

アレロック錠2.5  
アレロック錠5  
アレロックOD錠2.5  
アレロックOD錠5

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.8 添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社



## 1.8.1 添付文書（案）

### 1.8.1.1 アレロック錠 2.5、同錠 5

添付文書（案）を示す。

※※20\*\*年\*月改訂（用法・用量追加）＜第14版＞

※2010年1月改訂（再審査結果に伴う改訂）

貯 法：室温保存

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）

日本標準商品分類番号  
87449

アレルギー性疾患治療剤

アレロック®錠2.5  
アレロック®錠5

※

※※

|       | 2.5mg錠        | 5mg錠          |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号  | 21200AMZ00645 | 21200AMZ00646 |
| 薬価収載  | 2001年2月       | 2001年2月       |
| 販売開始  | 2001年3月       | 2001年3月       |
| 再審査結果 | 2009年12月      | 2009年12月      |
| 用法追加  | 小児：20**年*月    |               |
| 国際誕生  | 1996年12月      |               |

ALLELOCK® Tablets  
オロパジン塩酸塩錠

## 【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

## 【組成・性状】

## 1. 組成

| 品 名   | アレロック錠2.5                                                                                                                                      | アレロック錠5                                                                                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分  | 1錠中オロパジン塩酸塩*2.5mg                                                                                                                              | 1錠中オロパジン塩酸塩*5mg                                                                                                                          |
| 添 加 物 | エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、三二酸化鉄、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、ポリビニルアルコール（部分けん化物） | 黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、三二酸化鉄、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、日局マクロゴール6000 |

\*旧一般名称：塩酸オロパジン

## 2. 製剤の性状

| 品 名              | 直径<br>(mm) | 厚さ<br>(mm) | 重量<br>(g) | 表面 | 裏面 | 側面 | 色調<br>剤皮                    | 識別<br>記号                          |
|------------------|------------|------------|-----------|----|----|----|-----------------------------|-----------------------------------|
| アレ<br>ック錠<br>2.5 | 6.1        | 3.0        | 0.08      |    |    |    | 淡黄赤色<br>フィルムコ<br>ーティング<br>錠 | KH020<br>(錠剤本体、<br>PTPシートに<br>表示) |
| アレ<br>ック錠<br>5   | 7.1        | 3.0        | 0.12      |    |    |    | 淡黄赤色<br>フィルムコ<br>ーティング<br>錠 | KH021<br>(錠剤本体、<br>PTPシートに<br>表示) |

## ※※【効能・効果】

成人：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、皮膚痒痒症、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、皮膚痒痒症）に伴う痒痒

## ※※【用法・用量】

成人：通常、成人には1回オロパジン塩酸塩として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。

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

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

- 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 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。
- 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。

## ※※3. 副作用

## ＜成人＞

承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件（0.7%）、倦怠感53件（0.6%）、AST（GOT）上昇46件（0.5%）、口渇36件（0.4%）等であった。（再審査終了時）

## ＜小児＞

国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例（発現率14.9%）で、78件であった。主な副作用は眠気22件（5.3%）、ALT（GPT）上昇18件（4.3%）、AST（GOT）上昇8件（1.9%）、白血球増多7件（1.7%）、γ-GTP上昇3件（0.7%）等であった。

## 1) 重大な副作用

**肝機能障害、黄疸（頻度不明）：**AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、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。

## 2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

|                   | 5%以上 | 0.1～5%<br>未満                                                | 0.1%<br>未満               | 頻度<br>不明      |
|-------------------|------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|
| 過敏症 <sup>注)</sup> |      | 紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）                                           | 痒痒、呼吸困難                  |               |
| 精神神経系             | 眠気   | 倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい                                           | しびれ感、集中力低下               | 不随意運動（顔面・四肢等） |
| 消化器               |      | 腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気                                              | 便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進   | 嘔吐            |
| 肝臓                |      | 肝機能異常〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-P、総ビリルビン上昇〕 |                          |               |
| 血液                |      | 白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少                                       |                          |               |
| 腎臓・泌尿器            |      | 尿潜血、 <u>BUN</u> 上昇                                          | 尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿 |               |
| 循環器               |      |                                                             | 動悸、血圧上昇                  |               |
| その他               |      | 血清コレステロール上昇                                                 | 尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり | 月経異常、筋肉痛、関節痛  |

