	0.02%	1	0.06%	0	-	0	-	1	0.11%
紅斑	3	0.03%	0	-	0	-	3	0.04%	0	-
そう痒	2	0.02%	0	-	0	-	2	0.03%	0	-
<b>皮膚</b>										
ざ瘡	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
白癬	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
皮膚刺激感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
<b>腎臓</b>										
排尿困難	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
<b>循環器</b>										
動悸	5	0.05%	2	0.12%	0	-	3	0.04%	0	-
頻脈	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
<b>その他</b>										
眼球乾燥	2	0.02%	2	0.12%	0	-	0	-	0	-
耳鳴	3	0.03%	2	0.12%	0	-	1	0.01%	0	-
難聴	2	0.02%	0	-	0	-	2	0.03%	0	-
ほてり	2	0.02%	2	0.12%	0	-	0	-	0	-
胸部不快感	2	0.02%	1	0.06%	0	-	1	0.01%	0	-
月経不順	2	0.02%	1	0.06%	0	-	1	0.01%	0	-
浮腫（顔面・四肢）	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
味覚障害	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
眼の異常感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
筋骨格硬直	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
結膜炎	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
結膜充血	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
四肢痛	1	0.01%	1	0.06%	0	-	0	-	0	-
耳の違和感	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
乳房腫脹	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-
急性中耳炎	1	0.01%	0	-	0	-	0	-	1	0.11%
回転性めまい	1	0.01%	0	-	0	-	1	0.01%	0	-

\*：製造販売後臨床試験における成人症例及び成人適応再審査のための調査（使用成績調査・その他の特別調査1及び2）の安全性解析対象例

\*\*：製造販売後臨床試験における小児症例（15歳以下）及び小児適応再審査のための調査調査（特定使用成績調査）の安全性解析対象例

表Ⅷ-4 臨床検査値の異常変動

	総計		承認時				製造販売後			
			成人治験		小児治験		製販後臨床試験 (成人)		製販後臨床試験 (小児)	
調査症例数	1,940		1,482		197		104		157	
副作用等の発現症例数	83		72		6		1		4	
副作用等の発現件数	120		103		9		3		5	
副作用等の発現症例率	4.28%		4.86%		3.05%		0.96%		2.55%	
副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)										
<b>肝臓</b>										
ALT (GPT) 上昇	17	0.88%	13	0.88%	2	1.02%	1	0.96%	1	0.64%
AST (GOT) 上昇	13	0.67%	10	0.67%	2	1.02%	1	0.96%	0	-
ビリルビン値上昇	8	0.41%	8	0.54%	0	-	0	-	0	-
γ-GTP 上昇	7	0.36%	5	0.34%	1	0.51%	1	0.96%	0	-
ALP 上昇	5	0.26%	5	0.34%	0	-	0	-	0	-
肝機能異常	2	0.10%	0	-	2	1.02%	0	-	0	-
AST (GOT) 低下	1	0.05%	1	0.07%	0	-	0	-	0	-
ウロビリニン尿	1	0.05%	1	0.07%	0	-	0	-	0	-
<b>腎臓</b>										
BUN 上昇	6	0.31%	5	0.34%	1	0.51%	0	-	0	-
蛋白尿	6	0.31%	5	0.34%	0	-	0	-	1	0.64%
<b>血液</b>										
好酸球増多	8	0.41%	8	0.54%	0	-	0	-	0	-
白血球減少	7	0.36%	6	0.40%	1	0.51%	0	-	0	-
好中球減少	5	0.26%	5	0.34%	0	-	0	-	0	-
単球増多	5	0.26%	5	0.34%	0	-	0	-	0	-
リンパ球減少	6	0.31%	5	0.34%	0	-	0	-	1	0.64%
白血球増多	6	0.31%	4	0.27%	0	-	0	-	2	1.27%
リンパ球増多	3	0.15%	3	0.20%	0	-	0	-	0	-
ヘマトクリット減少	2	0.10%	2	0.13%	0	-	0	-	0	-
ヘモグロビン減少	2	0.10%	2	0.13%	0	-	0	-	0	-
好塩基球増多	2	0.10%	2	0.13%	0	-	0	-	0	-
血小板減少	2	0.10%	2	0.13%	0	-	0	-	0	-
好中球増多	2	0.10%	2	0.13%	0	-	0	-	0	-
血小板増多	1	0.05%	1	0.07%	0	-	0	-	0	-
<b>その他</b>										
尿糖	3	0.15%	3	0.20%	0	-	0	-	0	-

