

## 審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①アレロック錠 2.5、同錠 5  
②アレロック OD 錠 2.5、同 OD 錠 5
- [一 般 名] オロパタジン塩酸塩
- [申 請 者] ①協和発酵工業株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）  
②協和発酵キリン株式会社
- [申請年月日] ①平成 20 年 9 月 25 日  
②平成 22 年 5 月 10 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 6 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 22 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	アレロック錠 2.5、同錠 5
[一 般 名]	オロパタジン塩酸塩
[申 請 者 名]	協和醸酵工業株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にオロパタジン塩酸塩 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査報告書

平成 22 年 5 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	アレロック OD 錠 2.5、同 OD 錠 5
[一 般 名]	オロパタジン塩酸塩
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 5 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にオロパタジン塩酸塩 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤（口腔内崩壊錠）
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 22 年 5 月 18 日

[販 売 名] ① アレロック錠 2.5、② 同錠 5、③ 同 OD 錠 2.5、④ 同 OD 錠 5  
[一 般 名] オロパタジン塩酸塩  
[申 請 者 名] ①② 協和醸酵工業株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）  
③④ 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] ①② 平成 20 年 9 月 25 日  
③④ 平成 22 年 5 月 10 日

### [審査結果]

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものとするが、臨床試験で検討された症例数は限られていることから、小児における使用実態下での安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 成人：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、皮膚瘙痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）  
小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症）に伴う瘙痒

（下線部追加）

[用法・用量] 成人：通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5 mg 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。  
小児：通常、7 歳以上の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 6 日

### I. 申請品目

[販売名]	アレロック錠 2.5、同錠 5
[一般名]	オロパタジン塩酸塩
[申請者名]	協和醸酵工業株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社)
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にオロパタジン塩酸塩 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	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]	通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5 mg 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。 <u>通常、7 歳以上の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</u>

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 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

本剤の有効成分であるオロパタジン塩酸塩 (本薬) は、協和醸酵工業株式会社により開発されたヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬である。

本邦において、本剤は、2000 年 12 月に「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)」の効能・効果について、通常、成人に対して 1 回 5 mg を 1 日 2 回の用法・用量で承認されている。

海外においては、本剤は 2010 年 2 月現在、韓国において成人におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒に係る適応で承認されているのみである。

本邦において、小児における本剤の臨床開発は 20██ 年より開始され、今般、国内臨床試験から 7 歳以上の小児に対する有効性及び安全性が確認されたとして、小児用量追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

#### 2. 非臨床に関する資料

##### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

HERG 電流に対する本薬の影響を検討した安全性薬理試験の結果が初回申請後に新たに実施され、本申請において評価資料として提出された。なお、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

## (1) 安全性薬理試験

### 1) HERG 電流に対する作用 (4.2.1.3-1、参考資料 4.2.1.3-2)

HERG チャネルを強制発現させた HEK293 細胞を用いて、HERG 電流に対する本薬の影響が検討された。HERG 電流に対して、本薬  $1.5 \times 10^{-7} \sim 1.5 \times 10^{-5}$  mol/L は影響を及ぼさなかったが (4.2.1.3-1)、高濃度である  $3 \times 10^{-4} \sim 7 \times 10^{-3}$  mol/L では抑制作用を示し、 $IC_{50}$  値は  $1.1 \times 10^{-3}$  mol/L であった (参考資料 4.2.1.3-2)。

なお、 $1.1 \times 10^{-3}$  mol/L (411257 ng/mL) は、小児アレルギー患者における薬物動態試験 (5.3.3.2-1) において、本剤 5 mg を経口投与した時の  $C_{max}$  (81.57 ng/mL) の約 5000 倍に相当することから、HERG 電流抑制作用は臨床用量での血漿中濃度より明らかに高濃度で発現する変化であると申請者は説明している。

### < 審査の概略 >

機構は、本剤の臨床試験成績や成人に対する初回承認以後の安全性情報において心血管系に関連する問題は示唆されていないことも踏まえ、新たに提出された薬理試験成績について特段の問題はないものと判断した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、幼若ラット (雄性、4 週齢) 及び幼若イヌ (雄性、4 週齢) における単回経口投与又は単回静脈内投与の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 ( $^{14}C$  標識体) が用いられ、血漿中本薬濃度はラジオイムノアッセイ (RIA) (定量限界: ■ ng/mL)、尿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) (定量限界: ■ ng/mL) を用いて測定され、 $^{14}C$  標識体は液体シンチレーションカウンター (検出限界: バックグランド値の 2 倍) により測定された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値  $\pm$  標準偏差で示されている。

## (1) 吸収

### 1) 幼若ラット単回投与試験 (4.2.2.2-1~4)

幼若ラットに本薬又は  $^{14}C$  標識体を単回経口又は単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本薬を幼若ラットに単回経口投与したとき、 $C_{max}$  は成熟ラットと比較してやや高かったものの、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$  は同程度であった。一方、 $^{14}C$  標識体 1 mg/kg を幼若ラットに単回経口投与したとき、 $C_{max}$  は成熟ラットと同程度であったが、 $AUC_{0-\infty}$  は成熟ラットの約 50% であり、 $^{14}C$  標識体 1 mg/kg を幼若ラットに単回静脈内投与した時の  $AUC_{0-\infty}$  は成熟ラットの約 40% であった。

表1 幼若ラットに本薬又は<sup>14</sup>C標識体を単回経口又は単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

			Dose (mg/kg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
経口	<sup>14</sup> C 標識体	幼若ラット (4 週齢, n=5)	1	0.25	211.1	583	5.9 <sup>a)</sup>
		成熟ラット (7 週齢, n=5)	1	0.50	208.6	1221	16.8 <sup>b)</sup>
	未変化体	幼若ラット (4 週齢, n=5)	0.3	0.25	81.7	NC	NC
			1	0.25	305	419	6.10 <sup>c)</sup>
			3	0.10	988	1230	8.23 <sup>c)</sup>
		成熟ラット (7 週齢, n=5)	0.3	0.50	67.9	158 <sup>e)</sup>	7.45 <sup>d,e)</sup>
			1	0.45	183.4	431	6.40 <sup>d)</sup>
			3	0.35	574.6	1404	5.50 <sup>d)</sup>
静脈内	<sup>14</sup> C 標識体	幼若ラット (4 週齢, n=3)	1	-	-	927	8.4 <sup>a)</sup>
		成熟ラット (7 週齢, n=5)	1	-	-	2475	34.2 <sup>b)</sup>
	未変化体	幼若ラット (4 週齢, n=3)	1	-	-	681	10.3 <sup>c)</sup>
		成熟ラット (7 週齢, n=5)	1	-	-	708	4.55 <sup>d)</sup>

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積。<sup>14</sup>C 標識体: C<sub>max</sub> (ng eq./mL)、AUC<sub>0-∞</sub> (ng eq.・h/mL)。  
a) 6 時間以降で算出、b) 24 時間以降で算出、c) 12 時間以降で算出、d) 8 時間以降で算出、e) n=4。成熟ラットのデータは初回申請資料へ-1、へ-6。

申請者は、幼若ラットに<sup>14</sup>C 標識体投与時に成熟ラットと比較して AUC<sub>0-∞</sub>の低下が認められたことについて、<sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を経口投与時の時間毎の部分的な AUC の比較に基づけば、投与後 4 時間以後に AUC の差が経時的に拡大しており、血漿中放射能に占める未変化体の割合は投与後 4 時間に幼若ラット及び成熟ラットで 31.9%及び 35.5%まで低下していること、投与後 24 時間までの代謝物の総排泄率は幼若ラットと成熟ラットで大きな違いは認められないことから、この AUC<sub>0-∞</sub>の低下は代謝物の消失クリアランスの差を反映していると考えられ、幼若動物と成熟動物における肝臓、腎臓の機能的成熟度、体重あたりの臓器重量や血流量等の相違が関与していると推測されると考察している。

