

衛 研 発 第 3053 号

平成 12 年 10 月 31 日

厚生省医薬安全局長 殿

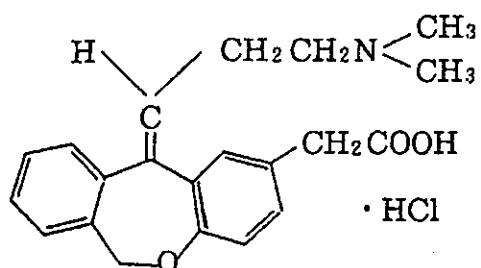
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] アレロック、塩酸オロパタジン協和、アレロック錠 2.5、同 5
[一般名] 塩酸オロパタジン
[申請者名] 協和醸酵工業株式会社、協和油化株式会社
[申請年月日] 平成 8 年 7 月 10 日
[剤型・含量] 1 錠中塩酸オロパタジンとして 2.5mg、5mg を含有する製剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部
[調査会] 新医薬品第三調査会



化学名

(日本名) (Z)-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ [b, e]
オキセピン-2-酢酸 一塩酸塩

(英名) (Z)-11-(3-dimethylaminopropylidene)-6,11-
dihydrodibenz [b, e] oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名] アレロック、塩酸オロパタジン協和、アレロック錠 2.5、同 5
[一般名] 塩酸オロパタジン
[申請者名] 協和醸酵工業株式会社、協和油化株式会社
[申請年月日] 平成 8 年 7 月 10 日

[審査結果]

提出された承認申請資料からアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等の皮膚疾患に対する有効性・安全性が示されたと判断する。同時に申請された気管支喘息の効能・効果については、今回の提出資料からは十分な有効性の根拠が示されたとはいえ難く、申請者から気管支喘息を申請効能・効果から削除する旨が回答されている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）

[用法・用量]

通常、成人には 1 回塩酸オロパタジンとして 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 12 年 1 月 19 日

1. 品目の概要

【販売名】 アレロック、塩酸オロパタジン協和、アレロック錠 2.5、同 5、同 10

【一般名】 塩酸オロパタジン

【申請者名】 協和醸酵工業株式会社、協和油化株式会社

【申請年月日】 平成 8 年 7 月 10 日

【剤型・含量】 1 錠中塩酸オロパタジンとして 2.5mg、5mg、10mg を含有する製剤

【申請時効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）

【申請時用法・用量】

1. 気管支喘息

通常、成人には 1 回塩酸オロパタジンとして 10mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）

通常、成人には 1 回塩酸オロパタジンとして 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

（本品目については、審査センターにおいて審査がなされているほか、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている。）

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬はムスカリン M_1 受容体拮抗作用や中枢神経系への影響が少ないことを目標に合成されたヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主な作用とする抗アレルギー剤であり、原体は協和油化株式会社と協和醸酵工業株式会社の共同で開発され、製剤は協和醸酵工業株式会社で開発された。

外国では、アルコン社により米国等においてアレルギー性結膜炎を適応に点眼剤が承認されているが、申請適応症での開発及び上市はされていない。

なお、申請時の効能・効果は気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）であったが、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用での気管支喘息に対する臨床的効果について審査センターにおける審査において説明を求めたところ、申請者より申請効能から削除する旨の回答がな

され、これを了承した。

さらに、新医薬品第三調査会審議において、「蕁麻疹、アレルギー性鼻炎に対する有用性を示すためには、プラセボに対する薬効を証明し、かつ、申請用量が適切であることを示す資料の提出が必要であると考えられるため、申請者としての見解を示すこと。」との調査会見解が示された。これに対して申請者より、調査会見解に対しては、提出した資料で十分である旨の回答がなされている（経緯等の詳細は臨床の項を参照のこと）。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターは、含量均一性試験、及び含量の規格値は実測値を考慮して再検討するとともに設定根拠を明確にするよう指摘した。これに対して申請者からは、含量については、申請した3製剤での実測値から 〃 〃 〃 は妥当であり、含量均一性試験の規格値についても妥当であるとの回答がなされた。

調査会は、定量法において平均値が100を越える傾向が見られていることについて説明するとともに、定量法に問題がないかについても検討するよう指摘した。また、指導事項として、申請書の「規格及び試験方法」に 〃 〃 〃 を添付すること、及び 〃 〃 〃 の規格値レベルにおける安全性について説明することとされている。

ハ．安定性に関する資料

安定性に関しては、原薬及び製剤について、42カ月間長期保存試験、6カ月間加速試験、温度、湿度及び光に対する苛酷試験が実施されている。審査センター及び調査会において特に問題とした事項はない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。マウス経口投与のLD₅₀値は雄1.15g/kg、雌1.83g/kg、ラット経口投与のLD₅₀値は、雄で3.0～5.0g/kg（算出不能）、雌で3.87g/kg、静脈内投与では、雄で127.5mg/kg、雌で144.1mg/kg、イヌ経口投与の概略の致死量は雌雄共に5.0g/kg以上、静脈内投与では、雄で約300mg/kgと推察された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット4週間投与では60mg/kg/日で異常呼吸音が認められたため、無毒性量は20mg/kg/日と推察された。イヌ4週間投与では50mg/kg/日で嘔吐等が認められたため、無毒性量は10mg/kg/日と推察された。ラット13週間投与では25mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたため、無毒性量は6mg/kg/日と推察された。イヌ13週間投与では40mg/kg/日で鼻端や口腔粘膜の乾燥等が認められたため、無毒性量は10mg/kg/日と推察された。

ラット 52 週間投与では 100mg/kg/日 で異常呼吸音、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたため、無毒性量は 10mg/kg/日 と推察された。イヌ 52 週間投与では 40mg/kg/日 で鼻端や口腔粘膜の乾燥及び体重増加抑制が認められたため、無毒性量は 5mg/kg/日 と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与 (Seg. I) では、親動物に対する 50mg/kg/日 以上の投与群に散瞳等が、400mg/kg/日 投与群に受胎率及び着床率の低下等が、胎児では 400mg/kg/日 投与群 (最高投与量) でも影響が認められなかったため、無毒性量は親動物の一般毒性で 6mg/kg/日、生殖能で 50mg/kg/日、胎児で 400mg/kg/日 と推察された。ラット胎児器官形成期投与 (Seg. II) では、親動物に対する 200mg/kg/日 以上の投与群に異常呼吸音等が、生殖能では 600mg/kg/日 投与群 (最高投与量) でも影響が認められず、出生児及び胎児では 600mg/kg/日 投与群に胎児体重の低下が認められたため、無毒性量は親動物の一般毒性で 60mg/kg/日、生殖能で 600mg/kg/日、出生児及び胎児で 200mg/kg/日 と推察された。ウサギを用いた同試験では、親動物に対する 400mg/kg/日 以上の投与群に異常呼吸音等が、生殖能及び胎児では 400mg/kg/日 投与群 (最高投与量) でも影響が認められなかったため、無毒性量は親動物の一般毒性で 100mg/kg/日、生殖能及び胎児で 400mg/kg/日 と推察された。ラット周産期及び授乳期投与 (Seg. III) では、親動物の 20mg/kg/日 以上の投与群で摂餌量の減少等が、生殖能では 600mg/kg/日 投与群 (最高投与量) でも影響が認められず、出生児及び胎児では 4mg/kg/日 以上の投与群で出生児に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物の一般毒性で 6mg/kg/日、生殖能で 600mg/kg/日、出生児及び胎児で 2mg/kg/日 と推察された。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて実施され、本剤に特異的な抗体が産生される可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、本剤ががん原性を有する可能性は低いと考えられた。