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ-5 患者背景別副作用発現頻度 (クラリチン®錠 10mg 承認時)

背景因子	検討症例数	副作用発現例数	発現頻度 (%)	中止例数	中止率 (%)	
性別	男	773	67	8.7	9	1.2
	女	880	106	12.0	15	1.7
年齢 (歳)	40 未満	914	99	10.8	10	1.1
	40~64	583	58	9.9	12	2.1
	65 以上	156	16	10.3	2	1.3
入院・外来	入院	26	3	11.5	1	3.8
	外来	1,625	170	10.5	23	1.4
	入院・外来	2	0	0.0	0	0.0
合併症	なし	1,069	96	9.0	12	1.1
	あり	584	77	13.2	12	2.1

表Ⅷ-6 使用成績調査 背景因子別 副作用の発現状況

項 目		症例数	副作用発現			検 定
			例数	件数	発現率 (%)	
性別	男	2,287	19	19	(0.83%)	p < 0.001 $\chi^2$ test (連続性補正)
	女	3,523	70	80	(1.99%)	
年齢	≤15 歳	326	3	3	(0.92%)	p = 0.074 $\chi^2$ test
	15 < < 65 歳	4,435	77	85	(1.74%)	
	65 歳 ≤	1,049	9	11	(0.86%)	
	mean ± SD (n)	44.0 ± 19.2(5,810)				
	min ~ med ~ max	7 ~ 42.0 ~ 96				
クラリチン®の 使用理由	アレルギー性鼻炎	3,201	53	57	(1.66%)	
	蕁麻疹	578	13	15	(2.25%)	
	湿疹・皮膚炎	1,843	23	27	(1.25%)	
	皮膚そう痒症	120	0	0	(0.00%)	
	その他	64	0	0	(0.00%)	
	複数疾患使用例	4	0	0	(0.00%)	
合併症の有無	無	3,694	53	59	(1.43%)	p = 0.485 $\chi^2$ test (連続性補正)
	有	2,110	36	40	(1.71%)	
	不明	6	0	0	(0.00%)	
投与期間	0 < ≤ 2 週	1,197	48	55	(4.01%)	p < 0.001 $\chi^2$ test
	2 < ≤ 8 週	3,209	31	33	(0.97%)	
	8 週 <	1,399	10	11	(0.71%)	
	不明	5	0	0	(0.00%)	
	mean ± SD (n)	6.02 ± 6.46(5,805)				
	min ~ med ~ max	0.1 ~ 4.10 ~ 70.9				
一日投与量 (最大)	< 10mg	5	0	0	(0.00%)	p = 0.005 Wilcoxon rank-sum test
	10mg	5,779	87	97	(1.51%)	
	10mg <	21	2	2	(9.52%)	
	不明	5	0	0	(0.00%)	
併用薬剤の 有無	無	1,291	15	16	(1.16%)	p = 0.270 $\chi^2$ test (連続性補正)
	有	4,519	74	83	(1.64%)	
併用療法の 有無	無	5,301	81	88	(1.53%)	p = 1.000 $\chi^2$ test (連続性補正)
	有	509	8	11	(1.57%)	

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルギー皮膚反応を抑制するため、アレルギー皮膚反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。

(解説)

クラリチン®製剤服用中にはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用及びヒスタミン、ロイコトリエン等のケミカルメディエーターの遊離抑制作用により、アレルギー皮膚反応が抑制されるため、検査結果が誤って陰性となる可能性がある。アレルギー皮膚反応検査を実施する際には、3～5日前よりクラリチン®製剤投与を一時中断し、検査を実施すること。