## 2) 幼若イヌ単回投与試験 (4.2.2.2-1、2、5、6)

幼若イヌに本薬又は<sup>14</sup>C 標識体を単回経口又は単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは表2のとおりであった。本薬を幼若イヌに単回経口投与した時の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub> は成熟イヌと比較して大きな違いは認められなかった。幼若イヌに<sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与した時又は本薬を単回静脈内投与した時の AUC<sub>0-∞</sub>は成熟イヌと比較してやや低かった。

表2 幼若イヌに本薬又は<sup>14</sup>C 標識体を単回経口又は単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

			Dose (mg/kg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
経口	<sup>14</sup> C 標識体	幼若イヌ (4 週齢, n=3)	1	1.0	541.2	2410	2.4 <sup>a)</sup>
		成熟イヌ (15 ヶ月齢, n=4)	1	1.13	723.2	3591	4.53 <sup>b)</sup>
	未変化体	幼若イヌ (4 週齢, n=3)	0.3	0.70	191	NC	NC
			1	0.42	803	2160	8.32 <sup>c)</sup>
			3	0.20	2660	7840	7.76 <sup>c)</sup>
		成熟イヌ (6~8 ヶ月齢, n=3)	0.3	0.75	291	806	7.93 <sup>d)</sup>
			1	1.17	809	2642	5.78 <sup>d)</sup>
			3	0.83	2212	8276	6.19 <sup>d)</sup>
静脈内	<sup>14</sup> C 標識体	幼若イヌ (4 週齢, n=3)	1	-	-	3030	33.6 <sup>c)</sup>
		幼若イヌ (4 週齢, n=3)	1	-	-	2480	6.68 <sup>d)</sup>
	未変化体	成熟イヌ (6~8 ヶ月齢, n=3)	1	-	-	3181	7.60 <sup>d)</sup>

<sup>14</sup>C 標識体: C<sub>max</sub> (ng eq./mL)、AUC<sub>0-∞</sub> (ng eq.・h/mL)。a) 最高濃度を示した次の時点から 12 時間までで算出、b) 6 又は 8 時間以降で算出、c) 24 時間以降で算出、d) 12 時間以降で算出。成熟イヌのデータは初回申請資料へ-3、へ-6。

## (2) 分布

### 1) 幼若ラットにおける組織分布 (4.2.2.2-1)

幼若ラット (5 例) に<sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg 単回経口投与したとき、組織内放射能分布は大腸を除いて投

与後 0.25 時間に最高濃度を示し、消化管内容物、膀胱内尿、腎臓及び肝臓に高い放射能の分布が認められ、脳、眼球、精巣及び白色脂肪にはほとんど放射能は認められなかった。各組織の放射能は血漿と概ね並行に推移して消失し、投与後 4 時間では腸内容物及び膀胱内尿に高い放射能が認められ、肝臓、腎臓及び副腎にやや高い放射能が認められた。投与後 48 時間では腸内容物及び肝臓にわずかに放射能が認められた。投与後 168 時間では白色脂肪に最高濃度の 4%の放射能が認められた以外は、最高濃度の 1%以下に低下するか検出限界未満になり、 $^{14}\text{C}$  標識体が特定の組織に長期に残留することはないと考えられた。成熟ラットの放射能分布と顕著な違いは認められなかった。

## 2) 幼若動物における血漿蛋白結合 (4.2.2.2-1)

幼若ラット (5 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の蛋白結合率は投与後 0.25、4 及び 8 時間でそれぞれ  $64.9 \pm 1.4$ 、 $79.8 \pm 1.7$  及び  $84.0 \pm 2.9\%$  であり、成熟ラットと顕著な違いは認められなかった。

幼若イヌ (3 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の蛋白結合率は投与後 0.5、2 及び 4 時間でそれぞれ  $50.7 \pm 1.3$ 、 $48.4 \pm 2.6$  及び  $48.4 \pm 3.0\%$  であり、成熟イヌ (15 ヶ月齢) に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与した時と比較してわずかに低い値を示した。

## 3) 幼若動物における血球移行率 (4.2.2.2-1)

幼若ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与 (5 例) 又は単回静脈内投与 (3 例) したとき、放射能の血球移行率は経口投与後 12 時間まで 6.9~37.6%、静脈内投与後 24 時間まで 9.7~35.8%の範囲で推移した。成熟ラットに経口投与した時 (20.5~37.8%) と同様、血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度を超えないことが確認された。

幼若イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与 (3 例) 又は単回静脈内投与 (3 例) した時、放射能の血球移行率は経口投与後 24 時間まで 19.8~26.6%、静脈内投与後 48 時間まで 21.1~40.3%の範囲で推移した。成熟イヌに経口投与した時 (31.7~35.5%) と同様、血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度を超えないことが確認された。

### (3) 代謝

#### 1) 幼若ラットにおける血漿、尿及び糞中代謝物 (4.2.2.2-1)

幼若ラット (5 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く存在し、血漿中放射能に占める割合は、投与後 0.25、1 及び 4 時間でそれぞれ 69.1、61.5 及び 31.9%であり、次いで M1 (N-モノ脱メチル体) が 1.9、3.2%及び定量限界未満であった。M2 (N-ジ脱メチル体) 及び M3 (N-オキシド体) は投与後 0.25 時間にそれぞれ 0.6 及び 0.7%認められたが、投与後 1 時間以降は検出限界未満であった。成熟ラット (7 週齢) と比較して未変化体の存在比には顕著な差は認められなかったが、M1 の割合が低かった。尿及び糞中においても未変化体が最も多く認められ、投与後 24 時間までの尿及び糞中放射能に占める割合は 66.6 及び 55.2%であり、M1 が 4.9 及び 4.2%、M2 が 0.8 及び 0.6%、M3 が 0.8 及び 0.5%であった。成熟ラットと比較して尿中の M1 が少なく、糞中の未変化体の割合が高かった。

#### 2) 幼若イヌにおける血漿、尿及び糞中代謝物 (4.2.2.2-1)

幼若イヌ (3 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く存在

し、血漿中放射能に占める割合は、投与後 0.5、1 及び 4 時間でそれぞれ 84.7、74.3 及び 63.8%であり、M1 が 2.2、3.2 及び 4.7%、M2 が定量限界未満、0.6 及び 1.0%、M3 が 2.0、1.8 及び 2.1%であった。成熟イヌ（15 ヶ月齢）と比較して血漿中未変化体の存在比が高く、M3 の存在比が低かった。尿及び糞中においても未変化体が最も多く認められ、投与後 24 時間までの尿及び糞中放射能に占める割合は 65.4 及び 24.8%であり、M1 が 7.2 及び 6.9%、M2 が 1.6 及び 0.9%、M3 が 6.1 及び 0.6%であった。成熟イヌと比較して糞中の未変化体の存在比に顕著な差は認められず、尿中の M3 の割合が高かった。

#### (4) 排泄

##### 1) 幼若ラット (4.2.2.2-1、2、4、4.2.2.5-1)

幼若ラット(5例)に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与した時の尿中及び糞中への放射能の排泄率は、経口投与後 48 時間までに  $40.4 \pm 6.8$  及び  $57.9 \pm 6.3\%$ 、168 時間までに  $40.6 \pm 6.9$  及び  $58.2 \pm 6.3\%$ であり、成熟ラット(7週齢)に経口投与した時と大きな違いは認められなかった。また、幼若ラット(4週齢、3例)に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の尿中及び糞中への放射能の排泄率は、静脈内投与後 48 時間までに  $62.6 \pm 4.1$  及び  $34.4 \pm 3.0\%$ 、168 時間までに  $62.8 \pm 4.1$  及び  $34.9 \pm 2.8\%$ であった。

幼若ラットに本薬 0.3、1、3 mg/kg を単回経口投与(各群 5 例)又は 1 mg/kg を単回静脈内投与(3 例)した時の尿中への未変化体の排泄率は、投与後 48 時間までにそれぞれ  $27.5 \pm 3.8$ 、 $26.2 \pm 3.8$ 、 $25.6 \pm 4.4$ 、 $45.9 \pm 4.2\%$ であり、成熟ラットとほぼ同様であった。また、単回静脈内投与から算出した腎クリアランスは  $0.680 \text{ L/h/kg}$  であり、成熟ラット ( $0.618 \text{ L/h/kg}$ ) とほぼ一致した。