類縁物質の毒性では、マウスを用いた単回投与毒性試験において、本剤の 0.225~1.8g/kg、N-オキシド体、N-モノ脱メチル体及び 0.237 ~1.9g/kg 投与では症状発現及び死亡は認められず、 0.125~2.0g/kg 投与で LD₅₀ 値は雄 250~500mg/kg、雌 353.6mg/kg と推察された。 の変異原性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施された結果、染色体異常試験において、染色体異常誘発作用が認められたが、その他の試験結果は陰性と考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験では、アレルギー性鼻炎及び皮膚アレルギー疾患の特徴を有する動物実験モデルを用い、経口投与による本薬の薬理作用を検討した。

本薬は、受動感作モルモットにおいて、抗原点鼻後のくしゃみ反応及び鼻掻き行動を0.03mg/kg以上及び1mg/kgで有意に抑制し、能動感作モルモット及びラットにおいて、鼻漏の評価指標とした鼻粘膜血管透過性亢進反応を抑制し、ID₅₀値はそれぞれ0.6mg/kg及び0.3mg/kgであった。受動感作モルモットにおいて、鼻閉の評価指標とした抗原点鼻後の即時型及び遅発型の鼻腔内容積の減少を各々0.1及び1mg/kg以上で有意に抑制した。また、ジニトロフェニル化卵白アルブミン及びOAを抗原としたラットPCAモデルにおける本薬のID₅₀値は、0.04mg/kg及び0.09mg/kgであった。抗アレルギー作用に関するその他の検討結果として、本薬は、補体関与のForssman反応を3mg/kg以上で有意に抑制したが、II～IV型アレルギー反応には影響を及ぼさなかった。

本薬の作用機序に関する試験では、アレルギー反応の発症に関与する化学伝達物質の産生・遊離過程及び生物活性に及ぼす影響並びにタキキニン関与の反応に及ぼす影響が検討された。本薬による*in vitro*でのヒスタミンH₁拮抗作用のK_i値は16nMであり、*in vivo*でのヒスタミン誘発モルモット気道収縮及びラット皮膚透過性亢進反応に対する抑制反応のID₅₀値は、各々0.0085mg/kg (iv)及び0.02mg/kg (po)であった。また、本薬は、PAFにより誘発されるモルモットでの気道収縮反応、気道過敏性発現及び好酸球浸潤を各々1,3,10mg/kg以上 (po)で抑制し、モルモット摘出気管支筋標本におけるタキキニン関与の収縮反応を1μM以上の濃度で抑制した。

ヒトにおける代謝物であるN-モノ脱メチル体M1及びN-オキシド体M3の抗アレルギー作用をPCA及びヒスタミン誘発気道収縮反応により検討した結果、ラット及びモルモットにおいて、M1は未変化体とほぼ同等の抑制作用を示した。

一般薬理試験では、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコを用いて、一般症状、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、消化器系、呼吸・循環器系、血液系、水及び電解質代謝、生殖器に対する作用を検討した。麻酔イヌにおいて、本薬5mg/kg (iv)で呼吸数と心拍数の増加、平均血圧の軽度な下降が認められたが、心電図波形に影響はなかった。無麻酔イヌにおいて本薬100mg/kg (po)でQTcの延長と心拍数の増加が認められた。

調査会では、抗ヒスタミン作用を主作用とする類薬が多い現状を踏まえて本薬の臨床的必要性についてコメントを求めている。また、本薬の作用部位は多様であることが示されているが、それらの用量反応関係はいずれも明確ではなく、H₁受容体遮断作用以外の作用がどの程度臨床効果に寄与しているかと考えるかについて、試験管内/経口投与量、臨床用量及び血中濃度等を考慮した説明を求めている。さらに、代謝物の薬効の臨床効果への寄与及び本薬連用時の反応性の変化についても説明を求めている。安全性に関して、類薬で認められている重篤な副作用等との関係から、臨床において併用される可能性のある薬剤との相互作用についてのコメントを求め、特にエリスロマイシンやケトコナゾール併用あ

るいは低カリウム血症等に関しては、心電図への影響についての説明を求めている。また、肝障害を有する患者に対する本薬使用の注意喚起の必要性、細胞接着因子の発現阻害作用に関連した副作用及び血液凝固系に影響する濃度と臨床用量との関係についてコメントを求めている。これらの点については、申請者からの回答の提出を待つて引き続き審査を行う必要がある。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の吸収は、ラット、モルモット、サル及びイヌを用い、 ^{14}C -標識体及び非標識体を用いて検討された。なお、未変化体の高感度定量法としてRIA法が用いられているが、この方法による代謝物M1との交差反応は27%であった。本薬は、経口投与後2時間以内に C_{\max} に達し、1mg/kg経口投与時のバイオアベイラビリティは60.8~100%であった。ラット及びイヌ(0.3~3mg/kg)、モルモット(1~10mg/kg)経口投与後の C_{\max} 及びAUCは投与量に比例して増加した。本薬の主な吸収部位は、ラットでは十二指腸から空腸であった。ラットへの1mg/kg1日1回21日間反復経口投与後の未変化体 C_{\max} 及びAUCは単回投与とほぼ同様であった。

本薬の分布は、雄性ラット、妊娠ラット及び授乳期ラットに ^{14}C -標識体1mg/kg経口投与後の組織内放射能濃度測定及び全身オートラジオグラフィにより評価された。雄性ラットにおいて、大部分の組織は投与後0.5時間に最も高い放射能濃度を示し、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱内放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。 ^{14}C -標識体1mg/kgの21日間反復経口投与後の肝臓、腎臓、肺、気管、脳における C_{\max} 及びAUCは、単回投与後の値の0.6~1.7倍であった。妊娠ラットにおける胎児血漿及び組織内放射能濃度は、母獣血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍であった。授乳期ラットの乳汁中放射能及び未変化体濃度から、未変化体は比較的高い乳汁移行性を示した。本薬の血清蛋白結合率(*in vitro*)は、ラット、モルモット、サル、イヌ及びヒトで47.3~66.7%であり、ヒト血清での主結合蛋白はアルブミンであった。