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

海外において、過量投与（40mg から 180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。

#### 13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。[16.6.1 参照]

(解説)

13.2 クラリチン®製剤の過量投与に対する特別な治療方法はないため、通常行われている処置、胃洗浄、活性炭投与等により薬剤が吸収されるのを阻止すること。なお、本剤は血液透析では除去できない。

## 11. 適用上の注意

クラリチン®錠 10mg、クラリチン®レディタブ®錠 10mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

〈レディタブ錠 10mg〉

通常の錠剤に比べ柔らかいため自動分包機には適さない。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

〈錠 10mg〉

- 14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈レディタブ錠 10mg〉

- 14.2.2 以下の点について指導すること。

- (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
  - (2) 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。
  - (3) ブリスターシートからの取り出しは、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。
- 14.2.3 口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。
- 14.2.4 寝たままの状態では水なしで服用しないこと。

（解説）

- 14.2.1 PTP包装の薬剤に共通の注意で、PTPシートの誤飲対策として記載した。

- 14.2.2 (1) レディタブ®錠の包装は、ブリスターシートであるためその注意を記載した。PTP包装の薬剤に共通の注意についても記載した。

(2) レディタブ®錠は、凍結乾燥の錠剤であり、口腔内で速やかに崩壊することからも判るように吸湿性が高いため、服用直前にブリスターシートから取り出す必要がある。

(3) 製剤学的な特質上、フォイルシートを破って押し出す力や爪による引っ掻き等の衝撃に弱いいため、注意していただく目的で記載している。また、欠けや割れが生じた場合も効果に変わりはないため、全量服用していただくよう注意を記載した。

- 14.2.3 レディタブ®錠は、凍結乾燥の錠剤であり、口腔内で速やかに崩壊するという製剤学的特徴があるため、水なしで服用可能であることを記載した。

- 14.2.4 本剤を寝たままの状態の水なしで服用した場合、食道に付着して炎症を起こす可能性が考えられるため、注意していただく必要がある。

クラリチン®ドライシロップ 1%

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

用時調製して用いる製剤であるため、調製後は速やかに使用すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

### (2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

38 頁「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>59)</sup>

表 IX-1 一般薬理

試験項目	動物種	n	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状	マウス (ddY 系)	10	経口	3、10	3mg/kg 以上で自発運動増加、 触刺激過敏、10mg/kg で挙尾	
	ラット (SD 系)	10	経口	30、100、300	100mg/kg で触刺激過敏、100mg/kg 以上で自発運動減少、300mg/kg で眼 瞼下垂、疼痛刺激に対し鈍感	
中枢・ 体性神経系	痙攣誘発作用	マウス (ddY 系)	10	経口	30、100、300	作用なし (電撃痙攣)
	抗痙攣作用	マウス (ddY 系)	13	経口	30、100、300	抗痙攣作用なし。100mg/kg 以上で 死亡例数増加 (最大電撃痙攣)
	自発運動	マウス (ddY 系)	10	経口	30、100、300	作用なし
	鎮痛作用	マウス (ddY 系)	12	経口	30、100、300	作用なし
	体温	ウサギ (日本白色種)	5	経口	30、100、300	300mg/kg で体温低下
	自発脳波	ウサギ (日本白色種)	3~4	経口	30、100、300	睡眠覚醒周期:300mg/kg で安静時脳 波が増加、異常脳波は出現せず
	筋弛緩作用	マウス (ddY 系)	10~11	経口	30、100、300	作用なし
神経筋接合部 伝達抑制	ラット (SD 系)	5~6	<i>in vitro</i> , 1×10 <sup>-6</sup> 、 1×10 <sup>-5</sup> g/mL		作用なし	
呼吸・ 心臓血管系	呼吸、血圧、心拍数、 血流量、心電図	ウサギ (日本白色種)	1~3	胃内	100、300	作用なし
	摘出心臓	モルモット (Hartley 系)	3	<i>in vitro</i> , 2×10 <sup>-7</sup> 、2×10 <sup>-6</sup> 、 2×10 <sup>-5</sup> 、2×10 <sup>-4</sup> mg/heart		作用なし
消化器系	小腸炭末輸送能	マウス (ddY 系)	10	経口	30、100、300	作用なし
	胃液分泌	ラット (SD 系)	6	十二指腸内	30、100、300	300mg/kg で胃液量及び総酸度の減少
	胆汁分泌	ラット (SD 系)	6	十二指腸内	30、100、300	作用なし
	生体位胃腸管運動	ウサギ (日本白色種)	5	経口	30、100、300	10mg/kg 以上で胃運動を抑制 100mg/kg で腸管運動を抑制
腎機能	尿量、尿中電解質	ラット (SD 系)	6	経口	30、100、300	30 及び 300mg/kg で Na <sup>+</sup> 排泄量の増 加 30mg/kg 以上で Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の増加 300mg/kg で Cl <sup>-</sup> 排泄量の増加
	PSP 排泄	ラット (SD 系)	10	経口	30、100、300	100mg/kg 以上で PSP 排泄量増加
	血液凝固	ラット (SD 系)	6	経口	30、100、300	作用なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>60~62)</sup>