##### 2) 幼若イヌ (4.2.2.2-1、2、6、4.2.2.5-2)

幼若イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与(3 例)した時の尿中及び糞中への放射能の排泄率は、経口投与後 48 時間までに  $67.6 \pm 3.6$  及び  $21.3 \pm 1.4\%$ 、168 時間までに  $69.4 \pm 3.2$  及び  $22.8 \pm 1.8\%$ であり、成熟イヌ(15 ヶ月齢)に経口投与した時と比較して大きな違いは認められなかった。また、幼若イヌ(4週齢)に  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与(3 例)した時の尿中及び糞中への放射能の排泄率は、静脈内投与後 48 時間までに  $73.1 \pm 2.3$  及び  $23.7 \pm 2.8\%$ 、168 時間までに  $73.9 \pm 2.6$  及び  $24.4 \pm 2.5\%$ であった。

幼若イヌに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与(各群 3 例)又は 1 mg/kg を単回静脈内投与(3 例)した時の尿中への未変化体の排泄率は、投与後 48 時間までで  $46.0 \pm 4.9$ 、 $39.6 \pm 4.2$ 、 $43.3 \pm 1.9$ 、 $48.1 \pm 0.8\%$ であり、成熟イヌ(12~17 ヶ月齢)と比較してやや低かった。また、単回静脈内投与から算出した腎クリアランスは  $0.188 \text{ L/h/kg}$  であり、成熟イヌ ( $0.195 \text{ L/h/kg}$ ) とほぼ一致した。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び申請者の考察より、本申請に係る薬物動態の評価について特段の問題はないものと判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請に際して、ラット及びイヌの幼若動物を用いた単回及び反復投与毒性試験が実施されている。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、幼若のラット及びイヌを用いた経口投与試験が実施された。いずれの試験

においても幼若動物での概略の致死量は成熟動物に比べて低値を示し、イヌでは幼若動物で痙攣や振戦が認められた。

#### 1) 幼若ラットにおける単回投与試験 (4.2.3.1-1)

2週齢の雌雄ラットに本薬を290、470、750及び1200 mg/kgの用量で単回経口投与した試験で、290 mg/kg以上で体重減少、470 mg/kg以上で死亡、運動性の低下、間代性痙攣、750 mg/kg以上で不規則呼吸、あえぎ呼吸がみられ、剖検では、多くの死亡例で肺のうっ血、投与後2あるいは3日の死亡例で肝臓の灰白色化が認められた。概略の致死量は470 mg/kg (雄) 及び750 mg/kg (雌) と判断されている。なお、5週齢のラットを用いた単回経口投与試験(初回申請資料ニ-1)での概略の致死量は3000 mg/kg (雌雄) とされており、致死量における症状の比較では幼若動物のみで認められた変化はなかった。

#### 2) 幼若イヌにおける単回投与試験 (4.2.3.1-3)

3週齢の雄性イヌに本薬を125、250及び500 mg/kgの用量で単回経口投与した試験で、125 mg/kg以上で体温低下、嘔気、250 mg/kg以上で体重減少、摂餌低下、嘔吐、後肢起立不能、間代性痙攣、500 mg/kgで四肢起立不能、深い呼吸、強直性痙攣、呻吟、瞳孔散大、振戦、皮膚の発赤がみられ、血液・血液生化学的検査では125 mg/kg以上で白血球数及び好中球分葉核球比の増加、乳酸脱水素酵素の上昇、500 mg/kgでトリグリセライド及びリン脂質の増加、カリウムの減少が認められた。本試験では死亡はみられなかったが、反復投与試験のための用量設定試験(参考資料:4.2.3.2-3)において250 mg/kgの初回投与で死亡がみられたことから、概略の致死量は、250 mg/kg近傍(雌雄)と判断されている。なお、5-6ヵ月齢のイヌを用いた単回経口投与試験(初回申請資料ニ-1)での概略の致死量は5000 mg/kg超(雌雄)とされており、投与後の症状の比較では幼若動物のみで間代性/強直性痙攣及び振戦が認められた。

### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、幼若のラット及びイヌを用いた4週間経口投与試験が実施された。幼若動物に特有の所見として乳酸脱水素酵素の上昇(ラット、イヌ)、血糖の減少及びビリルビンの増加(ラット)、尿の蛋白陽性反応及び腎の塩基性尿細管を伴う巣状の線維化(イヌ)が認められた。無毒性量(ラット:25 mg/kg/日、イヌ:40 mg/kg/日)での曝露量と日本人患児に本剤5 mgを経口投与した時(0420試験:5.3.3.2-1)の曝露量の比較では、 $C_{max}$ はラットで22~27倍、イヌで164~185倍、 $AUC^{(1)}$ はラットで27~33倍、イヌで377~452倍の安全域が示されている。

#### 1) 幼若ラットにおける4週間投与試験 (4.2.3.2-2)

2週齢の雌雄ラットに本薬を0(注射用水)、25、100及び400 mg/kg/日の用量で4週間経口投与した試験で、100 mg/kg以上で体重増加抑制、血糖の減少、400 mg/kgで摂餌量の減少、乳酸脱水素酵素の上昇、ビリルビンの増加、脾臓の重量減少がみられ、これらの変化は4週間の休薬により回復した。本試験の無毒性量は25 mg/kg/日と判断されている。なお、5週齢のラットを用いた4週間経口投与試験(初回申請資料ニ-2)での無毒性量は20 mg/kg/日とされており、毒性所見の比較では幼若動物のみで血糖の減少や乳酸脱水素酵素の上昇、ビリルビンの増加が認められたが、これらの変化は組織学的変化を伴わない軽微なものであり、回復性も示されたことから、重篤な毒性徴候ではないとされている。

<sup>1)</sup> ラット及びイヌでは  $AUC_{0-24h}$ 、ヒトでは  $AUC_{0-12h}$  を用いて比較した。

## 2) 幼若イヌにおける4週間投与試験(4.2.3.2-4)

3週齢の雌雄イヌに本薬を0(カプセル)、10、40及び160 mg/kg/日の用量で4週間経口投与した試験で、160 mg/kgで嘔吐の発現頻度の増加、体重増加抑制、摂餌量の減少、乳酸脱水素酵素の上昇、尿の蛋白陽性反応、腎皮質の多発性白色化、腎臓の塩基性尿細管上皮を伴う巣状の線維化がみられ、これらの変化は4週間の休薬により回復した。本試験の無毒性量は40 mg/kg/日と判断されている。なお、6ヵ月齢のイヌを用いた4週間経口投与試験(初回申請資料ニ-3)での無毒性量は10 mg/kg/日とされており、毒性所見の比較では幼若動物のみで乳酸脱水素酵素の上昇や尿の蛋白陽性反応、腎臓の多発性白色化及び塩基性尿細管上皮を伴う巣状の線維化が認められた。乳酸脱水素酵素の変動については関連する組織学的変化を伴わない軽微なものであり、回復性も示されたことから、重篤な毒性徴候ではないとされている。

### <審査の概略>

#### (1) 幼若動物における急性毒性の増強について

機構は、成熟動物に比べて幼若動物では概略の致死量が低く、急性毒性が強く発現することについて考察するように求めた。

申請者は、ラット及びイヌの単回投与時の曝露量( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ )を幼若動物と成熟動物で比較すると、いずれの動物種においても著しい差は認められず、毒性発現の差異を薬物動態の観点から考察することは困難であることを説明した上で、幼若動物で致死量が低い原因は明らかではないが、幼若動物で死亡が認められない最高用量又はその近傍の用量での曝露量と日本人患児に本剤5 mgを経口投与した時(0420試験:5.3.3.2-1)の曝露量の比較では $C_{max}$ はラットで310倍、イヌで1226倍、AUCはラットで724倍、イヌで2684倍の安全域があることから、幼若動物における致死性の違いが臨床で問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