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 5. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕

## ※※ 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルギー皮膚内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮膚内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

## 8. 適用上の注意

### 1) 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、更には穿孔をお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。〕

### 2) 薬剤分割時

分割したときは遮光下に保存すること。

## 9. その他の注意

因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

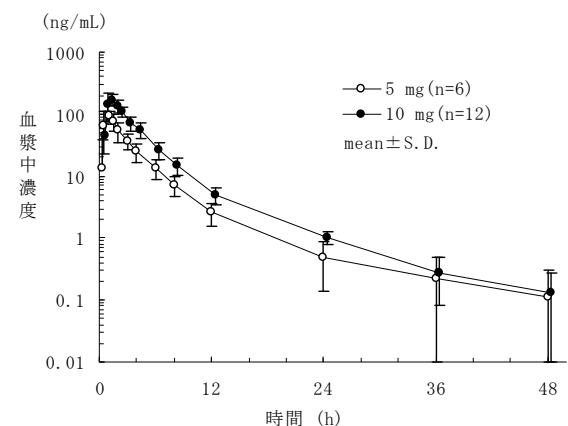
## 【薬物動態】

### 1. 吸収

#### 1) 健康成人

##### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男性にオロパジン塩酸塩5mg及び10mgを絶食下单回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：RIA法）



#### 薬物動態パラメータ

| パラメータ<br>投与量 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 5mg          | 107.66<br>±22.01            | 1.00<br>±0.32           | 8.75 *<br>±4.63         | 326 *<br>±63                    |
| 10mg         | 191.78<br>±42.99            | 0.92<br>±0.47           | 7.13 **<br>±2.21        | 638 **<br>±136                  |

mean ± S.D. \* : n=4, \*\* : n=10

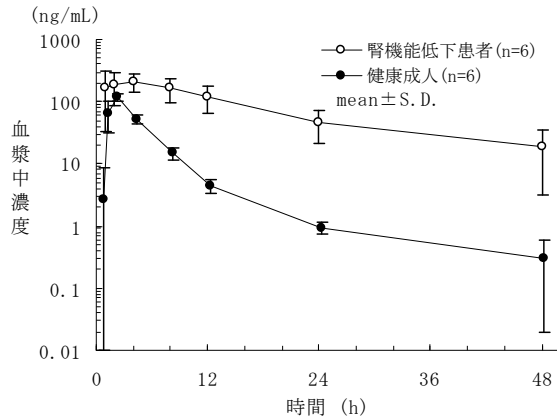
##### (2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人男性（8名）にオロパジン塩酸塩1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合、第4日目までに血漿中濃度は定常状態に達し、C<sub>max</sub>は単回経口投与時の1.14倍であった。（測

定法：RIA法)

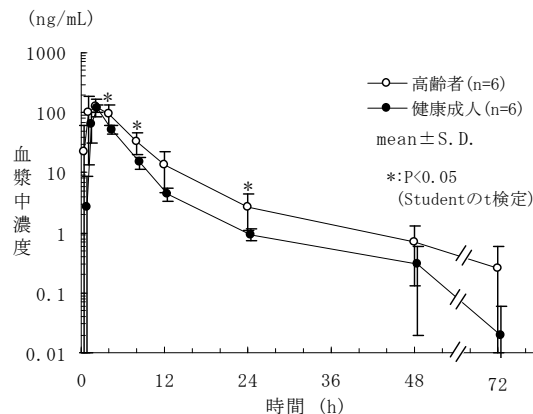
## 2) 腎機能低下患者(血液透析導入前)<sup>2)</sup>

クレアチニンクリアランスが2.3～34.4mL/minの腎機能低下患者にオロパタジン塩酸塩10mgを朝食後単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。健康成人と比較して、腎機能低下患者の $C_{max}$ は2.3倍、AUCは約8倍であった。（測定法：RIA法）



