

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 2013 に準拠して作成

持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

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%

Claritin[®], Claritin[®] Reditabs[®] Tablets 10mg, Claritin[®] Dry Syrup 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 [®] 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			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	クラリチン [®] 錠 10mg : 1錠中 ロラタジン 10mg クラリチン [®] レディタブ [®] 錠 10mg : 1錠中 ロラタジン 10mg クラリチン [®] 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・ 発売年月日		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%
	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
	発売年月日	2002 年 9 月 2 日	2004 年 11 月 15 日	2008 年 1 月 21 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発 売 : 塩野義製薬株式会社 製造販売元 : バイエル薬品株式会社			
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 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/			

本 IF は 2017 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改定を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ①IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。（2013 年 4 月改定）

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・製剤学的特性	1
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	3
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS 登録番号	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	7
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
7. 溶出性	15
8. 生物学的試験法	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力価	15
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16
14. その他	16
V. 治療に関する項目	17
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	18
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25

2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移・測定法	30
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 吸収	40
4. 分布	40
5. 代謝	42
6. 排泄	43
7. トランスポーターに関する情報	43
8. 透析等による除去率	43
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
1. 警告内容とその理由	44
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	44
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
5. 慎重投与内容とその理由	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
7. 相互作用	45
8. 副作用	47
9. 高齢者への投与	53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53
11. 小児等への投与	54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
13. 過量投与	54
14. 適用上の注意	55
15. その他の注意	55
16. その他	55
IX. 非臨床試験に関する項目	56
1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	57
X. 管理的事項に関する項目	59
1. 規制区分	59
2. 有効期間又は使用期限	59
3. 貯法・保存条件	59
4. 薬剤取扱い上の注意点	59
5. 承認条件等	59
6. 包装	59
7. 容器の材質	60
8. 同一成分・同効薬	60
9. 国際誕生年月日	60

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
11. 薬価基準収載年月日	60
12. 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	60
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
14. 再審査期間	61
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
16. 各種コード	61
17. 保険給付上の注意	61
 X I. 文 献	62
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	64
 X II. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	66
 X III. 備 考	67
その他の関連資料	67

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H₁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、2015年1月現在123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・製剤学的特性

- (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。（18～22、28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。（19～20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。（20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。（18～19頁）
- (5) ヒスタミンH₁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C₄遊離抑制作用（*in vitro*, *ex vivo*）等を有する。（25～29頁）
- (6) 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も服用可能である。（8頁）
- (7) <成人>

クラリチン®錠10mg承認時までの臨床試験で、副作用は1,653例中、173例（10.5％）に認められた。主なものは、眠気105件（6.4％）、倦怠感23件（1.4％）、腹痛15件（0.9％）、口渇15件（0.9％）、嘔気・嘔吐9件（0.5％）であった。

また、臨床検査値の異常変動は1,482例中、72例（4.9％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇13件（0.9％）、AST（GOT）上昇10件（0.7％）であった。

製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では7,049例中110例（1.6％）に副作用が認められた。主なものは、眠気52件（0.7％）、腹痛7件（0.1％）、口渇6件（0.1％）、便秘5件（0.1％）であった。 [再審査終了時]

製造販売後臨床試験では104例中5例（4.8％）に副作用が認められた。主なものは、眠気2件（1.9％）であった。 [再審査終了時]

<小児>

用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中、10 例（5.1％）に認められた。主なものは、眠気 7 件（3.6％）、腹痛 2 件（1.0％）であった。

また、臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例（3.0％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 2 件（1.0％）、AST（GOT）上昇 2 件（1.0％）であった。

特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8％）に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件（0.3％）であった。

[再審査終了時]

製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8％）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3％）であった。

[再審査終了時]

(47～52 頁)

- (8) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告がある。痙攣があらわれることがある。また、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(47～48 頁)

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)

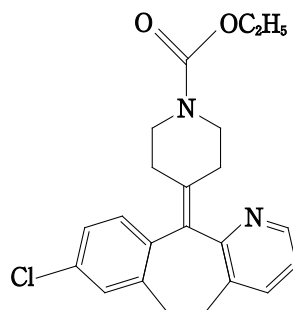
(2) 洋名(命名法)：

Loratadine (JAN、INN)

(3) ステム：

三環系ヒスタミン H₁ 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：C₂₂H₂₃ClN₂O₂

分子量：382.88

5. 化学名(命名法)

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

7. CAS 登録番号

79794-75-5

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	3.7×10^2	溶けにくい
水	3.3×10^5	ほとんど溶けない
希水酸化ナトリウム試液	6.6×10^5	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	3.1×10^3	極めて溶けにくい
pH5 緩衝液	2.1×10^5	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液	7.1×10^5	ほとんど溶けない
pH9 緩衝液	7.7×10^5	ほとんど溶けない
pH11 緩衝液	7.0×10^5	ほとんど溶けない
pH13 緩衝液	7.0×10^5	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	3.9×10^2	1.5×10^3	2.3×10^3	3.1×10^3	2.2×10^4	2.4×10^4	1.5×10^4	1.7×10^4
1-オクタノール	13	61	4.5×10^2	1.7×10^3	7.6×10^3	1.2×10^4	1.2×10^4	1.6×10^4

(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	変化を認めず安定
	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/m²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

- (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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

表Ⅳ－1 組成・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%
性状・剤形	割線の入った白色の円形の素錠	白色の素錠 (口腔内速溶錠)	白色の粉末を含む粒子
外形	 表面  裏面  側面	 表面  裏面  側面	—
大きさ	直径 6.5mm 厚さ 2.6mm	直径 12.5mm 厚さ 2.4mm	—
質量	100mg	27mg	—
識別コード	BY 233	C10	—

(2) 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。

(3) 識別コード

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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

(2) 添加物

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、L-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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) クラリチン®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－2 クラリチン®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/m² 以上

(2) クラリチン®レディタブ®錠 10mg

1) 旧包装

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－3 クラリチン®レディタブ®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
長期保存試験		25℃、60%RH	ブリスターシート (10 錠)＋ アルミラミネート	36 ヶ月	変化を認めず安定
		30℃、60%RH			
		4℃			
加速試験		40℃、80%RH	ブリスターシート (10 錠)＋ アルミラミネート	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/m² 以上

2) 相対比較試験（旧包装と新包装）

表Ⅳ－４ クラリチン®レディタブ®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－５ 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 ヶ月	変化を認めず安定
加速試験	加速試験	40℃、75%RH	瓶包装（100g）	6 ヶ月	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/m² 以上

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 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-6 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)	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	ゾピラックス顆粒 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－6（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% (田辺三菱－田辺製薬販売)	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 (大塚製薬)	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% (田辺三菱－田辺製薬販売)	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% (日本ベーリンガー)	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－6（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	ボララミンシロップ 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
	ボ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				
	ボララミン散 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)	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	ポンタールシロップ 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。

2017 年 1 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℃・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。