#### (2) 幼若動物に特有な毒性影響について

機構は、イヌを用いた試験において、幼若動物で発現した痙攣及び腎に対する毒性影響について考察するように求めた。

申請者は、痙攣について、脳内ヒスタミン神経系はヒスタミン $H_1$ 受容体を介して痙攣抑制系として作動することが報告(Yanai K et al., *Pharmacol Ther* 113: 1-15, 2007)されており、本薬のヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗作用によって痙攣閾値の低下が生じ、血液脳関門の未熟な幼若動物において痙攣が誘発された可能性は否定できないが、痙攣が認められない最高用量での曝露量と日本人患児に本剤5 mgを経口投与した時(0420試験:5.3.3.2-1)の曝露量の比較では $C_{max}$ は1226倍、AUCは2684倍の安全域があることから、本剤の小児への適用に際して痙攣が発現する可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、腎に対する毒性影響について、成熟動物においては幼若動物での変化(尿の蛋白陽性反応、腎臓の多発性白色化及び塩基性尿細管上皮を伴う巣状の線維化)は認められないものの、腎臓の腫大や尿細管上皮の脂肪変性などが観察されており(初回申請資料ニ-3及び5)、幼若及び成熟動物での影響が異なる理由は明らかではないが、いずれにおいても腎臓が本薬の標的臓器と考えることを説明した。

機構は、臨床用量との安全域を踏まえ、本申請に係る毒性評価について特段の問題はないと判断する

が、小児において本剤が痙攣を誘発する可能性については、臨床試験成績等も勘案した上で検討する必要があると考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する臨床薬理試験の概要

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人小児患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.2-1）及び母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）の成績が提出された。小児を対象とした試験の血漿中本薬濃度<sup>2</sup>及び尿中本薬濃度、その代謝物濃度は液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析（LC/MS/MS）を用いて測定され、定量限界は、血漿中本薬濃度：■■■ng/mL、尿中本薬濃度及び代謝物濃度：■■■■μg/mLであった。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

##### (1) 日本人小児患者における薬物動態試験（5.3.3.2-1：0420 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

アレルギー性鼻炎又はアトピー性皮膚炎の日本人患児（12例）を対象とした非盲検試験において、体重 20 kg 以上 40 kg 未満（低体重群）の患児（6例、6~11歳、26.5 ± 5.0 kg）には本剤 2.5 mg 錠、体重 40 kg 以上（高体重群）の患児（6例、10~16歳、48.1 ± 6.1 kg）には本剤 5 mg 錠を 1 日 2 回 7 日間及び 8 日目の朝の計 15 回反復経口投与した時の薬物動態が検討された。

本剤 2.5 mg 又は 5 mg を初回投与時の血漿中本薬濃度及び薬物動態パラメータは表 3 及び表 4 のとおりであった。最終投与後に 1 回採取された反復投与時の血漿中本薬濃度は、低体重群で 89.43（最終投与後 1.07 時間）～6.918 ng/mL（同 4.85 時間）、高体重群で 110.5（最終投与後 1.42 時間）～67.68 ng/mL（同 0.60 時間）であり、いずれも初回投与時とほぼ同程度で反復投与による蓄積性は少ないと考えられた。初回投与後 12 時間までの尿中排泄率は表 4 のとおりであり、代謝物の尿中への排泄はほとんど認められなかった。

本試験での体重あたりの平均投与量は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 0.097 mg/kg 及び 0.105 mg/kg とほぼ同量であったが、低体重群の血漿中本薬濃度推移は高体重群に比べ低く推移し、低体重群の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は高体重群の 78.4 及び 64.0% であった。

表 3 日本人患児に本剤 2.5 mg 又は 5 mg を経口投与した時の血漿中本薬濃度（初回投与時）

	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間
2.5 mg (6 例) (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)	63.95 ± 14.06	33.09 ± 5.37	8.84 ± 0.55	1.23 ± 0.17	0.47 ± 0.07
5 mg (6 例) (体重 40 kg 以上)	64.57 ± 24.50	61.75 ± 20.22	18.89 ± 4.25	2.98 ± 1.08	0.87 ± 0.34

平均値±標準偏差 (ng/mL)

表 4 日本人患児に本剤 2.5 mg 又は 5 mg を経口投与した時の薬物動態パラメータ（初回投与時）

	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	尿中排泄率(% of dose)	
					KW-4679	M3
2.5 mg (6 例) (体重 20 kg 以上 40 kg 未満)	1.03 ± 0.06	63.95 ± 14.06	146 ± 21	17.4 ± 2.1	58.3 ± 17.0	2.7 ± 1.2*
5 mg (6 例) (体重 40 kg 以上)	1.33 ± 0.52	81.57 ± 9.91	228 ± 20	22.0 ± 2.1	61.8 ± 18.0	2.7 ± 0.6

t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-12</sub>：投与 12h 後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

\*：5 例、平均値±標準偏差

<sup>2</sup> 健康成人男性の血漿中本薬濃度は 8901 試験では RIA、DT-0201 試験及び■■■■試験では LC/MS/MS により測定された。

申請者は、高体重群の薬物動態を成人の本剤 5 mg 投与時 (8901 試験、DT-0201 試験、XXXXXXXXXX 試験<sup>3</sup>) と比較したところ、血漿中濃度推移の類似性が認められ (図 1)、算出された薬物動態パラメータ (表 5) は同様であったことから、高体重又は高年齢小児では成人と同一の投与量で同程度の血漿中曝露量が得られると考えられたこと、また、低体重群に本剤 2.5 mg を投与した時の血漿中濃度推移は高体重群に比べ低く推移したものの、薬物動態パラメータを 5 mg に用量補正したところ、高体重又は高年齢小児及び成人と血漿中濃度推移が類似したことから (表 5)、低体重又は低年齢小児においても本剤 5 mg 投与によりほぼ同程度の血漿中曝露量が得られると考えられたことを説明した。なお、本剤 5 mg を低体重又は低年齢小児に投与したとき、高体重又は高年齢小児及び成人と比較して体重あたりの投与量が 1.8~2.4 倍程度になるにもかかわらず血漿中曝露量が同程度となることについて、申請者は体重あたりの分布容積及びクリアランスが低体重又は低年齢の小児ほど大きいことが要因として考えられる旨を考察している。

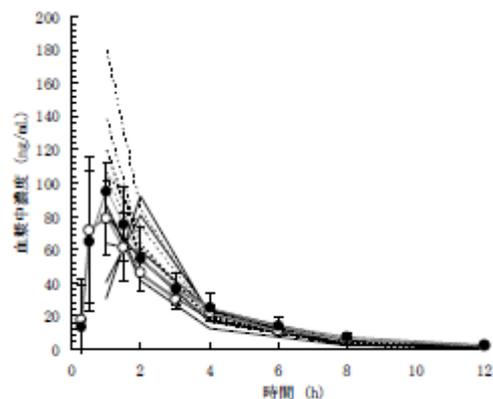


図1 小児及び健康成人に本剤 5 mg を投与した時の血漿中濃度推移  
 点線：小児 2.5 mg を 5 mg に用量補正、実線：小児 5 mg、●：8901 試験、○：DT-0201 及び XXXXXXXXXX 試験

表 5 小児及び健康成人における本薬の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	体重あたりの投与量 (mg/kg)	体重 (kg)	年齢	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng·h/mL)
0420 試験	2.5	6	0.097 (0.07-0.12)	26.5 (20-34)	8.5 (6-11)	1.03 ± 0.06	63.95 ± 14.06	146 ± 21
	5*	6	0.194 (0.15-0.25)	26.5 (20-34)	8.5 (6-11)	1.03 ± 0.06	127.9 ± 28.1	292 ± 42
	5	6	0.105 (0.09-0.12)	48.1 (40-57)	12.2 (10-16)	1.33 ± 0.52	81.57 ± 9.91	228 ± 20
8901 試験	5	6	0.086 (0.08-0.09)	58.5 (55-62)	22.3 (21-24)	1.00 ± 0.32	107.7 ± 22.0	282 ± 50
DT-0201 試験 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 試験	5	40	0.082 (0.07-0.10)	61.7 (52-75)	23.1 (20-29)	0.86 ± 0.40	96.78 ± 26.50	240 ± 43