本薬のラット及びイヌにおける推定代謝経路は、側鎖のN-脱メチル化、ジベンズオキセピン環の水酸化及びその硫酸抱合化並びに側鎖のNの酸化と推定され、血漿中、尿中及び糞中には主に未変化体として存在した。雌ラットへの7日間の反復経口投与(0.1、1、25mg/kg)による肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

^{14}C -標識体1mg/kg経口投与後の主要排泄経路は、イヌでは尿中であり、ラットでは尿中排泄に比べ糞中への排泄が多かった。ラットでは、投与後72時間までに投与放射能の46%が胆汁中に排泄され、放射能は一部再吸収され腸肝循環が認められた。ラットにおける腎排泄を定型的腎クリアランス法により検討した結果、本薬の腎排泄機構として、糸球体濾過に加えて尿細管からの分泌の関与が示唆された。 ^{14}C -標識体1mg/kgの21日間反

復経口投与後の尿及び糞中への排泄比率は1回投与後からほぼ一定であった。

2. ヒトにおける成績

本薬のヒトにおける薬物動態は、健康成人男子、高齢者及び腎不全患者において検討された。

健康成人男子に本薬経口投与後（5～80mg）、血漿中未変化体濃度（RIA法）は0.5～2時間に C_{max} を示した後、二相性の消失を示し、消失相の半減期は7.13～9.36時間であった。投与量と C_{max} 及びAUCとの間には比例関係が認められた。80mg経口投与後の血漿中には代謝物N-オキシド体（M3）及びN-モノ脱メチル体（M1）が未変化体の約7%及び1%存在した。投与後48時間までの未変化体、M1及びM3の尿中累積排泄率は、投与量の58.7～73.4%、0.17～1.67%及び2.23～4.62%であった。

食事の影響は、本薬10mg経口投与において評価され、摂食下では、 T_{max} の遅延（約0.3時間）、AUCの低下（約16%）が認められた。

本薬10mg又は20mg1日2回反復投与により、7日目の C_{max} 及び C_{min} は、それぞれ1.14及び1.72倍（10mg）、1.19及び1.85倍（20mg）であった。

健康高齢男子に本薬10mgを経口投与後の血漿中濃度（RIA法）は健康成人男子と比較して高く、 C_{max} 及びAUCは約1.3倍及び1.8倍であり、腎クリアランスは健康成人男子の約0.5倍と有意に低い値を示した。10mg1日2回計10回反復経口投与したとき、最終回投与後の C_{max} 及び C_{min} は、健康成人男子と比較して約1.4倍及び2.5倍高かった。

腎不全患者（血液透析導入前及び血液透析患者）に本薬10mgを経口投与時、健康成人男子と比較して、 C_{max} は2.3及び2.5倍、AUCは8及び10倍であった。

本剤の3製剤（1錠中本薬それぞれ2.5mg、5mg及び10mg含有）の生物学的同等性試験を5mg錠を対照薬、2.5mg錠及び10mg錠を試験薬とした2×2クロスオーバー法により評価した結果、AUC及び C_{max} 共に平均値の差は20%以内であり、薬剤間に有意差を認めなかった。5mg錠と10mg錠の試験での C_{max} の検出力は75.5%であった。

以上より、ヒトにおける本薬の薬物動態の特徴として、吸収に及ぼす食事の影響は比較的小さく、血清蛋白結合率は比較的低く、代謝を受けにくく、経口投与量の多くが未変化体として尿中に排泄されることが示された。本薬の主要な消失機構は腎排泄であり、高齢者及び腎不全患者では腎機能低下に伴う血漿中濃度の上昇が認められ、かかる旨は使用上の注意の慎重投与の項に記載されている。また、乳汁中への移行性が高いことから、授乳中の投与は避けるよう使用上の注意に記載されている。

調査会では、本薬静脈内投与時及び経口投与時の血漿中濃度推移が、それぞれ三相性及び二相性となった点についてコメントを求めている。また、本薬10mgの健康成人男子への反復経口投与後、活性代謝物M1の累積尿中排泄率が単回投与後と比較して有意に低下

する理由及び M1 の生成に關与する P450 の分子種について回答するよう求めている。薬物相互作用については、他薬共存により本薬の非結合型濃度が 1.4 倍上昇したことに対して、血清蛋白結合に關する薬物相互作用の影響は少ないとみなした根拠及び本薬が他薬の血清蛋白結合に与える影響についてのコメントを求めている。さらに 5mg 錠と 10mg 錠の生物学的同等性試験において c_{max} に関しては基準値を満足していない点についてコメントを求めている。これらの点については、申請者からの回答の提出を待つて引き続き審査を行う必要がある。

ト. 臨床試験の試験成績に關する資料

1. 提出された申請資料の概要

第 I 相試験では、健康成人男子に本薬 5-80mg の単回投与、1 回 10mg 1 日 2 回 7 日間の反復投与が行われた。単回投与では 40mg 以上の投与で眠気、倦怠感等が認められた。反復投与では特記すべき所見は認められなかった。

○アレルギー性鼻炎について

前期第 II 相試験では、通年性アレルギー性鼻炎の 148 症例を対象に 5mg/日、10mg/日、20mg/日 (分 2、2 週間投与) の用量比較が行われた。改善率は 5mg 群 46%、10mg 群 61%、20mg 群 49% で 10mg 群の値が最も高かったが、3 群間に有意差は認められなかった (U 検定 (以下「U」と略す))。概括安全度、有用度においても 3 群間に有意差は認められていない。症状別にみると 5mg 群が最も高い改善率を示す鼻症状・所見が多く、本試験において用量相関性は認められなかった。主な副作用は眠気で、特に臨床上問題となる検査値異常はなかった。

後期第 II 相試験では、眠気の発現率が前期第 II 相試験で 20mg 群に高かった (20%) ことを考慮し、2mg/日、5mg/日、10mg/日 (分 2、4 週間投与) の 3 群比較が 234 症例を対象に二重盲検法で実施された。その結果、最終全般改善度は 2mg 群 44%、5mg 群 53%、10mg 群 65% で、用量反応性の傾向が見られた ($p=0.066$ (H 検定))。また 10mg 群が 2mg 群に比べ高い改善率 ($p=0.016$, U) が示された。概括安全度、有用度では有意差は認められなかった。症状別にみると、10mg 群が必ずしもより高い改善率を示してはいないという点が問題であると考えられた (調査会での審議の項を参照のこと)。主な副作用は眠気 (10mg 群で 9.5% に発現) で、重篤な副作用、特に問題となる検査値異常は認められていない。試験結果から、申請者は本薬の至適用量を 10mg/日 (分 2) と判断した。