表Ⅹ-2 単回投与毒性試験

動物種	性	匹数/群	概略致死量	LD <sub>50</sub> 値	
			経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR系)	雄	5~15	2,000	1,601	>5,000
	雌	5~15	>2,000	1,458	>5,000
ラット (SD系)	雄	5~10	>2,000	5,134	>5,000
	雌	5~10	>2,000	2,908	>5,000
カニクイザル	雄/雌	各1	80~1,280 死亡例なし		

### (2) 反復投与毒性試験<sup>63~70)</sup>

表Ⅹ-3 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間 (月)	匹数/群	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット (SD系)	経口	3	20	0.2、0.5、1.0	1.0	8mg/kg 以上：肺泡沫状組織球増殖 32mg/kg 以上：小葉中心性肝細胞肥大・腎尿管上皮空胞化・精巣変性 128mg/kg：死亡例・体重増加抑制、 消化管拡張・諸臓器に泡沫状組織球 増殖・細胞質空胞化
			30~40	8、32、128		
	経口	6	30	4、16、72	<4	4mg/kg 以上：小葉中心性肝細胞肥大 16mg/kg 以上：体重増加抑制・肝細胞 空胞化 72mg/kg 群：諸臓器に泡沫状組織球 増殖・細胞質空胞化、リンパ系組織 萎縮、精巣萎縮・精子形態異常
	経口	12	18	0.2、0.5、1.0	1.0	2mg/kg 以上：精巣萎縮・精子低形成 8mg/kg 以上：小葉中心性肝細胞の肥 大・脂質症 32mg/kg：体重増加抑制・肺泡沫細胞
			40	2、8、32		
	カニクイザル	経口	3	8	8、24、72	24
経口		6	8	4、16、72	4	16mg/kg 以上：肝の顆粒状細胞質・ 細胞質に好酸性小滴 72mg/kg：散腫・心電図変化(QRS 間隔延長)・リンパ系組織の活性低下 /萎縮、肺胞内泡沫細胞充満
経口		17	10	4、12、40	4	12mg/kg 以上：下垂体細胞質空胞化 (各1例/群)

### (3) 遺伝毒性試験<sup>71~76)</sup>

ネズミチフス菌・大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞・チャイニーズハムスター卵巣培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、マウスを用いた肝細胞のDNA付加体形成の検討を実施した。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験の代謝活性化系非存在下で用量依存的な突然変異頻度の増加が認められたが、この増加はロラタジンの細胞毒性が強く認められる高濃度で認められたもので代謝活性化系存在下では認められなかった。その他の試験結果はすべて陰性であり、ロラタジンの遺伝毒性は認められなかった。