7. 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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) クラリチン®錠 10mg

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 薄層クロマトグラフィー
- 3) 定性反応（塩化物）

(2) クラリチン®レディタブ®錠 10mg

赤外吸収スペクトル測定法

(3) クラリチン®ドライシロップ 1%

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

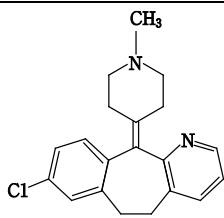
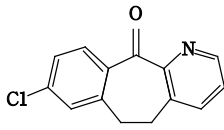
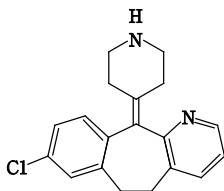
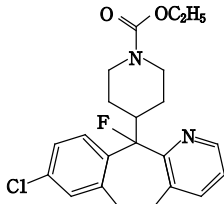
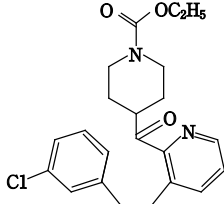
11. 力価

該当しない

12. 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－7 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)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

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使用上の注意

該当しない

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

<用法・用量に関連する使用上の注意>

レディタブ®錠 10mg は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。

（解 説）

レディタブ®錠は、凍結乾燥の錠剤で、口腔内で速やかに崩壊することから水なしで服用可能などの特徴を有する製剤であるが、口腔粘膜から吸収されることはないので、服用後は唾液で飲み込む必要があり、口中に留めず嚥下すること。

なお、クラリチン®錠とクラリチン®レディタブ®錠は生物学的同等性試験³³⁾においてその同等性が検証されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 成人における臨床試験

二重盲検比較試験を含む国内臨床試験において、通年性アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患を対象として、クラリチン錠 10mg を 1 日 1 回投与した臨床試験が実施された（表 V-1）。

通年性アレルギー性鼻炎に対して国内臨床試験^{1~4)}において、ロラタジン錠 10mg を 1 日 1 回投与したときの最終全般改善率（中等度改善以上）は 52.7%（146/277）であった。

また、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症に対して国内臨床試験^{5~9)}において、ロラタジン錠 10mg を 1 日 1 回投与したときの最終全般改善率（中等度改善以上）はそれぞれ 77.7%（310/399）、60.7%（105/173）、61.5%（56/91）であった。

表 V-1 疾患別臨床効果

疾患名	試験	最終全般改善率* (中等度改善以上)
通年性アレルギー性鼻炎	第Ⅱ相試験 ¹⁾	40.4% (19/47)
	第Ⅲ相試験 ^{2, 3)}	54.9% (56/102)、49.4% (39/79)
	長期投与試験 ⁴⁾	65.3% (32/49)
慢性蕁麻疹	第Ⅱ相試験 ⁵⁾	71.0% (49/69)
	第Ⅲ相試験 ^{6, 7)}	80.5% (103/128)、71.3% (82/115)
	長期投与試験 ⁸⁾	87.4% (76/87)
湿疹・皮膚炎	一般臨床試験 ⁹⁾	60.7% (105/173)
皮膚そう痒症	一般臨床試験 ⁹⁾	61.5% (56/91)

*：改善率（％）＝（著明＋中等度改善例数/有効性評価対象例数）×100

奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望，1991，**34**（S-8），673

2) 小児における臨床試験

①アレルギー性鼻炎¹⁰⁾

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において、ロラタジンシロップ（3～6 歳：ロラタジンとして 5mg/日、7～15 歳：ロラタジンとして 10mg/日、本邦未発売）あるいはケトチフェンフマル酸塩（3～6 歳：ケトチフェンとして 1.2mg/日、7～15 歳：ケトチフェンとして 2mg/日）を 2 週間投与した。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 週間後（又は中止時）の変化量を下表に示した。

表 V-2 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)	

*：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。

**：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。

石川 哮ほか：臨床医薬，2007，**23**（11），965

②皮膚疾患に伴うそう痒¹¹⁾

代表的なそう痒性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、ロラタジンドライシロップ（3～6歳：ロラタジンとして5mg/日、7～15歳：ロラタジンとして10mg/日）あるいはケトチフェンフマル酸塩（3～6歳：ケトチフェンとして1.2mg/日、7～15歳：ケトチフェンとして2mg/日）を2週間投与した。主要そう痒スコア*の投与前値及び投与2週間後（又は中止時）の変化量を下表に示した。

表V-3 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)	

*：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。

**：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。

川島 真ほか：臨床医薬，2007，**23** (11)，991

3) 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¹²⁾。

（検定法：分散分析）

Nakano, S. et al.：臨床薬理，2007，**38** (6)，401

*：20mgは承認外用量（17頁「2. 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²⁾。

奥田 稔ほか：耳鼻臨床，2002，**S107**，1

<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¹³⁾。（検定法：t検定）

Roth, T. et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 1987，**80** (1)，94

- 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¹⁴⁾。

（検定法：多変量分散分析）

Riedel, W.J.：Management of Allergy in the 1990's, 1990，38

*：20mgは承認外用量（17頁「2. 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¹⁵⁾。

Ramaekers, J. G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, **42** (4), 363

- 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¹⁶⁾。

Neves-Pinto, R. M. et al. : American J. Rhinology, 1992, **6** (1), 23

4) 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¹⁷⁾。（検定法： χ^2 検定）

新薬承認情報集：心電図に及ぼす影響の検討，2002, 629

*：40mgは承認外用量（17頁「2. 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^{18, 19)}。（検定法：分散分析）

Brannan, M. D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995, **58** (3), 269 ほか

(3) 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²⁰⁾。

表 V-4 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（17頁「2. 用法及び用量」の項参照）

新薬承認情報集：第 I 相臨床試験，2002, 377, 435

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に二重盲検群間比較試験によりロラタジンをそれぞれ5mg 1日1回、5mg 1日2回、10mg 1日1回食後経口投与し、至適用法・用量を検討した。投与期間を1週間に設定した結果、10mg 1日1回投与が改善率において最も高率を示し、忍容性でも良好であったことから、望ましい用法・用量と考えられた¹⁾。

奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望，1991, **34** (S-8), 673

② 慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験

慢性蕁麻疹患者を対象に二重盲検群間比較試験によりロラタジンをそれぞれ5mg 1日1回、5mg 1日2回、10mg 1日1回食後経口投与し、至適用法・用量を検討した。投与期間を1週間に設定した結果、10mg 1日1回投与が改善率において最も高率を示し、忍容性でも良好であったことから、望ましい用法・用量と考えられた⁵⁾。