第 III 相比較試験は、オキサトミド 60mg/日と本薬 10mg/日 (いずれも分 2、4 週間投与) の比較を目的として通年性アレルギー性鼻炎患者 211 例を対象に二重盲検法で実施された。最終全般改善度は本薬群 62%、オキサトミド群 57% で両群間の同等性 (対照薬に対する非劣性) が検証されている ($\Delta=10\%$, $p=0.018$)。概括安全度、有用度は同程度の値で

あった。主な副作用は両群とも眠気で 30%程度発現した。臨床検査値は肝機能検査値 (GOT, GPT 等) において異常変動が両群に見られたが、その発現率・変動幅は本薬群が少なかった。

○皮膚科領域の効能 (慢性蕁麻疹・掻痒性皮膚疾患) について

慢性蕁麻疹の前期第Ⅱ相試験では、73 例を対象に 2mg/日、5mg/日、10mg/日 (分 2、2 週間投与) の 3 群比較がオープン試験で実施された。最終全般改善度は 2mg 群 92%、5mg 群 86%、10mg 群 87%であり、3 群間に有意差は認められなかった。概括安全度、有用度においても 3 群間に有意差は認められていない。

後期第Ⅱ相試験では、慢性蕁麻疹に対する至適用量を検討する目的で 233 例を対象に 0.4mg/日、2mg/日、10mg/日 (分 2、2 週間投与) の投与が二重盲検法で行われた。その結果、最終全般改善度は 0.4mg 群 59%、2mg 群 77%、10mg 群 77%で 2mg 群、10mg 群は 0.4mg 群と比較して有意に高い改善率であった (それぞれ $p=0.045$, $p=0.010$ (U))。概括安全度 (「安全性に問題なし」) は 10mg 群 (79%) が 0.4mg 群 (92%) に劣っており、これは眠気の発現、検査値異常 (GOT, GPT 上昇) が 10mg 群に多く見られたことを反映したものと考えられた。これらの指標を合わせて考慮した有用度では 3 群間に有意差は認められなかったが、10mg 群の値が高かったことから、申請者は慢性蕁麻疹に対する至適用量は 10mg/日分 2 と判断した。

第Ⅲ相比較試験は、ケトチフェン 2mg/日と本薬 10mg/日 (いずれも分 2、2 週間投与) の比較を目的として慢性蕁麻疹患者 256 例を対象に二重盲検法で実施された。最終全般改善度は本薬群 78%、ケトチフェン群 67%で本薬群の改善率は有意に高かった ($p=0.019$ (U))。概括安全度、有用度においても本薬群が対照薬群に有意に優るとの結果であった (それぞれ $p=0.0001$, $p=0.013$ (U))。主な副作用は両群とも眠気で本薬群 20%、対照薬群で 38%発現している。臨床検査値は肝機能検査値 GOT, GPT の異常変動発現率は本薬群が低い値であった。

慢性蕁麻疹以外の掻痒性皮膚疾患に対する本薬の効果を評価するためのオープン試験は、10mg/日分 2、2 週間投与で全 398 例を対象に実施された。その結果、最終全般改善度は湿疹・皮膚炎群 75%、痒疹群 51%、皮膚掻痒症 49%、尋常性乾癬 53%、多形滲出性紅斑 83%であった。副作用は 19%に発現し、主なものは眠気であった。なお、1 例 (7□歳男性) に心筋梗塞が発現したが、加齢による冠動脈硬化から偶発したものと判断されており、本薬との因果関係は薄いと考えられた。

長期投与試験としては、慢性蕁麻疹患者 82 例を対象に 8 週間投与が実施された。最終改善率は 87%、効果の減弱は認められておらず、また副作用等も特に長期試験において新たに見られたもの等はなかった。

また高齢者に対する薬物動態試験、腎機能低下患者における薬物動態試験が実施されており、これらの患者に対しては慎重な投与が必要であると判断されている (使用上の注意)。

2. 調査会での審査の概略

初回調査会に提出された資料に対して、新医薬品第三調査会は、

- (1) 慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床試験において、プラセボとの比較がなされていないことからプラセボに対する薬効が明らかでない。
- (2) 通年性アレルギー性鼻炎に対する後期第Ⅱ相試験において、全般改善度と症状別改善度の乖離が大きく用量反応性は不明確であり、至適用量が確認されていない。
- (3) 通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床試験において、試験計画書からの逸脱が多い。
- (4) 慢性蕁麻疹の前期第Ⅱ相試験において、用量反応性が検証されていないにもかかわらず、最高用量の10mgを至適用量とする根拠は不十分である。

との四つの理由から、「本剤の有用性を確認することは困難であると考えられ、本剤の蕁麻疹、アレルギー性鼻炎に対する臨床的有用性を証明するためには、プラセボに対する薬効を証明し、かつ、申請用量が適切であることを示す資料の提出が必要である」旨の調査会見解を申請者に対して示した。

(1)のプラセボに対する薬効に関して、申請者は以下のような回答を提出した。

(申請者の回答の主旨)

本剤に係わる臨床試験については、審査センターにおける審査の段階で自主的に申請効能・効果から削除された気管支喘息の効能・効果において、後期第Ⅱ相試験（公表論文 臨床医薬12：1567,1996）でプラセボ投与群と本剤10mg/日群、20mg/日群との多施設二重盲検比較試験が実施されており、最終全般改善度については20mg群がプラセボ群に有意に優っていたという成績が得られている（ただし、ピークフロー値については両群間に有意差は認められていない）。しかしながら、通年性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹に係わる臨床試験については、プラセボ群を対照群として設定するか否かの検討を、各々の試験の治験総括医師と申請者が行った結果、プラセボ群設定の科学的な意義は認められるものの、他の治療薬の併用を禁止して基本的に単剤で行う通年性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹の試験においては、プラセボ群に割付けられた患者の苦痛などを考慮するとプラセボ群は設け難いとの臨床医の意見があり、プラセボ対照群を設定することは極めて困難な状況であると判断された。その結果、両効能・効果の臨床試験についてはプラセボ群を含めず、目的とするエンドポイントに対して低い効果が推定された低用量群を設定した。