#### (4) がん原性試験<sup>77, 78)</sup>

マウスでは40mg/kg投与群で肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝細胞腫瘍の増加がみられた。また、ラットでは10及び25mg/kg投与群で肝細胞腺腫の増加あるいは肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝細胞腫瘍の増加がみられた。しかし、マウス及びラットともロラタジン投与群の各臓器に、対照群にみられない稀なタイプの腫瘍発生は認められず、悪性腫瘍の発生頻度が増加する傾向もみられなかった。また、ロラタジン投与群で腫瘍の発生が対照群に比べ早期化することはなかった。なお、ロラタジンに遺伝毒性はなく、げっ歯類でみられた上記の変化は、ロラタジンのフェノバルビタール型酵素誘導作用によるものであり、ヒトでの発がんの危険性はないと考えられた。

#### (5) 生殖発生毒性試験<sup>56~58, 79)</sup>

表Ⅸ-4 生殖・発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	匹数/群	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績
妊娠前 及び 妊娠初期	ラット (SD系)	経口	雌雄 各25	2、10、50	親動物：10 胎児：50	50mg/kg：親動物で体重増加抑制・摂餌量減少・交尾確認までの日数の延長、雄の交尾率・授精率の軽度減少 各群の胎児に異常なし
胎児器官 形成期	ラット (SD系)	経口	雌32 ~38	2、10、50	母動物・ 胎児：10 出生児：2	10mg/kg以上：F <sub>1</sub> 又はF <sub>2</sub> 出生児群で出生時体重減少又は生存率減少 50mg/kg：母動物で体重増加抑制・摂餌量減少・1例が分娩困難により死亡。胎児で体重減少・骨化遅延
	ウサギ (ニュージ ランドホ ワイト種)	経口	雌13 ~15	16、48、96	母動物・ 胎児：96	各群の母動物・胎児に異常なし
周産期及 び授乳期	ラット (SD系)	経口	雌24/25	2、8、32	母動物・ 出生児：8	32mg/kg：母動物で体重増加抑制・摂餌量減少・巣作り及び哺育行動の低下。 F <sub>1</sub> 出生児で生後0日死亡児数の増加・ 体重減少及び生後4日生存率の減少・一 般状態の変化、毛生の遅延、正向反射及 び聴覚機能発達の遅延

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性抗原性<sup>80, 81)</sup>

ロラタジンの抗原性については、モルモット、マウスを用いて能動全身性アナフィラキシー反応（ASA反応）、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA反応）及び間接赤血球凝集反応により検討した結果、いずれの試験においても臨床投与経路（経口投与）で、抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：クラリチン®錠 10mg 該当しない

クラリチン®レディタブ®錠 10mg 該当しない

クラリチン®ドライシロップ 1% 該当しない

有効成分：ロラタジン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

(11 頁「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 包装状態での貯法

クラリチン®錠 10mg・レディタブ®錠 10mg：室温保存

クラリチン®ドライシロップ 1%：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

(70 頁「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照)

くすりのしおり：あり

#### (3) 調剤時の留意点について

<レディタブ®錠 10mg>

通常の錠剤に比べ柔らかいため自動分包機には適さない。

<ドライシロップ 1%>

用時調製して用いる製剤であるため、調整後は速やかに使用すること。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同 効 薬：エバスチン、ケトチフェンフマル酸塩、セチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エピナスチン塩酸塩、オキサトミド、アゼラスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、レボセチリジン塩酸塩

## 7. 国際誕生年月日

1987年9月15日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クラリチン <sup>®</sup> 錠 10mg	2002年7月5日	21400AMZ00523000	2002年8月30日	2002年9月2日
クラリチン <sup>®</sup> レディタブ <sup>®</sup> 錠 10mg	2004年2月27日	21600AMY00070000	2004年6月25日	2004年11月15日
クラリチン <sup>®</sup> ドライシロップ 1%	2007年10月19日	21900AMZ00081000	2007年12月14日	2008年1月21日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