原田昭太郎ほか：臨床医薬，2002, **18** (7), 907

2) 比較試験

① アレルギー性鼻炎

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²⁾において、ロラタジン錠(10mg/日)、ケトチフェンフマル酸塩(ケトチフェンとして2mg/日)あるいはプラセボを2週間投与した。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。なお、錠 10mg 1日1回投与は5鼻症状スコアにおいてプラセボに比して投与3日後、1週間後、2週間後共有意にすぐれていた（検定法：Non-parametric ANCOVA）。副作用はロラタジン群では103例中26例（25.2%）、ケトチフェン群では107例中69例（64.5%）及びプラセボ群では70例中23例（32.9%）に認められ、主なものは眠気、口渇、倦怠感であった。

*：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 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 ロラタジン vs プラセボ 差の点推定値 -0.91 95%CI : -1.64~-0.18
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)	

** : 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。

奥田 稔ほか : 耳鼻臨床, 2002, **S107**, 1

②蕁麻疹

慢性蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験⁶⁾において、ロラタジン錠 (10mg/日)、ケトチフェンフマル酸塩 (ケトチフェンとして 2mg/日) あるいはシュードプラセボ (ロラタジンとして 1mg*/日) を 2 週間投与したところ、投与 2 週間後 (又は中止時) の全般改善率 (中等度改善以上) は、それぞれ 80.5%、62.1%、43.8%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%)。また、皮膚症状スコア**の投与前値及び投与 2 週間後 (又は中止時) の変化量を下表に示した。なお、錠 10mg 1 日 1 回投与群の全般改善度において中等度改善以上の改善率は投与 1 週間後、2 週間共にシュードプラセボ (ロラタジン 1mg*) 1 日 1 回投与群に対して有意にすぐれていた。忍容性は両群とも良好であった (検定法 : Extended Mantel-Haenszel test)。副作用はロラタジン群では 128 例中 27 例 (21.1%)、ケトチフェン群では 124 例中 70 例 (56.6%) 及びシュードプラセボ群では 80 例中 21 例 (26.3%) に認められ、主なものは眠気、倦怠感であった。

* : 1 mg は承認外用量 (17 頁「2. 用法及び用量」の項参照)

** : 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-6 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)	

表 V-7 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 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
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)	

*** : 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。

川島 眞ほか : 臨床医薬, 2002, **18** (7), 881

3) 安全性試験

通年性アレルギー性鼻炎患者に対する長期投与試験（錠 10mg 1 日 1 回食後投与、投与期間 9 週）を行ったところ、高い改善率を示し、かつ効果の減弱はみられなかった⁴⁾。また、長期投与においても良好な忍容性を示した。また、慢性蕁麻疹の患者での長期投与試験（錠 10mg を 1 日 1 回食後投与、投与期間 8 週）でも、同様の結果であった⁸⁾。

久木田 淳ほか：臨床医薬，1990，6（11），2457

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

＜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。

（52 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試験の概要

該当しない

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H₁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®製剤は肥満細胞に作用して、ヒスタミン、LTC₄等のケミカルメディエーターの遊離抑制作用と、H₁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H₁受容体拮抗作用

①モルモットの肺ヒスタミンH₁受容体に対する親和性（*in vitro*）²¹⁾

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H₁受容体への³H-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H₁受容体に対して親和性を示した。肺ヒスタミンH₁受容体へのロラタジンのK_i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K_i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H₁受容体への³H-メピラミン結合に対する抑制作用

(K_i値：阻害定数)

薬物	<i>n</i>	K _i 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H₁受容体に対する親和性（*in vitro*）²²⁾

ヒトヒスタミンH₁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H₁受容体への³H-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H₁受容体に対して親和性を示した。

表VI-2 ヒトヒスタミンH₁受容体への³H-メピラミン結合に対する抑制作用(K_i 値：阻害定数)

薬物	K _i 値 (nM)
ロラタジン	138±23
DCL	0.9±0.08
アゼラスチン	1.1±0.3
カレバステチン	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
エバステチン	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*)²³⁾

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pA₂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pA₂値

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

(平均±標準誤差)

pA₂ 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²⁴⁾

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ED₅₀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 ₅₀ 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²⁵⁾

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ED₅₀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ED₅₀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趾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 ED₅₀ 値

薬物	ED ₅₀ 値 (mg/kg, 経口)	
	マウスヒスタミン誘発足趾浮腫	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²⁶⁾

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 ED₅₀ 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 ED₅₀ 値は 2.1mg/kg であり、ラットにおける ED₅₀ 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

(ED₅₀ : 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 ₅₀ 値 (mg/kg)	色素量 (μg/site)	ED ₅₀ 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²⁷⁾

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 ED₅₀ 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

(ED₅₀ : 50%有効量)

薬物	用量 (mg/kg, 経口)	色素濃度 (μg/mL)	ED ₅₀ 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²⁷⁾

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²⁸⁾

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®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²⁴⁾

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*)²⁹⁾

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

(IC₅₀ : 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 ^{NS}
	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 C₄(LTC₄)遊離に対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

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 LTC₄ 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 LTC₄ 遊離をそれぞれ 3μM 以上及び 10μM 以上で抑制し、そのときの IC₅₀ 値はそれぞれ 11μM 及び 8μM 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 LTC₄ 遊離に対する抑制作用(IC₅₀ : 50%阻害濃度)

薬物	濃度 (μM)	ヒスタミン		LTC ₄	
		抑制率 (%)	IC ₅₀ 値 (μM)	抑制率 (%)	IC ₅₀ 値 (μM)
ロラタジン	3	18±6*	11	22±13	8
	10	37±17*		50±14*	
	30	82±10*		90±8*	

* : p<0.05 で溶媒群に比して有意差あり

(平均±標準誤差、n=3~5)

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*)²⁹⁾

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

(28 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・測定法

薬物濃度はガス液体クロマトグラフィー（以下、GLCと略す）で測定したが、一部ロラタジンはラジオイムノアッセイ（以下、RIAと略す）、主要活性代謝物descarboethoxyloratadine（以下、DCLと略す）は液体クロマトグラフィー（以下、HPLCと略す）で測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

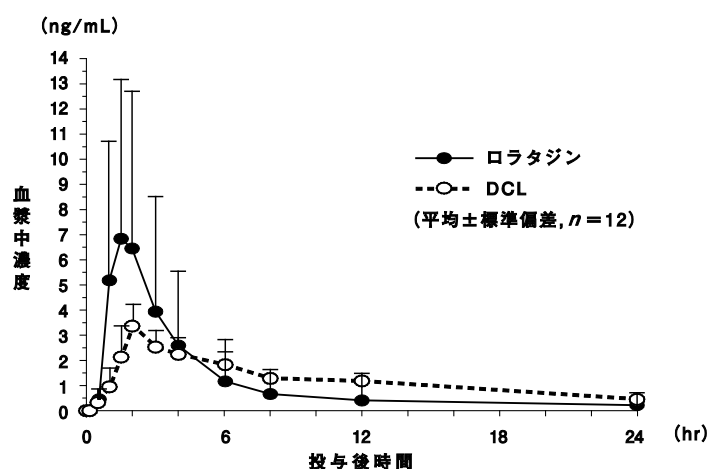
健康成人男性12例に錠10mgを食後又は空腹時に単回経口投与（2元配置クロスオーバー法）したとき、血漿中ロラタジン濃度（GLC）の T_{max} は、食後及び空腹時投与でそれぞれ 1.6 ± 0.4 及び 1.2 ± 0.3 時間、血漿中DCL濃度（GLC）の T_{max} は、食後及び空腹時投与でそれぞれ 2.3 ± 0.6 及び 1.7 ± 0.3 時間であった³¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<錠10mg³¹⁾>