さらに、「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」（平成6年7月25日薬審第494号。以下「ICH E4ガイドライン」とする。）によれば、「用量－反応試験ではプラセボ群を含めることが望ましいが、全ての場合に理論的にプラセボ群が必要というわけではない。プラセボ群がなくても、用量－反応の正の傾きが存在すれば医薬品の有効性の証明になる。」さらに、「原則として、全ての群のデータを用い

て用量による反応の傾向（用量が増えると反応が増すこと）が統計的に有意であることが示せるならば、用量群間の対比較において統計的に有意な差が検出される必要はない。」との記載があることより、治験実施計画書には規定していない（後付け解析として）Cochran-Armitage検定を回答にあたって申請者が実施し、その結果用量反応性に正の傾きが確認された（通年性アレルギー性鼻炎の後期第Ⅱ相試験では改善率（最終全般改善度の解析対象例のうち「改善」以上に判定された患者の割合）について $p=0.008$ ；慢性蕁麻疹の後期第Ⅱ相試験では改善率について $p=0.010$ ）ことから、前述したICH E4ガイドラインの記述を踏まえると、少なくとも本剤の有効性、すなわち本剤はプラセボより優位（優るもの）であることが検証されたと考える。

さらに慢性蕁麻疹、通年性アレルギー性鼻炎の第Ⅲ相比較試験の成績をみると、本剤の改善率は、後期第Ⅱ相試験の改善率を再現しており、また第Ⅲ相比較試験においてそれぞれの対照薬が示した改善率も、既に多数報告されている同種・同効薬の第Ⅲ相比較試験の中でそれぞれが示している改善率（西日本皮膚48：333,1986；臨床医薬10：895,1994；基礎と臨床28：2131,1994；臨床医薬7：2303,1991；臨床医薬6：1623,1990；臨床医薬6：141,1990；西日本皮膚51：492,1989；耳展27（補3）：386,1984）を再現しており、かつ対照薬に対して本剤は、通年性アレルギー性鼻炎では改善率において同等性（非劣性）が検証され、慢性蕁麻疹では改善率において有意に優っていたことから、本剤がプラセボに対して優位であることは裏付けられていると考えられた。

次に、通年性アレルギー性鼻炎に関する臨床試験において試験計画書からの逸脱が多かったのではないかとの調査会からの指摘（上記(3)）に対して、申請者は以下のような回答を行い、申請資料のデータの信頼性は高いものであるとの主張を行った。

（申請者の回答の主旨）

試験実施当時の統計ガイドライン（平成4年3月4日薬新薬第20号）に基づき、治験実施計画書からの逸脱等は「不完全例」として取り扱っているが、これら症例の取扱いは、治験実施計画書の規定どおり、key code 開票前に世話人及びコントローラーの協議により決定されており、その決定は適切であったと考える。また、通年性アレルギー性鼻炎の前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相比較のそれぞれの試験において各投与群の不完全例の有無に偏りは認められず、不完全例（治験実施計画書の選択基準あるいは除外規定からの逸脱例、被験者が治験担当医師の指示どおりに服薬などを行わなかった処置不遵守例、試験開始後の試験処置にかかわる中止・脱落例の3つに大別できる）のうち、逸脱例及び処置不遵守例を全て除外して再解析を行っても、各試験の結論が変わらない。さらに申請資料は、GCP評価会議から一部施設でのGCP違反の指摘を受けて申請者が自主的に全症例に対して行った記載内容の原資料との照合・確認を経て提出されたものである。また申請者は、治験責任医師、治験実施医療機関の選定基

準、CRFと原資料等の照合・確認方法等の充実、SOPの周知徹底等のGCP不遵守を生じない社内体制の整備をその後構築している。

提出された回答について、調査会は、該当する指摘事項（前述の(1)及び(3)）についての回答は了承できるが、本薬の用量設定の根拠に係る部分（前述の(2)及び(4)）については回答が不十分であると判断した。

そこで、新医薬品第3調査会では、

- (1) 通年性アレルギー性鼻炎の効能・効果については、事前に計画された検定においては有意な用量反応性は検証されていない。事後解析により全般改善度で用量反応性が確認されたとの主張であるが、症状別改善度には用量反応性は見られず、また、この全般改善度と症状別改善度の乖離についての説明は不明瞭である。
- (2) 慢性蕁麻疹の効能・効果については、今回提出された回答では前期第Ⅱ相試験の結果から後期第Ⅱ相試験の用量を設定した根拠について明確にされていない。また、後期第Ⅱ相試験の結果において2mgの改善率、安全率が10mgより優っているのにもかかわらず、10mgを至適用量とした理由は依然として明らかではない。

の二点についてさらに回答を求めた（2回目の調査会見解）。

これに対して申請者は、(1)に関して、通年性アレルギー性鼻炎に関する後期第Ⅱ相試験について、全般改善度と症状別改善度の相関性の検討、個別症例における両改善度の整合性の検討、臨床医が全般改善度を判定する際に重視する可能性のある症状に関する検討結果等を示しつつ、症状別改善度に関して明確な用量反応性が見られなかった理由に関する考察を提示している。

また、(2)の慢性蕁麻疹に関する後期第Ⅱ相試験での用量設定根拠については、前期第Ⅱ相試験（、オープン試験）において、2mg群、5mg群、10mg群いずれの群においても重篤な副作用を認めず、また、有効率も91.7%、86.4%、87.0%と高かったことから、本薬は2～10mg/日の用量範囲において特に安全性に問題なく高い有効性を示すと考えられたため、盲検下で2mg群と10mg群の差を確認すること及び本薬の至適用量を検討するためにより低用量群（0.4mg群）を置いたとの回答を申請者から得た。

一方、慢性蕁麻疹に関する後期第Ⅱ相試験における至適用量選択理由に関しては、提出された申請資料 においては有効率が0.4mg群、2mg群、10mg群の順に58.9%（43/73）、77.1%（54/70）、76.5%（52/68）であり、かつ、0.4mg群に対し2mg群、10mg群でそれぞれ有意差が認められた（ $p=0.045$ 及び $p=0.010$ 、(U)）ことから、10mg群を至適用量とする根拠が明らかでないとする見解に対しては、後期第Ⅱ相試験終了時点における有効率はそれぞれ60.0%（45/75）、76.1%（54/71）、77.1%（54/70）という結果であり点推定値で10mg群が一番高かったこと、2mg群は0.4mg群に対し有意差が認められなかったのに対し10mg群は0.4mg群に対し有意に優っていた（ $p=0.094$ 及び $p=0.014$ (U)）こと、及び、安全率においては0.4mg群が10mg群に比べ有意に優れていたものの副作用症状にお

いては各群とも重篤なものがなかったことから、申請者としては至適用量を10mgと判断した。しかし、その後GCP調査に基づく評価結果を受け平成10年9月～11月にかけて自主調査を実施した際に症例の取扱いが一部変更になり、その結果、至適用量の判断を下した試験終了当時のデータと資料に記載されているデータの間に乖離が生じた、との回答を得た。