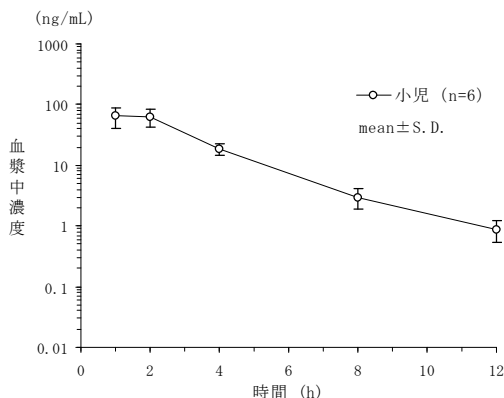
## 3) 高齢者<sup>3)</sup>

高齢者（70歳以上）にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、健康成人に比べ高く推移した。 $C_{max}$ は約1.3倍、AUCは約1.8倍であった。 $T_{1/2}$ は両者とも10～11時間とおおむね同様であった。（測定法：RIA法）



## ※※ 4) 小児<sup>4)</sup>

小児アレルギー患児（10～16歳、40～57kg）にオロパタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：LC/MS/MS法）



## 薬物動態パラメータ

| パラメータ<br>投与量 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h) | $AUC_{0-12}$<br>(ng · h/mL) |
|--------------|----------------------|------------------|-----------------------------|
| 5mg          | 81.57±9.91           | 1.33±0.52        | 228±20                      |

mean ± S. D.

## 2. 分布

### ●体組織への分布（参考：ラットでのデータ）<sup>5)</sup>

ラットに $^{14}C$ -オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

### ●通過性・移行性（参考：ラットでのデータ）<sup>5)6)</sup>

|            |                                                                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液－脳関門通過性  | ラットに $^{14}C$ -オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、その $C_{max}$ は血漿中放射能の $C_{max}$ の約1/25であった。 |
| 血液－胎盤関門通過性 | 妊娠ラットに $^{14}C$ -オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07～0.38倍であった。                  |
| 母乳中への移行性   | 授乳期のラットに $^{14}C$ -オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能の $AUC_{0-24}$ は、血漿中放射能の $AUC_{0-24}$ の約1.5倍であった。     |

### ●蛋白結合率（*in vitro* 限外ろ過法）<sup>7)</sup>

|              |      |      |      |
|--------------|------|------|------|
| 添加濃度 (ng/mL) | 0.1  | 10   | 1000 |
| 血清蛋白結合率 (%)  | 54.7 | 55.2 | 54.7 |

## 3. 代謝<sup>1)8)</sup>

健康成人にオロパタジン塩酸塩80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-メノ脱メチル体約1%（未変化体とのAUC比）であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1%（48時間までの累積尿中排泄率）であった。（測定法：LC/MS/MS法）

## 4. 尿中排泄

### 1) 健康成人<sup>1)</sup>

健康成人にオロパタジン塩酸塩5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の63.0～71.8%であった。また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。（測定法：LC/MS/MS法）

### ※※2) 小児<sup>4)</sup>

小児アレルギー患児（10～16歳、40～57kg）にオロパタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の12時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の61.8%であった。（測定法：LC/MS/MS法）

## 【臨床成績】

### <成人>

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

#### 1. アレルギー性鼻炎<sup>9)～11)</sup>

国内42施設で実施された試験での有効率は62.9% (117/186) であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩62.4% (53/85)、オキサトミド56.6% (47/83) であった。10%上乗せ方式による同等性の検証の結果、同等性が確認された ( $p=0.018$ )。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩68.0% (70/103)、オキサトミド61.4% (62/101) であった。両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.301$ ; U検定、 $p=0.403$ ;  $\chi^2$ 検定)。

#### 2. 蕁麻疹<sup>12)～15)</sup>

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6% (225/279) であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩77.7% (87/112)、ケトチフェンフマル酸塩66.9% (81/121) であった。主たる検定であるU検定において、オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意な改善を示した ( $p=0.019$ ; U検定、 $p=0.093$ ;  $\chi^2$ 検定)。概括安全度の安全率（「安

全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩77.2%（95/123）、ケトチフェンフマル酸塩53.9%（69/128）であった。オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意に概括安全度が高かった（ $p=0.0001$ ； $U$ 検定、 $p=0.0001$ ； $\chi^2$ 検定）。

### 3. 皮膚疾患に伴う痒疹（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒疹症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）<sup>19)</sup>