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 ± 6.81 及び 3.52 ± 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 ± 6.81	1.6 ± 0.4	31.2 ± 36.3	14.3 ± 7.8
DCL	3.52 ± 0.78	2.3 ± 0.6	41.1 ± 11.8	14.5 ± 3.3

（測定法：GLC、平均±標準偏差、 $n = 12$ ）

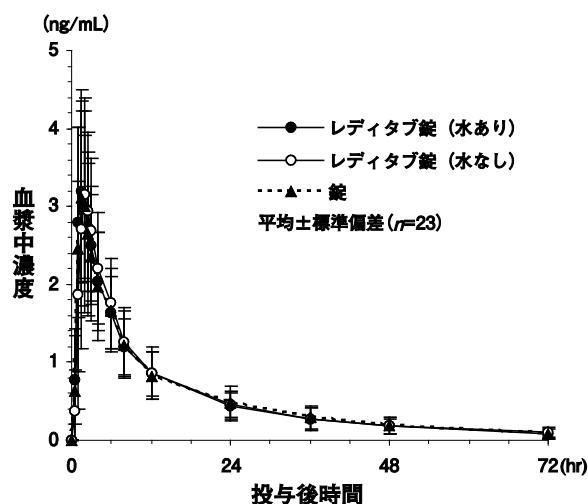
健康成人男性（6～12例）にロラタジン錠10mg、20mg*、40mg*を空腹時に単回経口投与したとき、活性代謝物（DCL）の血漿中濃度について線形性が認められた²⁰⁾。

*：20mg、40mgは承認外用量（17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

<レディタブ錠 10mg³²⁾>

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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (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)	—

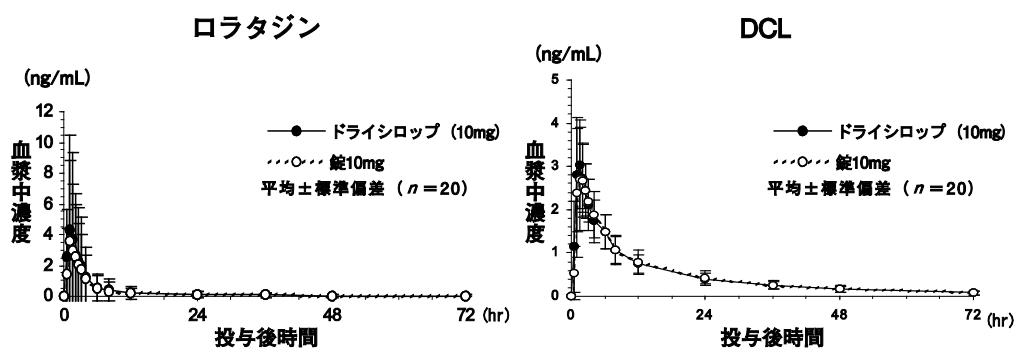
* : レディタブ錠 10mg (水なし)/錠 10mg

(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%³³⁾>

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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (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

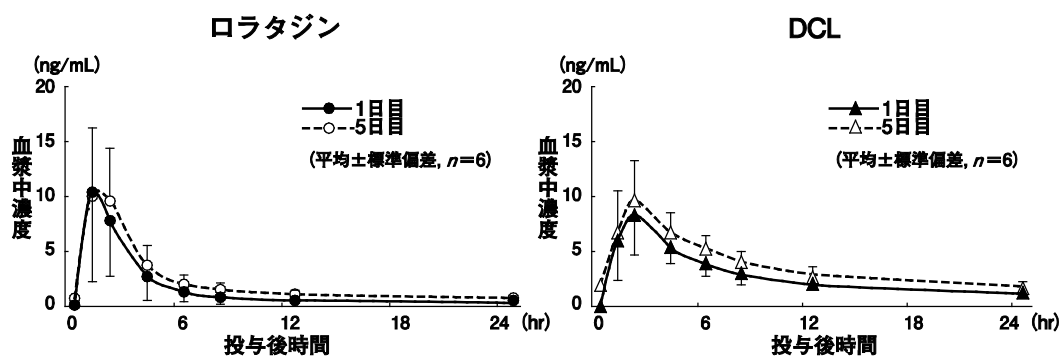
(平均±標準偏差、n =20)

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²⁸⁾。

健康成人男性6例にロラタジン20mg含有錠*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_{0-24hr} 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²⁰⁾。

*：20mgは承認外用量（17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）



図VII-4 ロラタジン20mg含有錠反復投与時の血漿中濃度推移

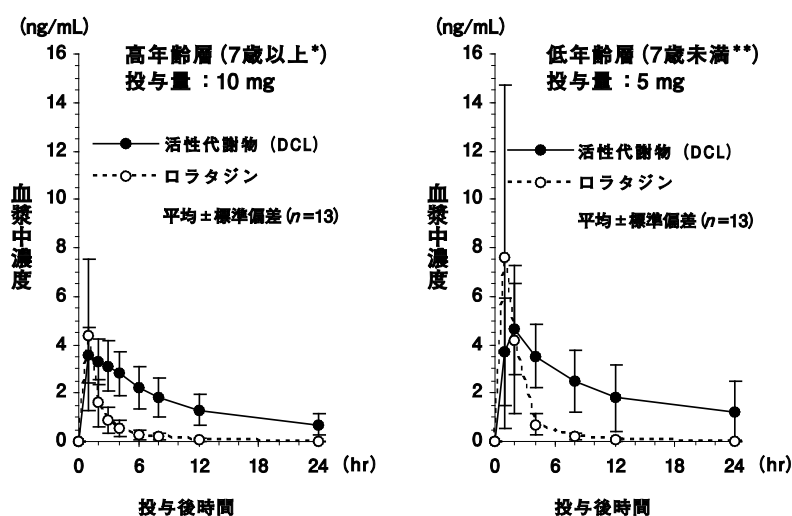
表VII-4 反復投与時の薬物動態パラメータ（健康成人、20mg 1日1回5日間経口投与）

測定対象	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (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) 小児（外国人）

高年齢層（外国人13例、7歳以上*）及び低年齢層（外国人18例、7歳未満**）の健康小児にそれぞれシロップ10mg及び5mg（本邦未発売）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^{36, 37)}。