審査センターでは、データの不整合が生じることを認めるものではないが、試験終了時の情報に基づき10mg群を選択したとの申請者の説明は理解できると判断している。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本薬は平成8年7月10日申請品目であることから、医薬品機構の適合性調査対象には該当しない。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「一部不適合」とされたことから、提出された承認審査資料から不適合と判断された症例を削除した上で審査を行うこととした。

4. 審査センターとしての総合評価

本薬の用法・用量設定の妥当性等に関する申請者からの回答（2回目の調査会見解に対する回答）についての専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合に本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成12年10月26日作成

本品目は調査会で審議されたものであることから、専門協議以降、調査会から指摘された事項も含め、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

ロ.物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

調査会から、定量法において平均値が100を超える傾向が見られることについて説明を求められていた点について、申請者から本データは分析操作によるわずかなバラツキであり定量法に問題はない旨の説明がなされた。また、調査会からの指導事項に対し、規格及び試験方法において を添付すること及び の規格値レベルにおける安全性についても説明があった。（なお、製剤の規格に関して、崩壊試験から溶出試験に変更され、規格として「 分間の溶出率が 以上」と設定されている。）

審査センターではこれらの回答を了承した。

ニ. 毒性に関する資料

調査会及び審査センターは以下の点について説明を求めた。

反復投与及び生殖発生毒性試験でみられた死亡及び異常呼吸音の発生例において、本薬によるヒトでいう DAD (Diffuse alveolar damage) 様の肺毒性が否定できるのか否か尋ねた。申請者は、DAD はびまん性の硝子膜形成等を特徴とする肺胞傷害であり、死亡例及び異常呼吸音発現例の病理組織所見は、当該所見と異なるものであった。さらに死亡例の肺傷害は上部気道及び肺胞部に認められたため、刺激性を有する高濃度の本薬が投与過誤あるいは食道や胃からの逆流により肺に直接的な影響を及ぼしたものと推察され、従って、その肺傷害は DAD とはパターンが異なるものである、と回答した。

さらにラット反復投与毒性試験でみられた下垂体等内分泌器官の重量変化と本薬との関連性についての説明を求めた。申請者は、各内分泌器官に対する本薬のホルモン様作用は否定できないとの推察に基づき、資料 の該当箇所を訂正した。

また、ラット 52 週間反復投与試験でみられた胸腺の退縮等の所見に関し、本薬のリンパ球サブセットないし幹細胞に与える影響について説明を求めた。申請者は、免疫系の抑制作用は制限給餌でも類似した変化が報告されていることから、免疫毒性試験では、一般毒性学的影響のみられない用量で評価することが重要であると考えられるが、胸腺の退縮等の所見は主に体重減少のみられた用量で観察され、血液学的検査では影響が認められなかった等の理由から、本薬が免疫抑制作用を有する可能性は低いと推察した、と回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

調査会から指摘された点を中心に検討を行った。

抗ヒスタミン作用を主作用とする類薬が多いことを踏まえ、本薬の臨床的必要性について説明を求めた。申請者から、本薬の主作用は選択的なヒスタミン H_1 受容体拮抗作用であり、加えてアレルギー性疾患発症に重要なトロンボキサン A_2 (TXA_2) 及びロイコトリエン B_4 (LTB_4) の遊離抑制作用、タキキニン (TK) の遊離抑制作用を示すと説明された。安全性の面では、重篤な不整脈を惹起する可能性は低く、代謝を受けにくい腎消失型で、同種同効薬の中では肝代謝酵素を介する薬物相互作用を比較的生じ難く、臨床上有用な抗アレルギー剤となり得る可能性が説明された。

本薬の作用部位が多様であるとしているが、用量反応関係が明確ではなく、 H_1 受容体遮断作用以外の作用がどの程度臨床効果に寄与していると考えるか、試験管内/経口投与量、臨床用量及び血中濃度等を考慮した説明を求めた。申請者から本薬がヒト好中球における TXA_2 遊離抑制 ($IC_{30}=0.77 \mu\text{mol/L}$) 及び LTB_4 遊離抑制作用 ($IC_{30}=1.8 \mu\text{mol/L}$) を有すること、モルモット摘出主気管支筋標本における TK 遊離抑制作用 ($IC_{30}=5.0 \mu\text{mol/L}$) を有することが示された。臨床至適用量は 10 mg/日 (2 回分服) であるが、5mg 単回経口投与時の C_{max} は 107.66ng/mL ($0.29 \mu\text{mol/L}$) であり、大きな乖離はなくヒトにおいて発現可能な作用であると考えられる。臨床効果における抗ヒスタミン作用の寄与は大きいと考えられるが、LT、TX 遊離抑制作用や TK 遊離抑制作用が少なからず寄与していると説明された。

さらに、アレルギー性鼻炎における鼻閉に対する本薬の作用機序について説明するとともに、TK 遊離抑制作用が臨床上的効果に寄与する可能性について説明を求めた。申請者から、鼻閉の発症には鼻粘膜血管透過性亢進に基づく間質浮腫と洞様血管拡張による鼻腔容積の減少が関与すること、TX や LT が血管透過性亢進を誘発して間質浮腫を起こすこと、TK が鼻粘膜の血管透過性を亢進させること、TK が肥満細胞からのヒスタミン遊離を亢進させることから鼻閉を含むアレルギー性鼻炎の症状を増悪させる可能性があるとして説明された。アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対する TK 拮抗薬の効果は現在のところ明確ではないが、本薬が鼻閉に効果があると説明している。TK 遊離抑制作用濃度が血中濃度と離れていること、他の薬理作用と比較して高用量であること等から、効能・効果と関連した作用であるのかは明らかではないため、添付文書の「薬効薬理」の項に、本薬の主作用はヒスタミン H_1 受容体拮抗作用であること、及び本薬の薬理作用を発現する用量が記載された。また、資料 において本薬の作用を示すための図についても同様に用量が記載された。

代謝物の薬効が臨床効果へ寄与するのか説明を求めた。ヒトに経口投与したときの血漿中代謝物は M1 及び M3 である。ラットに静脈内投与した時の PCA に対する作用について、M1 は本薬の約 2 倍、M3 は約 1/10 の抑制作用が認められており、モルモットに静脈内投与した時のヒスタミン誘発気道収縮反応に対する作用について、M1 は本薬と同様、M3 は約 1/10 の抑制作用を示している。健康成人男子に本剤を 20mg 単回経口投与したとき、