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6%（91/122）、痒疹に対する有効率は50.8%（31/61）、皮膚痒疹症に対する有効率は49.3%（33/67）、尋常性乾癬に対する有効率は52.8%（28/53）、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3%（15/18）であり、全体での有効率は61.7%（198/321）であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確証する成績が得られていない。

#### 《高齢者（65歳以上）における臨床成績》<sup>19)</sup>

承認時までの高齢者（65歳以上）への使用経験191例（気管支喘息57例、アレルギー性鼻炎3例、蕁麻疹31例、痒疹性皮膚疾患100例）における副作用発現率は22.5%（43/191）であり、主な副作用は眠気23件（12.0%）、倦怠感7件（3.7%）、腹痛4件（2.1%）、顔面・四肢等の浮腫3件（1.6%）、頭痛・頭重感2件（1.0%）、めまい2件（1.0%）、下痢2件（1.0%）、胸部不快感2件（1.0%）等であった。高齢者における副作用発現率は65歳未満15.3%（238/1,555）に比べ高かった。また、高齢者に対する有効率は気管支喘息25.5%（12/47）、アレルギー性鼻炎100%（2/2）、蕁麻疹80.6%（25/31）、皮膚疾患に伴う痒疹全体で58.3%（49/84）であった。

## ※※＜小児＞

小児領域における承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

### 1. アレルギー性鼻炎<sup>18)19)</sup>

国内31施設で小児（7～16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回2.5mg 1日2回、もしくは1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてプラセボを2週間投与した。主要評価項目である「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」について共分散分析を行った結果、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回投与はプラセボに対し有意な改善を示した。

小児 アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

| 投与群                | 症例数 | 投与前<br>(mean±SD) | 変化量<br>(mean±SD) | 解析結果（共分散分析 <sup>注1)</sup> ）                                      |
|--------------------|-----|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|
| オロパタジン塩酸塩<br>5mg/回 | 100 | 6.14±1.44        | -1.41±1.99       | 最小二乗平均の差<br>(プラセボ群－5mg群)：0.51<br>95%信頼区間：0.04～0.98<br>p値：0.019** |
| プラセボ               | 97  | 5.99±1.17        | -0.84±1.58       | —                                                                |

注1) 投与群を要因、観察期の鼻の3主徴合計スコアを共変量とした共分散分析  
p値は各投与群の最小二乗平均に対するWilliams検定の結果\*\* $p<0.025$

また、国内3施設で小児（7～16歳）を対象に実施された非盲検試験（12週間投与）において、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回を投与（33例）した結果、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（mean±SD）は投与2週後 -2.08±1.73、投与12週後 -2.41±2.09であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

### 2. アトピー性皮膚炎<sup>20)</sup>

国内26施設で小児（7～16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ（1回1g 1日2回）を2週間投与した。主要評価項目である「痒疹スコアの治験薬投与前からの変化量」について共分散分析を行った結果、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対するオロパタジン塩酸塩の非劣性が検証された（95%信頼区間の上限が0.4以下）。

小児 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績

| 投与群                | 症例数 | 投与前<br>(mean±SD) | 変化量<br>(mean±SD) | 解析結果（共分散分析 <sup>注2)</sup> ）                                       |
|--------------------|-----|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| オロパタジン塩酸塩          | 152 | 2.36±0.46        | -0.78±0.84       | 最小二乗平均の差<br>(オロパタジン塩酸塩群－ケトチフェンフマル酸塩群)：-0.08<br>95%信頼区間：-0.25～0.09 |
| ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ | 153 | 2.38±0.44        | -0.71±0.76       |                                                                   |

注2) 投与群を要因、治験薬投与前の痒疹スコアを共変量とした共分散分析

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質（ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等）の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

## 2. 薬理作用

### 1) 抗ヒスタミン作用<sup>21)22)</sup>

受容体結合実験において、ヒスタミン $H_1$ 受容体に強い拮抗作用（ $K_i$ 値：16 nmol/L）を有するが、ムスカリン $M_1$ 受容体にはほとんど親和性を示さず、その作用は選択的である。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