クラリチン<sup>®</sup>錠 10mg

クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg

用法・用量追加（小児用量追加）：2007年10月19日

（19頁「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2014年3月24日（成人）

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。）

2015年9月17日（小児）

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。）

## 11. 再審査期間

クラリチン<sup>®</sup>錠 10mg、クラリチン<sup>®</sup>レディタブ<sup>®</sup>錠 10mg

再審査期間：成人 2002年7月5日～2010年7月4日

小児 2007年10月19日～2011年10月18日

クラリチン<sup>®</sup>ドライシロップ 1%

再審査期間：2007年10月19日～2011年10月18日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クラリチン <sup>®</sup> 錠 10mg	114946301	4490027F1022	610462028
クラリチン <sup>®</sup> レディタブ <sup>®</sup> 錠 10mg	116259201	4490027F2029	620001925
クラリチン <sup>®</sup> ドライシロップ 1%	118229302	4490027R1029	620005886

## 14. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文 献

1. 引用文献 (文献請求番号)
- 1) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[第 I 相臨床試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 2. 1)
  - 2) 奥田稔 他. 耳鼻咽喉科展望 1991; 34 (補 8) : 673-688. 200200259
  - 3) 原田昭太郎 他. 臨床医薬 2002; 18 (7) : 907-923. 200200762
  - 4) 奥田稔 他. 耳鼻咽喉科展望. 1992; 35 (補 4) : 327-345. 200200130
  - 5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [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] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ト. 1. 1. 3. 3)
  - 6) 久木田淳 他. 臨床医薬. 1990; 6 (12) : 2689-2705. 199901409
  - 7) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [シュード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] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ト. 1. 1. 2. 3)
  - 8) 川島眞 他. 臨床医薬 2002; 18 (7) : 881-905. 200200446
  - 9) 久木田淳 他. 臨床医薬. 1990; 6 (11) : 2443-2456. 199001413
  - 10) 石川哮 他. 臨床医薬. 2007; 23 (11) : 965-990. 200705177
  - 11) 川島眞 他. 臨床医薬. 2007; 23 (11) : 991-1016. 200705176
  - 12) 奥田稔 他. 耳鼻咽喉科展望 1992; 35 (補 1) : 13-26. 200200101
  - 13) 久木田淳 他. 臨床医薬 1990; 6 (11) : 2457-2468. 199001412
  - 14) Nakano S et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2007; 38 (6) : 401-407. 200401011
  - 15) Roth T et al. J Allergy Clin Immunol 1987; 80 (1) : 94-98. 200101260
  - 16) Riedel W J. Management of Allergy in the 1990's 1990; 38-49. 200703158
  - 17) Ramaekers J G et al. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42 (4) : 363-369. 200101289
  - 18) Neves-Pinto R M et al. Am J Rhinol 1992; 6 (1) : 23-27. 200101288
  - 19) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [心電図に及ぼす影響の検討] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 4)
  - 20) Brannan M D et al. Clin Pharmacol Ther 1995; 58 (3) : 269-278. 200200279
  - 21) Kosoglou T et al. Br J Clin Pharmacol 2000; 50 (6) : 581-589. 200200278
  - 22) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[ケミカルメディエーターに対する拮抗作用：モルモット肺ヒスタミン<sub>H1</sub>受容体に対する親和性] (クラリチン錠2002年7月5日承認、申請資料概要ホ. 1. 4. 1)
  - 23) Anthes J C et al. Eur J Pharmacol 2002; 449 (3) : 229-237. 200301188
  - 24) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [モルモットのヒスタミン誘発収縮に対する作用] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ホ. 1. 4. 1)
  - 25) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ホ. 1. 2. 1)
  - 26) Barnett A et al. Agents Actions 1984; 14 (5-6) : 590-597. 200200281
  - 27) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [アレルギー性皮膚炎モデルにおける作用] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 1)
  - 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [アレルギー性鼻炎モデルにおける作用] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 2)