M1 は定量下限未満、M3 の AUC は未変化体の約 4%であった。未変化体に対する代謝物の薬理活性比がヒトでも同様と仮定すると、本薬投与後の臨床効果に代謝物 M1 及び M3 の寄与する程度は低いと説明された。

本薬連用時に反応性が変化する可能性について説明を求めた。申請者から、本薬 (0.3 mg/kg、p.o.) を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのラット 48 時間 PCA 反応抑制作用について新たに試験が実施され、本薬反復投与によっても溶媒である注射用蒸留水を反復経口投与時と抑制率に差が認められなかったこと、ラットに 1 日 1 回 21 日間 1mg/kg を反復投与しても単回投与時と薬物動態に変化が認められないことから、本剤を連用しても抗アレルギー作用は変化しないと説明された。

安全性に関して、エリスロマイシンやケトコナゾール併用あるいは低カリウム血症等に関し、心電図への影響について説明を求めた。申請者から、*in vitro*での検討結果

及び無麻酔イヌにおいて本薬 (3mg/kg、p.o.) は催不整脈作用を認めなかったこと
を示し、これらの検討では本薬の臨床至適用量 (10 mg/日、2 回分服) より約 20 倍以上高濃度まで検討していることを踏まえ、本薬は高用量投与しても QT 延長やそれに伴う重篤な心室性不整脈を惹起する可能性は低いことを推察している。また、アゾール系抗真菌剤と併用し、併用薬による強力な CYP3A4 阻害により本薬の全身クリアランスがほぼ腎クリアランスの値に低下したとしても、本薬未変化体の血漿中濃度は最大で約 1.4 倍までしか上昇しないと予想され、心室性不整脈は発現しないものと考察された。さらに、追加資料
が提出され、アゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾール (100 mg/kg、p.o.) と本薬 (30 mg/kg、p.o.) を併用しても 12 時間後まで無麻酔イヌの心電図について QT 間隔延長が認められていない結果が提出された。以上から、本薬をアゾール系抗真菌剤等と併用投与しその血漿中濃度が高まった場合でも、QT 延長やそれに伴う重篤な心室性不整脈を発現する可能性は少ないと説明された。

低カリウム血症時の本薬の心電図への影響に関し、低カリウム血症イヌにおける心電図等に対する本薬の影響について追加資料
が提出された。本薬 (1、5mg/kg、i.v.) は QT 間隔の延長や心電図異常は発現しなかったことから、低カリウム血症時においても本剤により QT 延長やそれに伴う重篤な心室性不整脈を発現する可能性は少ないと説明された。

臨床において併用される可能性のある薬剤との相互作用について、安全性の面から説明を求めた。申請者から P-450 を介した薬物との相互作用及び腎排泄における薬物との相互作用に基づく重篤な副作用の上昇の可能性は少ないと説明された。薬力学的な相互作用の可能性について、ケトチフェンに比べ、脳への移行性が低いと考えられること、一般薬理試験において中枢神経系に対する最大無作用量はケトチフェンとほぼ同程度であったことから、中枢抑制薬等と併用した場合に中枢抑制作用を増強する可能性はあるが、ケトチフェンに比較して影響は少ないと説明された。

肝障害を有する患者に対する本薬使用の注意喚起の必要性について説明を求めた。申請者から本薬は腎消失型であり、肝障害を有する患者での体内動態変化は少ないと考えられ

るが、肝機能障害を有する患者についても肝機能検査値異常変動が報告されている中に含まれていることから、使用上の注意の慎重投与の項に「肝機能障害のある患者」が追記された。

細胞接着因子の発現阻害作用に関連した副作用がおこる可能性について説明を求めた。申請者から、本薬は、TNF- α 及びヒスタミン併用刺激によるヒスタミンで増強される細胞接着因子発現部分のみを抑制するが、TNF- α による細胞接着因子の発現に影響を与えないので、本剤を服用しても感染症増悪等の副作用の可能性は少ないと説明された。

血液凝固系に影響する濃度と臨床用量との関係について考察を求めた。申請者から、一般薬理試験において、本薬 (10~100 μ mol/L) は、ウサギの血液凝固時間に影響を及ぼさないことが示されている。100 μ mol/L は、臨床での 1 回投与量である 5mg を単回経口投与時の Cmax 値 (107.66ng/mL ; 0.29 μ mol/L) に比べて約 345 倍高濃度であることから、臨床において血液凝固時間に影響を及ぼす可能性は少ないと説明された。

審査センターは、これらの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

調査会指示事項等について、以下の点が検討された。

本薬静注後の血漿中濃度推移が三相性を示したにもかかわらず、経口投与後の Tmax 以降は二相性となった理由について説明を求めたところ、申請者から、経口投与では消化管からの吸収と組織への急速な分布がほぼ同時期に起こり、みかけ上二相性の消失を示したと考えており、消失相における半減期は静脈内投与と経口投与で同様の値を示したことが回答され、資料 の記載が改められた。

健康成人男子への 10mg 反復経口投与後、代謝物 M1 の累積尿中排泄率が単回投与後と比較して有意に低下すること及び M1 生成に関与する P450 分子種について説明を求めた。申請者より、有意差を生じた理由の一因として、反復投与時には 0-12 及び 12-24 時間に採尿を行ったが、M1 が定量下限未満となった被験者の影響により累積排泄率が低くなったと説明され、定常状態下での排泄率を求め単回投与時と比較した結果から、反復投与により尿中排泄は変化しないと考える旨回答された。また、ヒト P450 発現系及び選択的阻害剤を用いた検討より、M1 生成には主に CYP3A4 が関与すると推定している旨回答された。

他薬共存により本薬の非結合形濃度が 1.4 倍上昇したことに対して、血清蛋白結合に関する薬物相互作用の影響は少ないとみなした根拠及び本薬が他薬の血清蛋白結合に与える影響について説明するよう求めた。申請者より、ヒト血清中の蛋白結合率は 54.7~55.2% (0.1~1000ng/mL) であること及び健康成人男子への 20mg 投与時に重篤な副作用が認められないことから、臨床で使用の上では血清蛋白結合による薬物相互作用の影響は少ないと考える旨回答された。また、ワルファリン、ジアゼパム及びジギトキシンの血清蛋白結合に対する本剤の影響について、ヒト血清アルブミンを用い臨床用量における血中濃度を考慮して検討した結果、本剤存在下でもこれら薬物の非結合形率には有意差が認めら

れなかったことから、臨床において本剤が併用薬の血清蛋白結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えると回答された。