\*: 2.5 mg を 5 mg に用量補正。平均値 (最小値-最大値) 又は平均値±標準偏差。

## (2) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1)

日本人小児を対象とした臨床試験 (0420 試験、0421 試験、0422 試験、0523 試験)、日本人健康成人を対象とした臨床試験 (DT-0201 試験及び XXXXXXXXXX 試験の標準製剤 5 mg 投与群) より得られた血漿中本薬濃度データ (小児 391 例<485 測定点>、健康成人 40 例<400 測定点>、計 885 測定点) を用いて、NONMEM (version VI) により母集団薬物動態解析が実施された。0 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、個体間変動には指数誤差モデル、個体内変動には混合誤差モデルが選択され、共変量として  $D1$  (持続点滴静注終了時間) 及び  $Ke1$  (消失速度定数) に対する年齢の影響が検討されたものの収束解は得られなかった。

ベイズ推定法により推定した年齢別の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、低年齢の小児ほど体重あたりの  $CL/F$  が大きい傾向が認められた。7~16 歳の小児に本剤 2.5 mg を投与した時の  $AUC_{0-12}$  は成人に 5 mg を投与した時に比べ低かったのに対し、本剤 5 mg を投与した時の  $AUC_{0-12}$  は成人の  $AUC_{0-12}$

<sup>3</sup> 8901 試験は健康成人を対象とした第 I 相単回経口投与試験 (初回申請資料へ-15)、DT-0201 試験は本剤 5mg 割線錠の開発時、XXXXXXXXXX 試験は XXXXXXXXXX に実施された生物学的同等性試験である。

を上回る可能性が示唆された。

表 6 ベイズ推定法により推定した小児及び健康成人の薬物動態パラメータ (平均値)

	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳	成人
CL/F (L/h/kg)	0.727	0.642	0.563	0.539	0.5	0.493	0.464	0.353	0.324	0.306	0.367	0.347
2.5 mg 投与時												
C <sub>max</sub> (ng/mL)	44.21	46.21	45.69	46.03	45.26	45.48	44.96	45.93	45.73	46.2	43.81	-
AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)	156.94	200.39	172.28	201.03	158.23	182.2	136.3	205.31	156.43	202.73	124.99	-
5 mg 投与時												
C <sub>max</sub> (ng/mL)	-	91.37	91.52	90.79	91.21	90.53	89.64	90.82	91.04	91.28	89.6	84.79
AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)	-	365.56	349.45	299.12	312.52	325.22	275.73	361.43	368.55	327.06	278.51	239.76

なお申請者は、異なる被験者集団である健康成人及び患児を併合して解析を実施したことについて、患児 (0420 試験: 12 例) と健康成人 (8901 試験、DT-0201 試験、XXXXXXXXXX 試験: 計 46 例) における本薬の血漿中濃度推移に類似性が認められたこと、母集団薬物動態解析に使用されたデータのうち、概ね年齢が同じと考えられる健康被験者 (20~21 歳の健康成人 13 例) と患者 (16 歳の患児 20 例)、小児アレルギー性鼻炎患児 238 例と小児アトピー性皮膚炎患児 150 例における本薬の薬物動態は同様の血漿中濃度推移を示したことから、妥当と考える旨を説明している。

#### <審査の概略>

機構は、申請用量である本剤 5 mg を小児に投与した場合には、0420 試験の薬物動態パラメータに基づけば、低体重又は低年齢小児の C<sub>max</sub> 及び AUC は、成人に同一用量を投与した場合と比較してそれぞれ約 30% 及び約 20% 上回ると考えられること、母集団薬物動態解析に基づけば、小児の AUC は成人に同一用量を投与した場合と比較して約 50% 上回る可能性が示唆されていることから、曝露量の上昇が小児における安全性上の問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、血漿中曝露量が安全性に及ぼす影響を考察するため、小児を対象とする臨床試験 (0421 試験、0422 試験、0523 試験) において母集団薬物動態パラメータからベイズ推定した AUC<sub>0-12</sub> が各年齢の平均値の 2 倍以上の値を示した患児 16 例の安全性を検討したところ、8 例 13 件に有害事象の発現が認められたが、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象は認められず、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、傾眠 2 例 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 2 件であり、安全性に特段の問題は認められなかったことを説明した。なお申請者は、AUC<sub>0-12</sub> が高値を示した 16 例について、患者背景 (血清中クレアチニン濃度、性別、年齢、体重、合併症) に母集団と比較して大きな偏りは認められず、クリアランス低下の原因は確認できなかったことを併せて説明した。また申請者は、小児を対象とする試験全体 (0420 試験、0421 試験、0523 試験、0422 試験) の 2.5 mg 群及び 5 mg 群の有害事象の発現頻度は 43.7% (55/126 例) 及び 31.9% (96/301 例)、副作用の発現頻度は 15.1% (19/126 例) 及び 14.3% (43/301 例) であり、血漿中曝露量に依存した有害事象、副作用の発現は認められず、小児における安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の小児における薬物動態の検討及び考察に大きな問題はないと考えるが、用法・用量の妥当性については臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える (「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

また機構は、国内の小児の皮膚疾患及びアレルギー性鼻炎治療において本剤との併用が想定される薬剤との薬物相互作用について申請資料及び照会事項回答に基づき確認し、現時点では、成人と比較して

小児において臨床上問題となるような薬物相互作用が発現する可能性は低いと判断するが、小児における情報は十分ではないことから、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人アレルギー性鼻炎又はアトピー性皮膚炎患児を対象とした第Ⅰ相薬物動態試験（0420 試験 <5.3.3.2-1>）、日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相検証試験（0421 試験 <5.3.5.1-1>）、日本人アトピー性皮膚炎患児を対象とした第Ⅲ相検証試験（0422 試験 <5.3.5.1-3>）、日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（0523 試験 <5.3.5.2-1>）の成績が提出された。

### (1) 第Ⅰ相薬物動態試験（0420 試験）（5.3.3.2-1 : <20■■年■月～20■■年■月>）

6歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎又はアトピー性皮膚炎患児（目標症例数12例<低体重群6例、高体重群6例>）を対象に、本剤投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学及び関連する臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、体重20kg以上40kg未満（低体重群）の患児には本剤2.5mg錠を、40kg以上（高体重群）の患児には本剤5mg錠を1日2回（朝、就寝前）経口投与することとされ、投与期間は8日間とされた。

総投与症例数12例（低体重群6例、高体重群6例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は低体重群で50.0%（3/6例）（傾眠、発疹、血小板数増加各1例）、高体重群で83.3%（5/6例）（傾眠2例、鼻咽頭炎、蕁麻疹、尿沈渣陽性各1例）が認められ、低体重群の傾眠及び血小板数増加各1例、高体重群の傾眠2例及び尿沈渣陽性1例は、因果関係が否定されなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

### (2) 第Ⅲ相小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験（0421 試験）（5.3.5.1-1 <20■■年■月～20■■年■月>）

7歳以上16歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児<sup>4</sup>（目標症例数300例<各群100例>）を対象に、本剤の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.5mg錠、5mg錠又はプラセボを1日2回（朝、就寝前）に投与することとされ、投与期間は、観察期1週間及び二重盲検期2週間とされた。

総投与症例数301例（本剤2.5mg群103例、5mg群100例及びプラセボ群98例）全例が安全性解析対象とされた。有効性評価データのない1例を除く300例（本剤2.5mg群103例、5mg群100例及びプラセボ群97例）が有効性のFAS（Full Analysis Set）とされた。

有効性の主要評価項目である最終評価時における鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量は表7のとおりであり、5mg群ではプラセボ群に比して有意なスコアの減少が認め

<sup>4</sup> 鼻アレルギー診療ガイドライン2002年度（改訂第4版）に基づき、観察期間における鼻汁スコアの平均が2点以上で、3主徴合計スコアの平均が4点以上の患児