- 29) 中島光好 他. 臨床医薬 1990; 6 (8) : 1537-1549. 199001411
- 30) 亀井千晃 他. 薬理と治療 1996; 24 (1) : 49-52. 200101262
- 31) Kreutner W et al. Allergy 1987; 42 (1) : 57-63. 200101257
- 32) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 : 食事の影響] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 3)
- 33) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [生物学的同等性試験] (クラリチンレディタブ錠 2004 年 2 月 27 日承認)
- 34) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [健康成人におけるドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性試験] (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 2. 4)
- 35) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [第 I 相臨床試験 (反復投与)] クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 2. 2)
- 36) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [シロップ剤における食事の影響] (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 4)
- 37) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [ラットの胆汁中排泄] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 3. 4. 2) 200702845
- 38) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [組織中放射能濃度] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 3. 2. 1) 200702846
- 39) Wang E J et al. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1080-1083. 200200520
- 40) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [ラットの胎盤・胎児移行性] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 3. 2. 3) 200702875
- 41) Hilbert J et al. J Clin Pharmacol 1988; 28 (3) : 234-239. 200101240
- 42) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [ラットの組織中濃度] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 3. 2. 1)
- 43) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [血漿蛋白結合] クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 3. 2. 4)
- 44) Yumibe N et al. Biochem Pharmacol 1996; 51 (2) : 165-172. 200101246
- 45) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [ヒトにおける薬物動態試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 3. 3. 1、へ. 4. 1)
- 46) Chen C et al. Drug Metab Dispos 2003; 31 (3) : 312-318. 201400870
- 47) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [腎障害患者における薬物動態] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 6)
- 48) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [外国人健康小児 (8~12 歳) における単回投与時のバイオアベイラビリティ] (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 4. 1. 5)
- 49) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [外国人健康小児 (2~5 歳) における単回投与時のバイオアベイラビリティ] (2007 年 10 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 4. 2)
- 50) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [小児及び成人患者における国内製造販売後臨床薬理試験] 201001135
- 51) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [高齢者における薬物動態] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 4)
- 52) Hilbert J et al. J Clin Pharmacol 1987; 27 (9) : 694-698. 200101206
- 53) 承認時評価資料 : バイエル薬品社内資料 [健常成人における剤形間のバイオアベイラビリティ比較試験] 200101205

- 54) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [肝機能障害患者における薬物動態]  
(クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ. 4. 5)
- 55) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会・鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編  
(ライフ・サイエンス) 「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  
2020 年版 (改訂第 9 版)」
- 56) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験]  
(クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3. 1) 200702877
- 57) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラット胎児器官形成期経口投与試験]  
(クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3. 2) 200702878
- 58) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ウサギ胎児器官形成期経口投与試験]  
(クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3. 3) 200702879
- 59) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [一般薬理作用] (クラリチン錠 2002 年  
7 月 5 日承認、申請資料概要ホ 3. 1) 200702859
- 60) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性：マウス及びラット単回  
強制経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要  
ニ 1. 1. 1、ニ 1. 1. 2) 200702860
- 61) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性：カニクイザル漸増強制  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 1. 1. 3) 200702861
- 62) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性：マウス及びラット単回  
強制腹腔内投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要  
ニ 1. 2. 1、ニ 1. 2. 2) 200702862
- 63) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：ラット 3 ヶ月間強制経口  
投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 1) 200702863
- 64) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：ラット 3 ヶ月間低用量強制  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 2) 200702865
- 65) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：ラット 6 ヶ月間混餌経口投与  
毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 3) 200702864
- 66) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：ラット 12 ヶ月間混餌経口投与  
毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 4) 200702866
- 67) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：ラット 12 ヶ月間低用量混餌  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 5) 200702870
- 68) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：カニクイザル 3 ヶ月間強制  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 6) 200702869
- 69) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：カニクイザル 6 ヶ月間強制  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 7) 200702868
- 70) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性：カニクイザル 17 ヶ月間強制  
経口投与毒性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 2. 8) 200702910
- 71) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [細菌を用いる復帰突然変異試験]  
(クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 1) 200702874
- 72) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異  
試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 2) 200702873

73) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 3)	200702871
74) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [マウス小核試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 4)	200702887
75) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラット肝初代培養細胞を用いる不定期 DNA 合成試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 5)	200702886
76) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [マウスを用いる肝細胞の DNA 付加体形成 についての検討] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 4. 6)	200702885
77) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [マウス 18 ヶ月間混餌経口投与がん原性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 5. 1)	200702884
78) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラット 2 年間混餌経口投与がん原性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 5. 2)	200702883
79) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラット周産期及び授乳期経口投与試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3. 4)	200702880
80) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [モルモットを用いた抗原性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 6. 2. 1)	200702882
81) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [マウスを用いた抗原性試験] (クラリチン錠 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ニ 6. 2. 2)	200702881

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

クラリチン®（有効成分：ロラタジン）は、米国及び欧州各国を含む世界 102 カ国において承認を取得し、販売されている（2019 年 2 月現在）。なお、米国では 2002 年 11 月にスイッチ OTC 薬として承認され、現在は OTC 薬として販売されている。米国及び英国における発売状況は表Ⅻ-1 のとおりであり、本邦で承認されている内容とは異なる。

本邦において承認された効能又は効果、用法及び用量

#### 【効能又は効果】

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

#### 【用法及び用量】

クラリチン®錠 10mg、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 10mg 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。

表Ⅻ-1 外国での発売状況（2019 年 2 月調査）

国名 発売年 <sup>a</sup> 会社名	販売名	剤形・規格	効能・効果	用法・用量
米国 1993 年 Bayer Healthcare LLC	Claritin® Tablets <sup>b</sup>	10mg 錠剤	季節性アレルギー性 鼻炎及び他の呼吸器 系のアレルギーに伴 う症状（鼻水、くし やみ、痒み、涙目、 鼻及びのどの痒み） の緩和	成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Claritin® RediTabs <sup>®b</sup>	10mg 口腔内崩壊錠		成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Claritin® RediTabs <sup>®b</sup>	5mg 口腔内崩壊錠		成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 5mg 1 日 2 回
	Claritin® Liqui-Gels® capsules <sup>b</sup>	10mg カプセル		成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Children's Claritin® Grape Flavored Syrup <sup>b</sup>	1mg/mL シロップ剤		成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回 2 歳から 5 歳の小児： 1 回 5mg 1 日 1 回
	Children's Claritin®Grape Flavored Chewables <sup>b</sup>	5mg チュアブル錠		成人又は 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回 2 歳から 5 歳の小児： 1 回 5mg 1 日 1 回
英国 1989 年 Bayer plc	Clarityn® Allergy 10mg Tablets <sup>b</sup>	10mg 錠剤	アレルギー性鼻炎及 び慢性特発性蕁麻疹 の対症療法	成人又は 13 歳以上の小児、6 歳から 12 歳の小児で体重 30kg 超：1 回 10mg 1 日 1 回
	Clarityn® Rapide Allergy 10mg Tablets <sup>b</sup>	10mg 口腔内崩壊錠		成人又は 13 歳以上の小児、2 歳から 12 歳の小児で体重 30kg 超：1 回 10mg 1 日 1 回

a：医療用医薬品の発売年

b：OTC 薬として販売

この他、ロラタジン (5mg 又は 10mg) とプソイドエフェドリン硫酸塩の配合剤 (錠剤) が米国等で承認・販売されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報 (オーストラリア分類)

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリーB1 と評価されている (2020 年 8 月現在)。

B1	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
----	---

注) FDA の Pregnancy Category は 2015 年 6 月に廃止されている。

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

[参考]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物試験 (ラット、ウサギ) で催奇形性は認められていないが、ラットで胎児への移行が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている。[16.5 参照]

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

特になし

®：バイエルグループの登録商標

製造販売元

# バイエル薬品株式会社

大阪府北区梅田 2 丁目 4 番 9 号

販売元



## 塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 - 1 - 8

SHIONOGI