### 2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル（モルモット、ラット）において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。<sup>23)～25)</sup>  
ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。<sup>26)27)</sup>  
能動感作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。<sup>28)</sup>  
また、モルモットにおいて、血小板活性化因子（PAF）による気道過敏性亢進を抑制した。<sup>29)</sup>

### 3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響<sup>30)～32)</sup>

実験的アレルギー性鼻炎モデル（モルモット、ラット）において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。<sup>23)～25)</sup>  
ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制（ $IC_{50}$ 値：72 $\mu$ mol/L；卵白アルブミン刺激、110 $\mu$ mol/L；ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26 $\mu$ mol/L；A-23187刺激、270 $\mu$ mol/L；コンパウンド48/80刺激）するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン（ $IC_{50}$ 値：1.8 $\mu$ mol/L）、トロンボキサン（ $IC_{50}$ 値：0.77 $\mu$ mol/L）、PAF（産生：10 $\mu$ mol/Lで52.8%抑制、遊離：10 $\mu$ mol/Lで26.7%抑制）等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

### 4) タキキニン遊離抑制作用<sup>33)34)</sup>

知覚神経終末から遊離する神経伝達物質タキキニンは、アレルギー性疾患の発症・増悪に関与することが知られている。  
オロパタジン塩酸塩は、モルモットの主気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキキニン関与の収縮反応を抑制（ $IC_{50}$ 値：5.0 $\mu$ mol/L）した。その作用はカリウムチャネル（SKCaチャネル：small conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$ チャネル）の活性化を介したタキキニン遊離抑制作用によると考えられる。

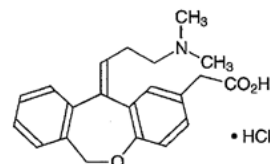
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride

化学名：(Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

分子式： $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl = 373.87$

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。  
溶解性：ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

融点：約250℃(分解)

分配係数：log $P'$  OCT=0.3

〔測定法：フラスコシェイキング法

*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

## 【包装】

アレロック錠2.5：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

アレロック錠5：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)、3000錠(10錠×300)

[バラ]500錠

## ※※【主要文献及び文献請求先】

### 《主要文献》

1) 角尾道夫，他：基礎と臨床，**29**，(16)，4129，(1995)

### 《文献請求No.》

013-372

- 2) 越川昭三，他：腎と透析，**42**，(1)，107，(1997) 013-356  
3) 小林真一，他：臨床薬理，**27**，(4)，673，(1996) 013-357  
4) 社内資料：小児における薬物動態試験  
5) 大石孝義，他：薬物動態，**10**，(5)，651，(1995) 013-374  
6) 大石孝義，他：薬物動態，**10**，(5)，707，(1995) 013-375  
7) 社内資料：佐藤 隆，他；血清蛋白結合率(*in vitro*)  
8) 社内資料：藤田和浩，他；国内第Ⅰ相単回投与試験における代謝物の検討  
9) 社内資料：奥田 稔，他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第Ⅱ相試験  
10) 社内資料：奥田 稔，他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第Ⅱ相試験-多施設二重盲検法による至適用量の検討-  
11) 社内資料：奥田 稔，他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価-Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験-  
12) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，191，(2001) 013-343  
13) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，211，(2001) 013-344  
14) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，237，(2001) 013-347  
15) 西山茂夫，他：臨床医薬，**12**，(8)，1597，(1996) 013-345  
16) 西山茂夫，他：臨床医薬，**12**，(8)，1615，(1996) 013-346  
17) 社内資料：米田 晃；臨床試験における高齢者(65歳以上)の安全性と有効性のまとめ  
18) 社内資料：小児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  
19) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験  
20) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験  
21) 野中裕美，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1817，(1995) 013-361  
22) 佐々木康夫，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1825，(1995) 013-370  
23) 貝瀬俊彦，他：アレルギー，**44**，(10)，1229，(1995) 013-371  
24) C. Kamei, et al.:Arzneim.-Forsch/Drug Res., **45**，(Ⅱ)，1005，(1995) 013-396  
25) T. Kaise, et al.:Jpn. J. Pharmacol., **69**，435，(1995) 013-395  
26) 石井秀衛，他：日薬理誌，**106**，289，(1995) 013-473  
27) 石井秀衛，他：基礎と臨床，**29**，(14)，3543，(1995) 013-474  
28) K. Ohmori, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., **110**，64，(1996) 014-103  
29) 佐々木康夫，他：日薬理誌，**106**，347，(1995) 013-449  
30) 佐々木康夫，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1837，(1995) 013-369  
31) T. Ikemura, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., **110**，57，(1996) 013-394  
32) 池村俊秀，他：アレルギー，**43**，(8)，1087，(1994) 013-475  
33) T. Ikemura, et al.:Br. J. Pharmacol., **117**，967，(1996) 013-492  
34) 社内資料：池村俊秀，他；タキキニンの遊離に及ぼす影響