られたが、2.5 mg 群とプラセボ群間に有意な差は認められなかった。

表7 最終評価時における3主徴合計スコアの観察期からの変化量

投与群	例数	観察期からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	97	-0.88 [-1.21, -0.54]		
本剤 2.5 mg 群	103	-0.95 [-1.27, -0.63]	0.08 [-0.39, 0.54]	0.375
本剤 5 mg 群	100	-1.38 [-1.71, -1.05]	0.51 [0.04, 0.98]	0.019

最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) 投与群を要因、観察期の3主徴合計スコアを共変量としたモデル、b) Williams 検定 (片側検定)

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本剤 2.5 mg 群 35.9% (37/103 例)、本剤 5 mg 群 35.0% (35/100 例)、プラセボ群 33.7% (33/98 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 2.5 mg 群 3 例 (鼻咽頭炎 2 例、喘息 1 例)、本剤 5 mg 群 6 例 (鼻咽頭炎 3 例、悪心/下痢/食欲不振、節足動物刺傷及びインフルエンザ各 1 例)、プラセボ群 4 例 (鼻咽頭炎、喘息/ウイルス性上気道感染/急性気管支炎、胃腸炎、インフルエンザ各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、軽快又は回復した。

副作用は、本剤 2.5 mg 群 12.6% (13/103 例)、本剤 5 mg 群 16.0% (16/100 例)、プラセボ群 8.2% (8/98 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 0421 試験で 2 例以上に発現した副作用

事象	本剤 2.5 mg 群 (n=103)	本剤 5 mg 群 (n=100)	プラセボ群 (n=98)
傾眠	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
ALT 増加	4 (3.9)	6 (6.0)	3 (3.1)
AST 増加	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.1)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
尿中血陽性	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (2.9)	4 (4.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)

例数 (%)

### (3) 第Ⅲ相小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした二重盲検比較試験 (0422 試験) (5.3.5.1-3<20 年 月~20 年 月>)

7 歳以上 16 歳以下のアトピー性皮膚炎患児<sup>5</sup> (目標症例数 300 例<各群 150 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ケトチフェンマル酸塩 (以下、「KTF」) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg 錠又は KTF ドライシロップ (ケトチフェンとして 1 mg) を 1 日 2 回 (朝、就寝前)、ダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 305 例 (本剤群 152 例、KTF 群 153 例) 全例が、安全性解析対象集団及び有効性評価の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である最終評価時におけるそう痒スコアの治験薬投与前 (投与開始前 3 日間の平均) からの変化量は表 9 のとおりであり、群間差の両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界である 0.4 を超えなかったことから、本剤群の KTF 群に対する非劣性が検証された。なお、非劣性限界値 0.4 は、成人のそう痒性皮膚疾患に対する本剤の一般臨床試験成績を参考に、アトピー性皮膚炎患者のそう痒スコア変化量の標準偏差 (1.20) の 1/3 として設定された。

<sup>5</sup> 治験薬投与開始直前 3 日間とも日中又は夜間の高い方のそう痒スコア (顔面、頭頸部を除く) が 2 以上の患児

表9 最終評価時におけるそう痒スコアの投与前からの変化量

投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	群間差
本剤 5 mg 群	152	-0.78 ± 0.06 [-0.90, -0.66]	-0.08 ± 0.09 [-0.25, 0.09]
KTF 群	153	-0.71 ± 0.06 [-0.83, -0.59]	

最小二乗平均±標準誤差 [95%信頼区間]

a) 投与群を要因、治験薬投与前のそう痒スコアを共変量としたモデル

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 19.1%（29/152 例）、KTF 群 24.2%（37/153 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（傾眠、蕁麻疹）、KTF 群 2 例（傾眠、関節捻挫）に認められ、関節捻挫以外は因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 11.8%（18/152 例）、KTF 群 6.5%（10/153 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は、傾眠（本剤群 5.9% <9/152 例>、KTF 群 3.9% <6/153 例>）、ALT 増加（本剤群 4.6% <7/152 例>、KTF 群 2.6% <4/153 例>）、AST 増加（本剤群 2.6% <4/152 例>、KTF 群 0.0%）であった。

#### (4) 第Ⅲ相小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験 (0523 試験) (5.3.5.2-1 : <20 年 月~20 年 月>)

7 歳以上 16 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児<sup>6</sup>（目標症例数 50 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、体重 20 kg 以上 30 kg 未満（低体重群）の患児には本剤 2.5 mg 錠を、体重 30 kg 以上（高体重群）の患児には本剤 5 mg 錠を 1 日 2 回（朝、就寝前）経口投与することとされ、低体重群のうち、投与 6 週後来院時の 3 主徴合計スコア平均が 3.0 以上でありかつ安全性上問題がないと医師が判断した場合は 1 回 5 mg に増量することとされた<sup>7</sup>。また、投与 6 週以後、安全性上問題があると医師が判断した場合には 1 回 5 mg から 2.5 mg への減量が可とされた。投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 50 例（低体重群 17 例、高体重群 33 例）全例が、安全性解析対象集団及び有効性評価の主たる解析対象である FAS とされた。低体重群のうち 5 mg への増量例は 10 例、2.5 mg 維持例は 6 例、中止例 1 例であった。安全性上の問題から減量された症例はなかった。

有効性評価項目である鼻の 3 主徴合計スコアの観察期からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 2 週後：-1.81 ± 1.73（低体重群-1.28 ± 1.66、高体重群-2.08 ± 1.73）、投与 6 週後：-2.10 ± 2.27（低体重群-1.89 ± 2.07、高体重群-2.22 ± 2.40）、投与 12 週後又は中止時：-2.32 ± 2.09（低体重群-2.07 ± 2.23、高体重群-2.45 ± 2.05）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は全体で 70.0%（35/50 例）、低体重群 88.2%（15/17 例）、高体重群 60.6%（20/33 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象により投与を中止した症例は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は全体で 20.0%（10/50 例）、低体重群 29.4%（5/17 例）（傾眠 4 例、ALT 増加、AST 増加各 1 例）、高体重群 15.2%（5/33 例）（傾眠 3 例、頭痛、悪心、血中カリウム増加各 1 例）（いずれも重複あり）に認められた。

<sup>6</sup> 鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年度（改訂第 4 版）に基づき、観察期間における 3 主徴合計スコアの平均が 3.0 点以上の患児

<sup>7</sup> 本試験は 試験の終了に先立って開始されたため、低体重患児に対する長期投与時の安全性に配慮し体重区分別に投与量が設定された。

## <審査の概略>

### (1) アレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相試験における有効性評価の妥当性について

機構は、0421試験における3主徴スコアのうち、鼻閉スコアの改善（本剤5 mg群とプラセボ群との群間差 <最小二乗平均 [95%信頼区間] > 0.09 [-0.12, 0.31]）が、くしゃみスコア（同0.16 [-0.02, 0.33]）及び鼻汁スコア（同0.25 [0.04, 0.47]）と比較して劣る傾向が認められることについて、理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、小児に対する開発においては、鼻閉は患児本人の自覚症状であり、特に低年齢の患児は症状を把握すること自体が困難と考えられたこと、通年性アレルギー性鼻炎においては鼻閉感が日常的であることが多く小児では薬効が認識されにくいと想定されたことから、本剤の抗ヒスタミン作用による効果が期待できるくしゃみ発作及び鼻汁に対する改善効果に主眼をおき、0421 試験では「くしゃみ・鼻漏型」の患児が試験対象の中心となるよう「鼻汁スコアの平均が2点以上」の選択基準を設けており、このような患者背景が鼻汁スコアと比較して鼻閉スコアの改善が劣る傾向が認められた要因として考えられることを説明した。また申請者は、0421 試験における最終評価時のスコア変化量は、くしゃみスコア：本剤 5 mg 群-0.33 [-0.45, -0.21]、プラセボ群-0.17 [-0.29, -0.05]、鼻汁スコア：本剤 5 mg 群-0.64 [-0.80, -0.49]、プラセボ群-0.39 [-0.54, -0.23] であったのに対し、鼻閉スコア：本剤 5 mg 群-0.41 [-0.56, -0.26]、プラセボ群-0.32 [-0.47, -0.16] であったことから、鼻閉スコアのプラセボ効果が高かったことも要因として考えられることを説明した。その上で申請者は、小児及び成人のアレルギー性鼻炎のいずれにおいてもくしゃみ、鼻汁、鼻閉の3症状が中心であることを踏まえれば、小児において3主徴合計スコア減少のプラセボに対する優越性が認められたことで、成人と同様の有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、3主徴症状の評価に際して「くしゃみ・鼻漏型」に偏った患児の組み入れは必ずしも適切ではないと考えるものの、0421 試験の各群の鼻閉スコアのベースライン（プラセボ群  $1.97 \pm 0.65$ 、本剤 2.5 mg 群  $2.00 \pm 0.78$ 、本剤 5 mg 群  $2.01 \pm 0.88$ ）を踏まえると、一定の鼻閉症状を有する患児が組み入れられた上で、本剤 5 mg による鼻症状の総合的な改善が示されていると考えられ、本剤を含む第2世代抗ヒスタミン薬は、中等症例については「くしゃみ・鼻漏型」の治療薬として推奨されていること（鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年度）からも、本剤の小児アレルギー性鼻炎に対する有効性は十分期待できるものと判断した。