図Ⅶ－5 小児における血漿中濃度推移（外国人）

表Ⅶ－5 小児における薬物動態パラメータ（健康小児、食後、単回経口投与）

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
高年齢層 (n=13) 年齢：7歳以上* 投与量：10mg	ロラタジン	4.38±3.13	1.00±0.00	8.98±6.21	—
	DCL	3.79±0.978	1.69±0.947	51.7±25.3	13.8±3.08
低年齢層 (n=18) 年齢：7歳未満** 投与量：5mg	ロラタジン	7.78±7.02	1.17±0.383	16.7±13.3	—
	DCL	5.09±1.85	2.33±1.75	87.2±76.9	14.4±2.88***

*：8～12歳の海外データ

**：2～5歳の海外データ（2歳児3例を含む）

***：n=12（残りの6例のうち3例は消失相が不明瞭のため算出不能。他の3例は $t_{1/2}$ が50時間以上（それぞれ54.0、57.5及び91.8時間）と長く poor metabolizer の可能性が示唆されたことから平均値の算出から除外した。）

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³⁸⁾。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³⁸⁾。

*：実際に試験に登録された患者の年齢は17～62歳であった。

4) 高齢者（外国人）

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_{max} 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_{max} 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 $t_{1/2}$ はそれぞれ平均18.2時間及び17.4時間であった³⁹⁾。

*：40mgは承認外用量（17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

表Ⅶ-6(1) 高齢者の薬物動態パラメータ³⁹⁾ (40mg カプセル経口投与)

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	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-6(2) 非高齢者の薬物動態パラメータ⁴⁰⁾

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	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）

表Ⅶ-6(3) 非高齢者の薬物動態パラメータ⁴¹⁾

測定対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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）

5) 肝障害患者（外国人）

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_{max} 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_{max} 、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 $t_{1/2}$ 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⁴²⁾。

*：40mgは承認外用量（17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

表Ⅶ-7(1) 肝障害患者の薬物動態パラメータ⁴²⁾ (40mg カプセル経口投与)

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	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-7(2) 健康成人の薬物動態パラメータ⁴⁰⁾

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	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）

表Ⅶ-7(3) 健康成人の薬物動態パラメータ⁴¹⁾

測定対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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）

6) 腎障害患者⁴³⁾ (外国人)

中等症 (クレアチニンクリアランス [以下、Ccr と略す] : 5~29mL/min) 又は重症 (Ccr : <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 (Ccr : >80mL/min) と比較して、中等症及び重症患者いずれにおいても、 $C_{\max}$ 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、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-∞} 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 $t_{1/2}$ 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。

* : 40mg は承認外用量 (17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

表Ⅶ-8 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 (Ccr : mL/min)	測定対象	<i>n</i>	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (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)

(4) 中毒域

該当資料なし

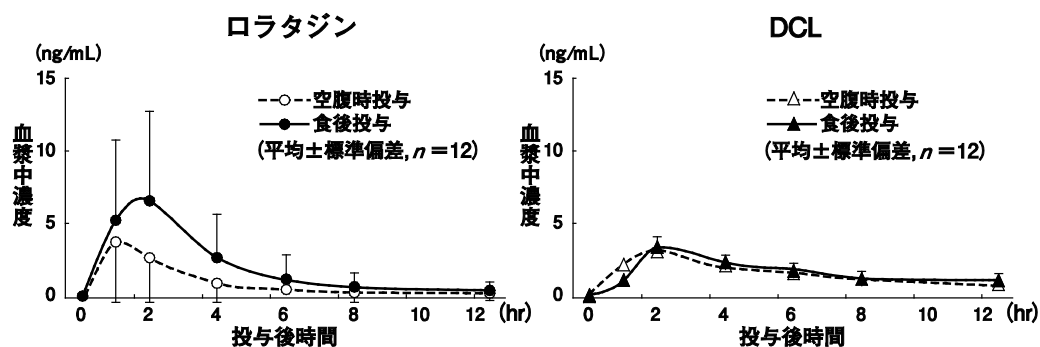
(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響

<錠 10mg³¹⁾>

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－9 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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (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

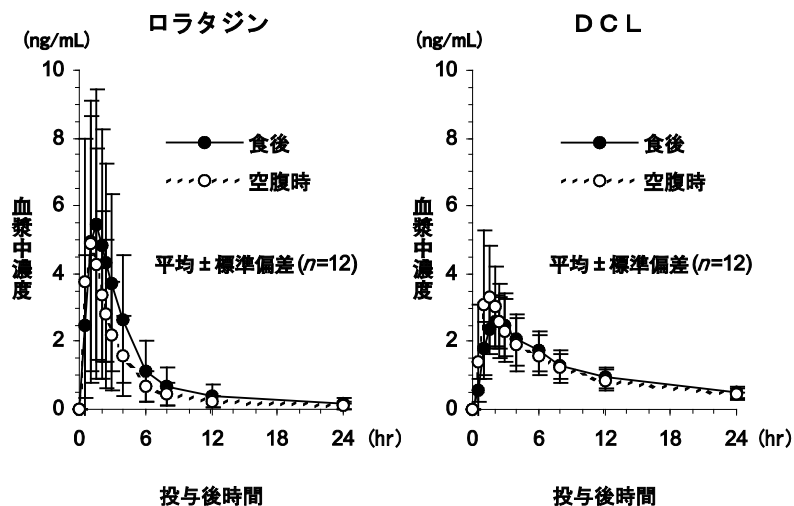
(測定法：GLC、平均±標準偏差、n=12)

***：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³⁴⁾*。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³⁵⁾。

*：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-10 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）

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (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、 $n=12$)

併用薬の影響

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^{18, 19)}。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¹⁹⁾。

表Ⅶ－11 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%	+5%	+6%
ケトコナゾール (200mg 1日2回)	23	+223%	+307%	+67%	+73%

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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。

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 ± 6.51 及び $3.62 \pm 3.06 \text{ hr}^{-1}$ 、吸収相の半減期は 0.441 ± 0.282 及び 0.330 ± 0.211 時間であった³²⁾。

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 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 ± 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 ± 3.31 時間であった³²⁾。

(5) 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 ± 275 及び $249 \pm 59.1 \text{ L/hr}$ であった³²⁾。

(6) 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 ± 6354 及び $4425 \pm 1068 \text{ L}$ であった³²⁾。

(7) 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%、DCL 73.3～75.6% であった (測定法：平衡透析法) (*in vitro*)⁴⁴⁾。

3. 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 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³²⁾。

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³H-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⁴⁵⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参 考]

雄ラットに¹⁴C-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⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾ 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¹⁴C-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⁴⁸⁾。

(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_{母乳}/AUC_{血漿}比は、ロラタジンが1.2、DCLが0.8であった⁴⁹⁾。(参考：外国人データ)

*：40mgは承認外用量(17頁「V. 2. 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¹⁴C-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⁵⁰⁾。