**＜文献請求先・製品情報お問い合わせ先＞**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

**協和発酵キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-6-1

#### 1.8.1.2 アレロック OD 錠 2.5、同 OD 錠 5

添付文書（案）を示す。

※20\*\*年\*月改訂（用法・用量追加）〈第2版〉

2010年5月作成

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

アレルギー性疾患治療剤

| 日本標準商品分類番号 |
|------------|
| 87449      |

# アレロック®OD錠2.5

# アレロック®OD錠5

|      | 2.5mgOD錠      | 5mgOD錠        |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22200AMX00345 | 22200AMX00344 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載       | 薬価基準未収載       |
| 販売開始 |               |               |
| 用法追加 | 小児：20**年*月    |               |
| 国際誕生 | 1996年12月      |               |

ALLELOCK® OD Tablets  
オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠

## 【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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

| 品 名   | アレロックOD錠2.5                                                                                               | アレロックOD錠5                                                                                                 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分  | 1錠中オロパタジン塩酸塩2.5mg                                                                                         | 1錠中オロパタジン塩酸塩5mg                                                                                           |
| 添 加 物 | アスパルテーム、黄色三酸化鉄、クエン酸トリエチル、クロスポビドン、日局軽質無水ケイ酸、香料、日局ステアリン酸マグネシウム、日局タルク、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局D-マンニトール、その他1成分 | アスパルテーム、黄色三酸化鉄、クエン酸トリエチル、クロスポビドン、日局軽質無水ケイ酸、香料、日局ステアリン酸マグネシウム、日局タルク、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局D-マンニトール、その他1成分 |

### 2. 製剤の性状

| 品 名             | 直径<br>(mm) | 厚さ<br>(mm) | 重量<br>(g) | 表面                                                                                  | 裏面                                                                                  | 側面                                                                                  | 色調<br>剤皮          | 識別<br>記号                          |
|-----------------|------------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| アレロック<br>OD錠2.5 | 7.5        | 2.9        | 0.15      |  |  |  | ごくうすい<br>黄色<br>素錠 | KH022<br>(錠剤本体、<br>PTPシートに<br>表示) |
| アレロック<br>OD錠5   | 8.5        | 3.3        | 0.22      |  |  |  | ごくうすい<br>黄色<br>素錠 | KH023<br>(錠剤本体、<br>PTPシートに<br>表示) |

お知らせ：本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

## ※【効能・効果】

**成人：**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、皮膚痒痒症、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、皮膚痒痒症）に伴う痒痒

## ※【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。

**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。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。

〔「適用上の注意」の項参照〕

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 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。
- 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。

### ※3. 副作用

#### ＜成人＞

アレロック錠（普通錠）の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。

主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件

(0.7%)、倦怠感53件(0.6%)、AST(GOT)上昇46件(0.5%)、口渇36件(0.4%)等であった。(再審査終了時)

#### ＜小児＞

アレロック錠（普通錠）の国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例（発現率14.9%）で、78件であった。

主な副作用は眠気22件(5.3%)、ALT(GPT)上昇18件(4.3%)、AST(GOT)上昇8件(1.9%)、白血球増多7件(1.7%)、 $\gamma$ -GTP上昇3件(0.7%)等であった。