### (2) アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相試験における有効性評価の妥当性について

機構は、0422試験において、治験期間を通してステロイド外用薬であるヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏を併用可能とし、その使用量を変更可能としたことが、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、当該試験においては基本外用薬をヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏に統一し、使用量の目安を成人両手掌範囲の皮疹面積あたり 1 finger tip-unit と定め、可能な限り使用量を被験者毎に一定に保ったことを説明した上で、各被験者の1日のヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏の使用量を6段階のカテゴリー値（5：2本、4：1.5～2本未満、3：1～1.5本未満、2：0.5～1本未満、1：0.5本未満、0：未使用）に分けて調査した結果、各評価期間の使用量に群間で大きな違いはなかったこと、治験薬投与前（治験薬投与開始直前の3日間）と各評価期間の使用量を比較し、被験者を増量例、減量例、不変例に区分

し、そう痒スコア変化量を比較したところ、KTF 群の増量例で最終評価時の変化量がやや小さかったが、対象例数は 15/153 例と少なく有効性評価に与えた影響は小さいと考えられたことを説明した。また、申請者は、観察期のヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏の使用による治療効果が有効性評価に与えた影響を検討するため、観察期間中のそう痒スコアの変化に基づき被験者を改善例、不変例、悪化例に区分し、治験薬投与後のそう痒スコア変化量を比較したところ（表 10）、治験薬投与 3 日後及び 1 週後の本剤群の改善例のスコア変化量はそれぞれ  $-0.16 \pm 0.53$ 、 $-0.14 \pm 0.62$  と小さく、ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏使用の影響があったことが推察されたが、両群の最終評価時のそう痒スコア変化量は、改善例、不変例、悪化例いずれにおいても同程度であったことから、最終的に有効性評価に及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

表 10 観察期のヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏の使用による治療効果別のそう痒スコア変化量

評価時期	本剤群			KTF 群		
	改善例	不変例	悪化例	改善例	不変例	悪化例
投与 3 日	$-0.16 \pm 0.53$ (69)	$-0.48 \pm 0.58$ (58)	$-0.77 \pm 0.65$ (25)	$-0.29 \pm 0.54$ (51)	$-0.26 \pm 0.53$ (74)	$-0.61 \pm 0.55$ (28)
投与 1 週	$-0.14 \pm 0.62$ (68)	$-0.58 \pm 0.69$ (57)	$-0.62 \pm 0.61$ (25)	$-0.45 \pm 0.67$ (51)	$-0.40 \pm 0.62$ (74)	$-0.71 \pm 0.69$ (28)
投与 2 週	$-0.61 \pm 0.88$ (68)	$-0.88 \pm 0.74$ (57)	$-1.08 \pm 0.86$ (25)	$-0.69 \pm 0.83$ (51)	$-0.65 \pm 0.70$ (72)	$-0.96 \pm 0.78$ (28)
最終評価時	$-0.60 \pm 0.88$ (69)	$-0.86 \pm 0.74$ (58)	$-1.08 \pm 0.86$ (25)	$-0.69 \pm 0.83$ (51)	$-0.64 \pm 0.70$ (74)	$-0.96 \pm 0.78$ (28)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、ステロイド外用剤による改善効果は有効性評価の感度を低下させることから、本剤の臨床試験において観察期間中の改善例を治験に組み入れない等の方策が講じられることが望ましかったと考えるものの、上記の申請者の考察は概ね了承できるものであり、提出された試験成績から小児のアトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 小児に対する臨床推奨用量の妥当性について

申請者は、小児に対する臨床推奨用量を 1 回 5 mg 1 日 2 回とした妥当性について、以下のように説明している。

0421 試験において、本剤 1 回 5 mg 1 日 2 回投与によるアレルギー性鼻炎に対する有効性が示され、本剤 5 mg 群と 2.5 mg 群で安全性プロファイルの大きな違いは示されていないこと、また、年齢又は体重の層別解析（表 11）において有効性への影響は認められないことから、小児アレルギー性鼻炎における本剤の臨床推奨用量は 1 回 5 mg 1 日 2 回と考えられた。

表 11 年齢別及び体重別のスコア変化量

		0421 試験（3 主徴合計スコア変化量）			0422 試験（そう痒スコア変化量）	
		プラセボ群	本剤 2.5 mg 群	本剤 5 mg 群	本剤 5 mg 群	KTF 群
年齢	7～9 歳	$-1.11 \pm 1.46$ (33)	$-0.63 \pm 1.60$ (34)	$-1.50 \pm 1.82$ (34)	$-0.84 \pm 0.79$ (59)	$-0.65 \pm 0.77$ (69)
	10～12 歳	$-0.92 \pm 1.69$ (41)	$-1.11 \pm 1.86$ (36)	$-1.42 \pm 1.96$ (36)	$-0.64 \pm 0.80$ (54)	$-0.74 \pm 0.76$ (51)
	13 歳以上	$-0.34 \pm 1.50$ (22)	$-1.21 \pm 1.62$ (30)	$-1.47 \pm 2.35$ (26)	$-0.87 \pm 0.95$ (39)	$-0.80 \pm 0.76$ (33)
体重	20～<30kg	$-1.04 \pm 1.59$ (30)	$-1.04 \pm 1.77$ (35)	$-1.60 \pm 1.76$ (31)	$-0.81 \pm 0.75$ (53)	$-0.72 \pm 0.83$ (53)
	30～<40kg	$-1.02 \pm 1.51$ (24)	$-1.01 \pm 1.65$ (28)	$-1.67 \pm 1.72$ (23)	$-0.74 \pm 0.87$ (42)	$-0.58 \pm 0.72$ (47)
	40～<50kg	$-0.62 \pm 1.69$ (26)	$-0.93 \pm 1.85$ (21)	$-1.22 \pm 2.00$ (19)	$-0.78 \pm 0.91$ (27)	$-0.72 \pm 0.59$ (27)
	50～<60kg	$-0.78 \pm 1.71$ (12)	$-0.73 \pm 1.96$ (9)	$-0.66 \pm 2.85$ (14)	$-0.92 \pm 0.93$ (20)	$-0.92 \pm 0.69$ (20)
	60kg～	$-0.15 \pm 0.82$ (4)	$-0.97 \pm 1.10$ (7)	$-2.23 \pm 1.90$ (9)	$-0.49 \pm 0.80$ (10)	$-0.90 \pm 1.32$ (6)