以上の検討を踏まえ、P450 分子種及び蛋白結合に関する試験成績が追加資料とされ、資料 〇の記載が改められた。

5mg 錠と 10mg 錠の生物学的同等性試験において、 c_{max} に関しては基準値を満足していない点についての説明を求めた。申請者より、気管支喘息の効能を承認申請より取り下げたことから、5mg 錠と 10mg 錠の生物学的同等性試験結果を資料 〇より削除する旨回答がなされた。 c_{max} の評価については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に従った結果、現在求められている水準において両製剤は生物学的に同等であると判断されること、また、薬物動態の観点から、本剤の吸収における特徴及び効果・副作用に及ぼす c_{max} の影響について説明が追加された。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 調査会見解（平成 11 年 10 月 25 日）に対する回答について

1) アレルギー性鼻炎において用量反応性が明確にされなかった点

専門協議において、事前に計画された検定においては有意な用量反応性が検証されなかった点、及び全般改善度と症状別改善度の用量反応性における乖離についての申請者からの回答が検討された。

用量反応性に関する検定結果の取扱いについて、申請者は、申請資料 〇において誤解を招かぬよう、検定が行われた条件（事前に計画された検定（H 検定、多重性を考慮しない U 検定等）、事後解析として実施された Cochran-Armitage 検定等）を明らかにして結果を提示すると回答し、また、事前に計画された検定は 3 用量群の用量反応性の検証を目的としたものではなく、積極的に本剤に用量反応性が示されたと主張しうるものではないと回答した。

全般改善度と症状別改善度の乖離については、(1)アレルギー性鼻炎における病型は必ずしも均一とは言えず（例えばくしゃみが強い患者、鼻閉が強い患者等）、こうした個人差のために症状ごとの用量反応性が明確にならない可能性があること、(2)全般改善度については、評価者主観が入り易い等の問題点は指摘されているが、本薬効評価領域では一般的に用いられてきた指標ではあることを回答した。さらに申請者は探索的な検討を行い、(1)症状別改善度と全般改善度との一定の相関性（鼻汁 0.65、鼻閉 0.55、くしゃみ 0.53 (Spearman)）は示されたこと、(2)全般改善度で「改善」以上を示した症例では、「やや改善」以下の症例と比較して、例えば 3 大症状のうちの 2 症状以上の改善を示した症例の割合等で大きな差が見られており（「改善」以上:90%、「やや改善」以下:29%）、重要な

臨床症状の改善を踏まえて全般改善度は判定されたと推測されること、(3)投与開始時に最もスコアの高い症状で層別化した場合、鼻閉の層を除くと用量と症状別改善度の相関が見られたこと（鼻閉の層で用量と改善度が相関しなかった理由は不明とした）を回答している。

申請者の回答の妥当性を専門協議において検討した。その結果、(1)両改善度の乖離の理由が提出された説明で明らかにされていないとする専門委員意見があったが、(2)全般改善度評価では用量相関性を「示唆」する結果が得られていること、(3)第Ⅲ相比較試験において類薬オキサトミドとの同等性（非劣性）は検証されており、また症状別改善度等は十分に高い値であると考えられること（例えば、本剤群の鼻症状改善度は60%以上（4週後、「改善」以上の割合））、(4)当時のプロトコルの水準を考慮すると実施された試験以上の要求を事後的に課すことは困難と考えられること等から総合的に判断して、審査センターは、かかる用量相関性の不整合が本剤の有効性を疑わせるものではないと考えた。

2) 慢性蕁麻疹において10mg/日を至適用量と判断した理由について

専門協議において、申請者の主張の妥当性が検討されたが、1)試験における用量範囲でみられた副作用に重篤なものはなく、また、本剤の副作用発現プロファイルそのものは類薬のそれと本質的に相違ないと判断されること、2)試験終了時には有効率の点推定値で10mg/日群が最も高いとの結果が得られていたこと、3)結果としてアレルギー性鼻炎における用量と同用量が選択されたことになること等に鑑み、本疾患領域におけるリスクベネフィットを比較考量した結果として申請者が10mg/日群を採用したことは了解できると審査センターは判断した。

(2) 不完全例・計画書逸脱例等が多く見られたことについて

アレルギー性鼻炎後期第2相試験では完全除外例22例に達したこと、同第3相比較試験でも不完全例の総数が高かったことから、こうした状況が発生した理由と薬効評価への影響について審査センターは確認した。

申請者は、後期第2相試験での完全除外例はGCP違反により試験後に判明したものであること、これらの試験での除外例等の扱いによる薬効評価への影響を個々に確認したが、各試験の結論は変わらなかったこと等を回答した。

審査センターは、試験の管理に改善の余地があったと考えるものの、回答を了承した。

(3) 臨床試験成績に基づく本剤の安全性について

各試験で発現した副作用等について次の確認を行った。

アレルギー性鼻炎後期第2相試験 において「安全性にかなり問題あり」とされた症例について説明を求めた。同試験で「安全性にかなり問題あり」と判定された4症例は、中等度～高度の眠気が発現し、被験者の希望により投与が中止されたものであった。

併用薬の有無による副作用・検査値異常の発現の違いについて確認した。副作用の発現状況は、アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹、掻痒性皮膚疾患それぞれにおいて併用薬の有無の影響を受けていないと考えられた。GOT、GPT 異常発現の頻度についても、同様に、併用薬の有無により違いは生じていないと判断された。

臨床検査値異常変動の発現プロファイルについて確認を行った。投与前後の平均値の比較等に基づいて個々の検査項目の異常発現状況を確認した結果、肝機能検査値(GOT, GPT, LDH等)の変動等のように本剤の影響を否定できないものがあるが、これらの情報及びその対応は使用上の注意に適切に盛り込まれており、重大な問題はないと判断した

○申請製剤の一部取り下げについて

申請者より、気管支喘息の効能を申請から取り下げたことを踏まえ、当初申請されていた10mg錠は気管支喘息の用量(1回10mg、1日2回)のための製剤と考えていたこと、及び気管支喘息以外の適応については2.5mg錠と5mg錠で処方可能であるとの理由から、10mg錠を申請から取り下げるとの申し出があった。この点について、審査センターは妥当な措置と判断した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
アレロック アレロック錠2.5 アレロック錠5 塩酸オロパタジン協和	協和醗酵工業(株) 協和油化(株)	<p>(Z)-11-(3-ジメチルプロピルピペリジン)-6,11-ジヒドロベンゾ[<i>b, e</i>]オキサゾール-2-酢酸一塩酸塩</p> <p>(Z)-11-(3-dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz[<i>b, e</i>]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride</p> <p>(一般的名称：塩酸オロパタジン olopatadine hydrochloride)</p> <p>1錠中、塩酸オロパタジンを2.5mg又は5mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は 「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)」</p> <p>(その他のアレルギー用薬：449)</p>	6年 規制区分 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第111号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。