5. 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）。

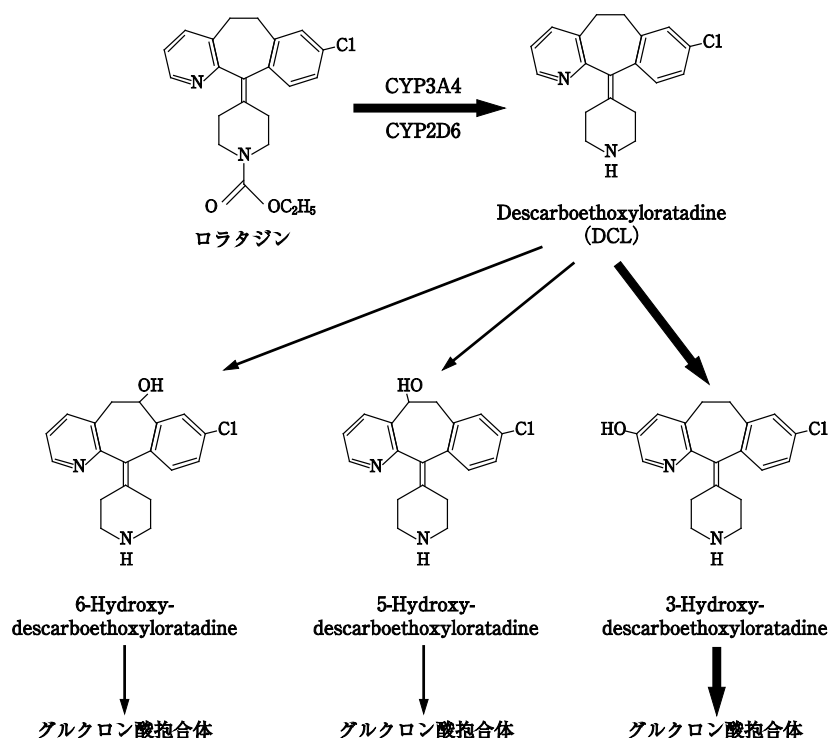


図 VII-8 ロラタジンの代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

³H-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 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⁵¹⁾。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 ¹⁴C-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_{max} 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⁵²⁾。

（参考：外国人データ）

*：40mg は承認外用量（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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*)^{23, 29)} 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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

主要活性代謝物であるDCLについては、39～40頁「2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照。

6. 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⁵²⁾。

(参考：外国人データ)

(2) 排泄率

健康成人男性6例に¹⁴C-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⁵²⁾。(参考：外国人データ)

*：40mgは承認外用量(17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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⁵³⁾。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⁴⁷⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析⁴³⁾

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(17頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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 H_1 受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

クラリチン®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®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®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

（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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

17 頁「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

（1）肝障害のある患者〔ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕

（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^{41, 42)}。

*：40mg は承認外用量（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

（2）腎障害のある患者〔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。（【薬物動態】の項参照）〕

（解説）

外国での臨床試験では、腎障害患者（ C_{cr} ：<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⁴³⁾。

*：40mg は承認外用量（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

〔3〕高齢者〔「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照〕

53 頁「9. 高齢者への投与」及び 35 頁「VII. 1. (3) 4) 高齢者」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、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〕

「鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症（改訂第4版）」（2002）では「繰り返す抗原曝露によってもたらされる過敏性亢進を抑制する目的で、早期にケミカルメディエーター遊離抑制薬や第2世代抗ヒスタミン薬の投与を開始する方法が推奨され、予防的治療法、初期療法（初期治療）等と称されている。症状発現時期を遅らせ、最盛飛散時期の症状を軽減する効果がある」と記載されており、初期治療により、そのシーズンの症状の軽減が期待できると考えられている。

〔参 考〕

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：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（改訂第4版）、p. 46、ライフサイエンスメディカ、東京（2002）。

なお、2013 年に改訂された第 7 版でも、花粉症の初期療法として「花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で内服開始」と記載されている。

(2) 本剤の使用により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。

〔解説〕

クラリチン®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。

7. 相互作用

ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている。

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

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	ロラタジン及び活性代謝物（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。【【薬物動態】の項参照】	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、ロラタジンから活性代謝物（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。【活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明】

(解説)

³H-ロラタジンを経口投与した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¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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^{注)}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_{max}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_{max}及びAUCはそれぞれ67%及び73%上昇した¹⁹⁾。

(参考：外国人データ)

注) 国内では外用剤のみ発売

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈成人〉

クラリチン[®]錠 10mg 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中、173 例（10.5％）に認められた。主なものは、眠気 105 件（6.4％）、倦怠感 23 件（1.4％）、腹痛 15 件（0.9％）、口渇 15 件（0.9％）、嘔気・嘔吐 9 件（0.5％）であった。

また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中、72 例（4.9％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 13 件（0.9％）、AST（GOT）上昇 10 件（0.7％）であった。

製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では 7,049 例中 110 例（1.6％）に副作用が認められた。主なものは、眠気 52 件（0.7％）、腹痛 7 件（0.1％）、口渇 6 件（0.1％）、便秘 5 件（0.1％）であった。

[再審査終了時]

製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例（4.8％）に副作用が認められた。主なものは、眠気 2 件（1.9％）であった。

[再審査終了時]

〈小児〉

用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中、10 例（5.1％）に認められた。主なものは、眠気 7 件（3.6％）、腹痛 2 件（1.0％）であった。

また、臨床検査値の異常変動は 197 例中、6 例（3.0％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 2 件（1.0％）、AST（GOT）上昇 2 件（1.0％）であった。

特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8％）に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件（0.3％）であった。

[再審査終了時]

製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8％）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3％）であった。

[再審査終了時]

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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。

（解説）

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[®]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。

- 2) **てんかん（頻度不明）**：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。

（解説）

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）²⁸⁾。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（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

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。

4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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し、適切な処置を行うこと。

（解説）

肝機能異常については、クラリチン[®]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、 γ -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、2004年4月に追記した。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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			咽頭痛、鼻の乾燥感	
消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐、	下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎	胃炎
過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤
皮膚				脱毛
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン値上昇、A1-P上昇、 γ -GTP上昇		
腎臓		蛋白尿、BUN上昇		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、難聴、ほてり、浮腫（顔面・四肢）、味覚障害、月経不順、胸部不快感	不正子宮出血、胸痛

(4) 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(%)										
精神神経系										
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%
呼吸器										
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%
消化器										
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%
過敏症										
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	－
皮膚										
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	－
腎臓										
排尿困難	1	0.01%	1	0.06%	0	－	0	－	0	－
循環器										
動悸	5	0.05%	2	0.12%	0	－	3	0.04%	0	－
頻脈	1	0.01%	1	0.06%	0	－	0	－	0	－
その他										
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（％）										
肝臓										
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	－
腎臓										
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%
血液										
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	－
その他										
尿糖	3	0.15%	3	0.20%	0	－	0	－	0	－

(5) 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 χ^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 χ^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 χ^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 χ^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 χ^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 χ^2 test (連続性補正)
	有	509	8	11	(1.57%)	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照]