#### 1) 重大な副作用

**肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、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。

#### 2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

|                   | 5%以上 | 0.1～5%<br>未満                                              | 0.1%<br>未満               | 頻度<br>不明      |
|-------------------|------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|
| 過敏症 <sup>注)</sup> |      | 紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）                                         | 痒疹、呼吸困難                  |               |
| 精神神経系             | 眠気   | 倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい                                         | しびれ感、集中力低下               | 不随意運動（顔面・四肢等） |
| 消化器               |      | 腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気                                            | 便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進   | 嘔吐            |
| 肝臓                |      | 肝機能異常〔AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-P、総ビリルビン上昇〕 |                          |               |
| 血液                |      | 白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少                                     |                          |               |
| 腎臓・泌尿器            |      | 尿潜血、BUN上昇                                                 | 尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿 |               |
| 循環器               |      |                                                           | 動悸、血圧上昇                  |               |
| その他               |      | 血清コレステロール上昇                                               | 尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり | 月経異常、筋肉痛、関節痛  |

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患

者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 5. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕

#### ※6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルギー皮内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

#### 8. 適用上の注意

##### 1) 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、更には穿孔をお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。〕

##### 2) 服用時

本剤は舌の上にのせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

#### 9. その他の注意

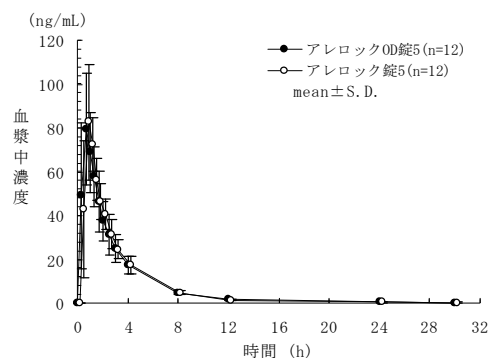
因果関係は明らかではないが、アレロック錠（普通錠）を投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

#### 【薬物動態】

##### 1. 吸収

##### 1) 生物学的同等性<sup>1)</sup>

健康成人男性にアレロックOD錠5（口腔内崩壊錠）及びアレロック錠5（普通錠）を絶食下にて水とともに単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。（測定法：LC/MS/MS法）



薬物動態パラメータ

| パラメータ<br>投与製剤 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h) | $AUC_{0 \sim t}$<br>(ng・h/mL) |
|---------------|----------------------|------------------|-------------------------------|
| アレロック<br>OD錠5 | 89.35<br>±17.37      | 0.750<br>±0.352  | 230<br>±33                    |
| アレロック<br>錠5   | 90.60<br>±17.58      | 0.750<br>±0.207  | 229<br>±27                    |

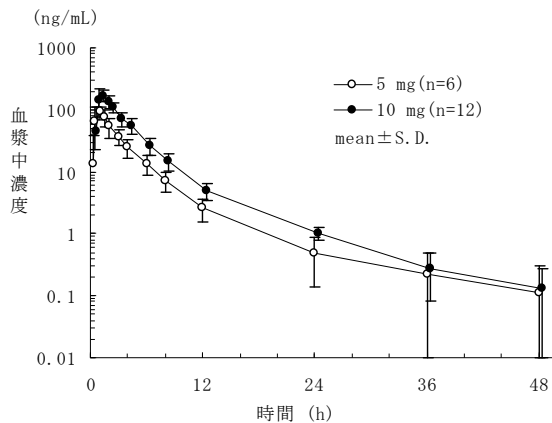
mean ± S. D.

なお、アレロックOD錠5（口腔内崩壊錠）を絶食下にて水なしで単回経口投与した場合もアレロック錠5（普通錠）との生物学的同等性が確認された。

## 2) 健康成人

### (1) 単回投与<sup>2)</sup> 【普通錠】

健康成人男性にオロパジン塩酸塩5mg及び10mgを絶食下单回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：RIA法）



### 薬物動態パラメータ

| パラメータ<br>投与量 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h) | $T_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0 \sim \infty}$<br>(ng・h/mL) |
|--------------|----------------------|------------------|------------------|------------------------------------|
| 5mg          | 107.66<br>±22.01     | 1.00<br>±0.32    | 8.75 *<br>±4.63  | 326 *<br>±63                       |
| 10mg         | 191.78<br>±42.99     | 0.92<br>±0.47    | 7.13 **<br>±2.21 | 638 **<br>±136                     |