平均値±標準偏差（例数）

そう痒性皮膚疾患に対する本剤の臨床推奨用量の検討は実施していないが、本剤の成人に対する用量は、通年性アレルギー性鼻炎（初回申請資料ト-2）及び慢性蕁麻疹（初回申請資料ト-5）を対象としてそれぞれ実施した用量反応試験の成績から設定されており、ヒスタミンが関与する種々のアレルギー反応は成人と小児で大きな相違はないことを踏まえれば、小児においても用量反応関係が疾患により異なるとは考え難いこと、0420 試験においてアレルギー性鼻炎患児及びアトピー性皮膚炎患児の血漿中本薬濃度推移に明らかな違いは認められないことから、小児においてもアレルギー性鼻炎とそう痒性皮膚疾患に対する用法・用量は同一と推察され、0422 試験において1回5mg 1日2回の用法・用量における有効性が確認されたこと、年齢又は体重の有効性への影響は認められないこと（表11）から、小児そう痒性皮膚疾患に対する臨床推奨用量の妥当性が示されたと考えられた。

なお、薬物動態の検討からは特に低体重又は低年齢の患児において本剤5mg投与時の血漿中曝露量が成人を上回る可能性が示唆されたものの（「(i)生物薬剤学及び関連する臨床薬理試験の概要」の項参照）、小児を対象とする全試験における有害事象及び副作用の年齢及び体重の層別解析の結果は表12のとおりであり、体重、年齢の違いによる安全性への影響は認められず、本剤5mg投与時の小児における安全性に大きな問題はないと考えられた。

表12 年齢別及び体重別の有害事象及び副作用発現頻度

	年齢			体重				
	6～9歳	10～12歳	13歳以上	20～<30kg	30～<40kg	40～<50kg	50～<60kg	60kg～
例数	154	153	110	142	113	86	47	29
有害事象	59 (38.3)	56 (36.6)	29 (26.4)	51 (35.9)	41 (36.3)	36 (41.9)	9 (19.1)	7 (24.1)
鼻咽喉炎	16 (10.4)	19 (12.4)	5 (4.5)	12 (8.5)	15 (13.3)	11 (12.8)	0 (0.0)	2 (6.9)
傾眠	4 (2.6)	9 (5.9)	12 (10.9)	7 (4.9)	5 (4.4)	7 (8.1)	4 (8.5)	2 (6.9)
ALT上昇	6 (3.9)	7 (4.6)	6 (5.5)	5 (3.5)	7 (6.2)	2 (2.3)	2 (4.3)	3 (10.3)
AST上昇	3 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.8)	4 (2.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
副作用	22 (14.3)	23 (15.0)	17 (15.5)	22 (15.5)	15 (13.3)	13 (15.1)	7 (14.9)	5 (17.2)
傾眠	4 (2.6)	9 (5.9)	9 (8.2)	7 (4.9)	5 (4.4)	5 (5.8)	4 (8.5)	1 (3.4)
ALT上昇	6 (3.9)	6 (3.9)	6 (5.5)	5 (3.5)	7 (6.2)	2 (2.3)	1 (2.1)	3 (10.3)
AST上昇	3 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.8)	4 (2.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

例数 (%)

機構は、以上の説明を了承し、7歳以上の小児に対する臨床推奨用量を1回5mgとすることに特段の問題はないと判断するが、臨床試験における検討は限られていることから、使用実態下での有効性・安全性データに基づき用法・用量の妥当性をさらに確認する必要があると考える。

## 2) 減量の設定について

機構は、小児に対する用法・用量に適宜減量が設定されていることについて、本剤2.5mg 1日2回投与の有効性が担保され得るのか説明するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎では、症状の改善が得られた後には頓用使用を勧めている等の報告もあり（西間三馨, 森川昭廣, 小児のアレルギー性鼻炎, 2003）、症状の推移等に応じて減量の判断が行われること、アトピー性皮膚炎では、症状の軽快とともに服用を中断し痒みや症状が悪化する場合があるとされ（日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 2006）、患者の状態に合わせた用量の変更によるコンプライアンス向上が重要と考えること、また、本薬は腎排泄されるため、腎機能が低下した患児においては減量での使用が想定されることから適宜減量を設定したことを説明した。その上で申請者は、0421 試験において本剤2.5mg群のプラセボ群との3主徴合計スコアの有意差は認められていないが、くしゃみのスコア変化量（本剤2.5mg群 <最小二乗平均 [95%信頼区間]> : -0.27 [-0.39, -0.15]、



申請者は、小児を対象とする臨床試験における傾眠の有害事象発現率は全体で 6.0% (25/417 例)、2.5 mg 群 6.3% (8/126 例)、5 mg 群 5.6% (17/301 例)、副作用発現率は全体 5.3% (22/417 例)、2.5 mg 群 5.6% (7/126 例)、5 mg 群 5.0% (15/301 例) であり、初回承認時の成人を対象とする臨床試験における副作用発現率 11.6% (203/1746 例)、市販後の使用成績調査・特定使用成績調査もあわせた副作用発現率 7.0% (674 /9620 例) と同様に高かったものの、傾眠の発現は本剤の投与開始から 1 週間以内に認められることが多く、本剤の投与量、投与期間の長さとの関連は認められなかったこと、発現日から転帰日までの発現期間は短期間の症例が多かったこと、重症度は中等度 3 例、軽度 22 例であり、1 例を除き、本剤を投与中止することなく回復を認めたこと、また、小児では成人に比べ血漿中本薬濃度が高くなる可能性があるものの、傾眠と血漿中本薬濃度との関連は示唆されていないことなどから、小児への適用に際しても傾眠の発現は臨床上大きな問題ではないと考えることを説明した。

機構は、提出された臨床試験成績及び照会事項回答からは、現時点では本剤の小児における安全性に大きな問題はないと考えるものの、限られた臨床試験での検討であること、本薬の毒性試験においては、臨床用量と比べて高曝露量での結果ではあるが、幼若動物で中枢への影響が発現しやすい傾向が示唆され、小児において中枢神経系有害事象の発現リスクが高くなる可能性は否定できないことから、製造販売後調査において引き続き慎重に安全性を検討する必要があると考える。

#### (5) 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）」については、類薬における効能・効果も踏まえ、「蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒」と変更することが適切と判断する。なお、そう痒性皮膚疾患に係る本剤の検証試験は、小児における代表的な皮膚疾患としてアトピー性皮膚炎を対象に実施されており、薬理的、病態学的には蕁麻疹等に対しても同様の有効性を示すと考えられることから、適応対象を「蕁麻疹及び皮膚疾患に伴う瘙痒」と包括することは妥当と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の小児におけるアレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒に対

する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、小児に対する抗アレルギー薬の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。「効能・効果」及び「用法・用量」の記載については整備が必要と考える。本剤を小児に投与した際の安全性については、現時点では特段の問題はないものと考え、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 17 日

### I. 申請品目

[販売名]	① アロック錠 2.5、② 同錠 5、③ 同 OD 錠 2.5、④ 同 OD 錠 5
[一般名]	オロパタジン塩酸塩
[申請者名]	①② 協和醸酵工業株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社) ③④ 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	①② 平成 20 年 9 月 25 日 ③④ 平成 22 年 5 月 10 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、小児における使用実態下での安全性情報等の集積が必要であること、また、小児における用量については、臨床試験において検討された症例数は限られており、有効性及び安全性データに基づきその妥当性をさらに確認する必要があることから、これらを検討可能な製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、数千例を対象とする製造販売後調査を実施し、アレルギー性鼻炎及びそう痒性皮膚疾患のそれぞれについて、年齢、体重、併用薬等の背景因子別での検討が可能となるよう考慮した上で、長期投与時を含む使用実態下での安全性及び有効性を検討する予定であることを説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要がある、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであると考えている。

なお、本薬錠剤（アロック錠 2.5 及び同錠 5）との生物学的同等性試験成績に基づき、本薬口腔内崩壊錠 2.5 mg 及び 5 mg（アロック OD 錠 2.5 及び同 OD 錠 5）が、通常、成人に対して 1 回 5 mg を 1 日 2 回の用法・用量で 2010 年 5 月に承認され、本薬錠剤の小児に対する臨床試験結果等を踏まえ、本薬口腔内崩壊錠についても小児用量追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬錠剤及び本薬口腔内崩壊錠の小児用量の追加を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は 4 年とすることが適

当と判断する。

[効能・効果]

成人：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）

小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙痒

（下線部追加）

[用法・用量]

成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5 mg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。

小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5 mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

（下線部追加）