（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）³⁹⁾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）^{40), 41)}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、慎重に投与する必要があると考えられる。

*：40mg は承認外用量（17頁「V. 2. 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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]（【薬物動態】の項参照）]

（解 説）

(1) 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^{54)～57)}、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⁴⁸⁾。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。

(2) 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、 $AUC_{母乳}/AUC_{血漿}$ 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⁴⁹⁾。

以上のことから授乳中の婦人には、本剤の投与を避けることが望ましいと考えられる。

*：40mg は承認外用量（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

11. 小児等への投与

クラリチン®錠 10mg、クラリチン®レディタブ®錠 10mg

- (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。
(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(解 説)

(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。

(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®ドライシロップ 1%

低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内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_{H₁}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、アレルゲン皮内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。アレルゲン皮内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。

13. 過量投与

徴候、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。
処 置：一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

(解 説)

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。

14. 適用上の注意

(1) 錠 10mg

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(解 説)

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。

(2) レディタブ®錠 10mg

1) **薬剤交付時：**以下の点について指導すること。

- a. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- b. 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。
- c. 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。

2) **服用時：**口腔内で速やかに崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。

(解 説)

1) **薬剤交付時：**

- a. 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。
- b. 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。
- c. 製剤学的な特質上、フویل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。

2) **服用時：**

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。

ただし、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。

ドライシロップ 1%

調製時：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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

25 頁「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁵⁸⁾

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 ⁻⁶ 、 1×10 ⁻⁵ 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 ⁻⁷ 、2×10 ⁻⁶ 、 2×10 ⁻⁵ 、2×10 ⁻⁴ 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 ⁺ 排泄量の 増加 30mg/kg 以上で Na ⁺ /K ⁺ 比の増加 300mg/kg で Cl ⁻ 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

(4) 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^{59～63)}

表Ⅸ－2 単回投与毒性試験

動物種	性	匹数/群	概略致死量	LD ₅₀ 値	
			経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR 系)	雄	5～15	2000	1601	>5000
	雌	5～15	>2000	1458	>5000
ラット (SD 系)	雄	5～10	>2000	5134	>5000
	雌	5～10	>2000	2908	>5000
カニクイザル	雄/雌	各 1	80～1280 死亡例なし		

(2) 反復投与毒性試験^{64～71)}

表Ⅸ－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		
	経口	12	40	2、8、32	1.0	32mg/kg：体重増加抑制・肺泡沫細胞
カニクイザル	経口	3	8	8、24、72	24	72mg/kg：散瞳・末梢血リンパ球の空胞化・心電図変化（QRS 間隔延長）
	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：散瞳・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) 生殖発生毒性試験^{54~57)}

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 ₁ 又はF ₂ 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 ーランドホ 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 ₁ 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

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性^{72~78)}

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。

2) がん原性^{79, 80)}

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。

3) 抗原性^{81, 82)}

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

（9～10 頁「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

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%：気密・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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）

レディタブ®錠は自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べ柔らかい）

（55 頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

クラリチン®錠 10mg	:	100 錠（PTP10 錠×10） 420 錠（PTP14 錠×30） 500 錠（PTP10 錠×50） 1,000 錠（PTP10 錠×100） 300 錠（バラ）
クラリチン®レディタブ®錠 10mg	:	50 錠（ブリスター10 錠×5） 300 錠（ブリスター10 錠×30）
クラリチン®ドライシロップ 1%	:	0.5g×150 包 100g

7. 容器の材質

表 X-1 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%
<瓶包装> 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） <PTP 包装> PTP シート：アルミニウム/ ポリ塩化ビニル	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	<瓶包装> 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） <アルミ SP 包装> 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

8. 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塩酸、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

9. 国際誕生年月日

1987 年 9 月 15 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-2 製造販売承認年月及び承認番号

	製造（販売）承認年月日	承認番号
クラリチン®錠 10mg	2002 年 7 月 5 日	21400AMZ00523000
クラリチン®レディタブ®錠 10mg	2004 年 2 月 27 日	21600AMY00070000
クラリチン®ドライシロップ 1%	2007 年 10 月 19 日	21900AMZ00081000

11. 薬価基準収載年月日

クラリチン®錠 10mg : 2002 年 8 月 30 日

クラリチン®レディタブ®錠 10mg : 2004 年 6 月 25 日

クラリチン®ドライシロップ 1% : 2007 年 12 月 14 日

12. 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®錠 10mg

クラリチン®レディタブ®錠 10mg

用法・用量追加（小児用量追加）：2007 年 10 月 19 日

（17 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

13. 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。）

14. 再審査期間

クラリチン®錠 10mg、クラリチン®レディタブ®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®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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表 X-3 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®錠 10mg	114946301	4490027F1022	610462028
クラリチン®レディタブ®錠 10mg	116259201	4490027F2029	620001925
クラリチン®ドライシロップ 1%	118229302	4490027R1029	620005886

17. 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) 奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望，1991, **34** (S-8), 673 200200259
- 2) 奥田稔ほか：耳鼻臨床，2002, **S107**, 1 200200447
- 3) 奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望，1992, **35** (S-4), 327 200200130
- 4) 奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望，1992, **35** (S-1), 13 200200101
- 5) 原田昭太郎ほか：臨床医薬，2002, **18** (7), 907 200200762
- 6) 川島眞ほか：臨床医薬，2002, **18** (7), 881 200200446
- 7) 久木田淳ほか：臨床医薬，1990, **6** (12), 2689 199001409
- 8) 久木田淳ほか：臨床医薬，1990, **6** (11), 2457 199001412
- 9) 久木田淳ほか：臨床医薬，1990, **6** (11), 2443 199001413
- 10) 石川哮ほか：臨床医薬，2007, **23** (11), 965 200705177
- 11) 川島眞ほか：臨床医薬，2007, **23** (11), 991 200705176
- 12) Nakano, S. et al. : 臨床薬理，2007, **38** (6), 401 200401011
- 13) Roth, T. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 1987, **80** (1), 94 200101260
- 14) Riedel, W.J. : Management of Allergy in the 1990's, 1990, 38 200703158
- 15) Ramaekers, J. G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, **42** (4), 363 200101289
- 16) Neves-Pinto, R. M. et al. : American J. Rhinology, 1992, **6** (1), 23 200101288
- 17) 新薬承認情報集：心電図に及ぼす影響の検討，2002, 629 200702726
- 18) Brannan, M. D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995, **58** (3), 269 200200279
- 19) Kosoglou, T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, **50** (6), 581 200200278
- 20) 新薬承認情報集：第 I 相臨床試験，2002, 377, 435 200702848
- 21) 新薬承認情報集：モルモットの H₁ 受容体親和性，2002, 241 200702727
- 22) Anthes, J. C. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2002, **449** (3), 229 200301188
- 23) 新薬承認情報集：モルモットのヒスタミン誘発収縮に対する作用，2002, 245 200702838
- 24) 新薬承認情報集：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，
2002, 239, 246 200702839
- 25) Barnett, A. et al. : Agents Actions, 1984, **14** (5-6), 590 200200281
- 26) 新薬承認情報集：アレルギー性皮膚炎モデルにおける作用，2002, 235 200702840
- 27) 新薬承認情報集：アレルギー性鼻炎モデルにおける作用，2002, 237 200702842
- 28) 中島光好ほか：臨床医薬，1990, **6** (8), 1537 199001411
- 29) 亀井千晃ほか：薬理と治療，1996, **24** (1), 49 200101262
- 30) Kreutner, W. et al. : Allergy, 1987, **42** (1), 57 200101257
- 31) 新薬承認情報集：薬物動態：食事の影響，2002, 385 200702867
- 32) 社内資料（生物学的同等性試験，2003） 200400980
- 33) 瀬底正吾ほか：臨床医薬，2008, **24** (1), 85 200800294
- 34) 社内資料（シロップ剤における食事の影響，2004） 200703154
- 35) 社内資料（シロップと錠の生物学的同等性，2004） 200703155
- 36) 社内資料（小児における薬物動態，1990） 200703156
- 37) 社内資料（小児における薬物動態，1999） 200703157
- 38) 社内資料（小児及び成人患者における薬物動態，2010） 201001135
- 39) 新薬承認情報集：高齢者における薬物動態，2002, 389 200702888

40) Hilbert, J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1987, 27 (9), 694	200101206
41) 社内資料 (健康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, 1986)	200101205
42) 新薬承認情報集: 肝障害患者における薬物動態, 2002, 390	200702889
43) 新薬承認情報集: 腎障害患者における薬物動態, 2002, 391	200702890
44) 新薬承認情報集: 血漿蛋白結合, 2002, 348	200702891
45) 新薬承認情報集: ラットの胆汁中排泄, 2002, 365	200702845
46) 新薬承認情報集: ラットの組織中濃度 (単回投与), 2002, 326	200702846
47) Wang, E. J. et al. : Drug Metab. Dispos., 2001, 29 (8) 1080	200200520
48) 新薬承認情報集: ラットの胎盤・胎児移行性, 2002, 344	200702875
49) Hilbert, J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1988, 28 (3), 234	200101240
50) 新薬承認情報集: ラットの組織中濃度 (反復投与), 2002, 332	200702876
51) Yumibe, N. et al. : Biochem. Pharmacol., 1996, 51 (2), 165	200101246
52) 新薬承認情報集: ヒトにおける薬物動態試験, 2002, 355, 375	200702844
53) Chen, C. et al. : Drug Metab. Dispos., 2003, 31 (3), 312	201400870
54) 新薬承認情報集: ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験, 2002, 178	200702877
55) 新薬承認情報集: ラットの胎児器官形成期投与試験, 2002, 182	200702878
56) 新薬承認情報集: ウサギの胎児器官形成期投与試験, 2002, 186	200702879
57) 新薬承認情報集: ラットの周産期及び授乳期投与試験, 2002, 188	200702880
58) 新薬承認情報集: SCH29851 一般薬理試験, 2002, 295	200702859
59) 新薬承認情報集: ラット及びマウスにおける経口投与毒性試験, 2002, 130	200702860
60) 社内資料 (マウスの単回投与毒性試験, 1997)	200200444
61) 社内資料 (ラットの単回投与毒性試験, 1997)	200200445
62) 新薬承認情報集: カニクイザルの漸増投与耐性試験, 2002, 131	200702861
63) 新薬承認情報集: ラット及びマウスにおける腹腔内及び皮下投与毒性試験, 2002, 133	200702862
64) 新薬承認情報集: ラットの 3 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 135	200702863
65) 新薬承認情報集: ラットの 3 ヶ月間低用量経口投与毒性試験, 2002, 142	200702865
66) 新薬承認情報集: ラットの 6 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 144	200702864
67) 新薬承認情報集: ラットの 12 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 150	200702866
68) 新薬承認情報集: ラットの 12 ヶ月間低用量経口投与毒性試験, 2002, 153	200702870
69) 新薬承認情報集: カニクイザルの 3 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 155	200702869
70) 新薬承認情報集: カニクイザルの 6 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 158	200702868
71) 新薬承認情報集: カニクイザルの 17 ヶ月間経口投与毒性試験, 2002, 163	200702910
72) 新薬承認情報集: 細菌を用いる復帰変異試験, 2002, 192	200702874
73) 新薬承認情報集: マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験, 2002, 195	200702873
74) 新薬承認情報集: CHO を用いる遺伝子突然変異試験, 2002, 200	200702872
75) 新薬承認情報集: ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験, 2002, 196	200702871
76) 新薬承認情報集: マウス小核試験, 2002, 197	200702887
77) 新薬承認情報集: ラット肝初代培養細胞を用いる不定期 DNA 合成試験, 2002, 198	200702886
78) 新薬承認情報集: マウスを用いる肝細胞の DNA 付加体形成についての検討, 2002, 199	200702885
79) 新薬承認情報集: マウスの 18 ヶ月間がん原性試験, 2002, 201	200702884
80) 新薬承認情報集: ラットの 2 年間がん原性試験, 2002, 208	200702883
81) 新薬承認情報集: モルモットの抗原性試験, 2002, 224	200702882
82) 新薬承認情報集: マウスの抗原性試験, 2002, 224	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 123 カ国において承認を取得し、販売されている（2015 年 1 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を表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・効果、用法・用量

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

【用法・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（2015 年 9 月調査）

国名 発売年 ^a 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 ^b	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	成人または 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Claritin® Reditabs® ^b	10mg 口腔内崩壊錠		成人または 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Claritin® Reditabs® ^b	5mg 口腔内崩壊錠		成人または 6 歳以上の小児： 1 回 5mg 1 日 2 回
	Claritin® Liqui-Gels® capsules ^b	10mg カプセル		成人または 6 歳以上の小児： 1 回 10mg 1 日 1 回
	Children's Claritin® Grape Flavored Syrup ^b	1mg/mL シロップ剤		成人または 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 ^b	5mg チュアブル錠		成人または 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	Claritin® Allergy 10mg Tablets ^b	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	成人または 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
	Claritin® Rapide Allergy 10mg Tablets ^b	10mg 口腔内崩壊錠		成人または 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
	Claritin® Allergy	1mg/mL シロップ剤		成人または 13 歳以上の小児、2

	1mg/ml Syrup ^b			歳から 12 歳の小児で体重 30kg 超：1 回 10mg 1 日 1 回 2 歳から 12 歳の小児で体重 30kg 以下：1 回 5mg 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 または 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

妊婦に関する海外情報

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準

カテゴリー：B1（2015 年 9 月調査）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に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]

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。（【薬物動態】の項参照）]

XIII. 備 考

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

発 売

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

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