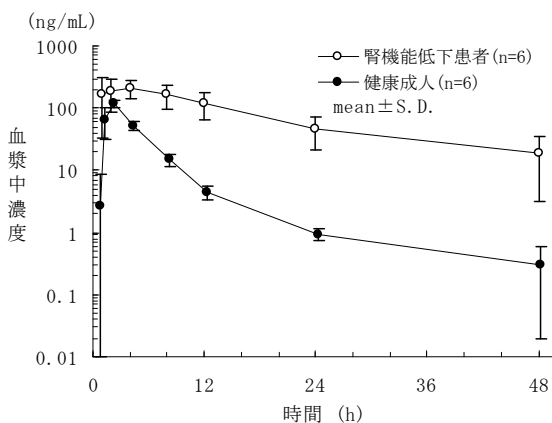
mean ± S. D. \* : n=4, \*\* : n=10

### (2) 反復投与<sup>2)</sup> 【普通錠】

健康成人男性(8名)にオロパジン塩酸塩1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合、第4日目までに血漿中濃度は定常状態に達し、 $C_{max}$ は単回経口投与時の1.14倍であった。（測定法：RIA法）

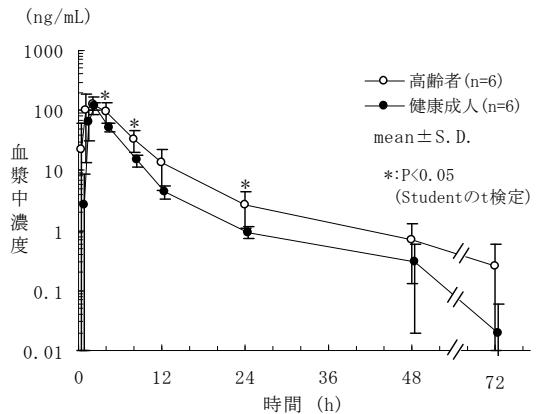
### 3) 腎機能低下患者(血液透析導入前)<sup>3)</sup> 【普通錠】

クレアチニンクリアランスが2.3～34.4mL/minの腎機能低下患者にオロパジン塩酸塩10mgを朝食後単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。健康成人と比較して、腎機能低下患者の $C_{max}$ は2.3倍、 $AUC$ は約8倍であった。（測定法：RIA法）



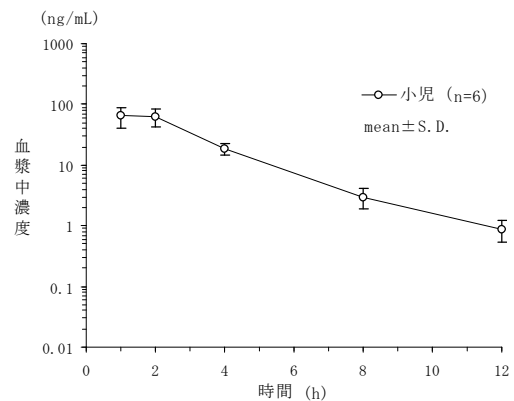
### 4) 高齢者<sup>4)</sup> 【普通錠】

高齢者(70歳以上)にオロパジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、健康成人に比べ高く推移した。 $C_{max}$ は約1.3倍、 $AUC$ は約1.8倍であった。 $T_{1/2}$ は両者とも10～11時間とおおむね同様であった。（測定法：RIA法）



### ※5) 小児<sup>5)</sup> 【普通錠】

小児アレルギー患児(10～16歳、40～57kg)にオロパジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：LC/MS/MS法）



### 薬物動態パラメータ

| パラメータ<br>投与量 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h) | $AUC_{0 \sim 12}$<br>(ng・h/mL) |
|--------------|----------------------|------------------|--------------------------------|
| 5mg          | 81.57±9.91           | 1.33±0.52        | 228±20                         |

mean ± S. D.

## 2. 分布

### ●体組織への分布（参考：ラットでのデータ）<sup>6)</sup>

ラットに $^{14}C$ -オロパジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

### ●通過性・移行性（参考：ラットでのデータ）<sup>6)7)</sup>

|            |                                                                                                                       |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液－脳関門通過性  | ラットに $^{14}C$ -オロパジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、その $C_{max}$ は血漿中放射能の $C_{max}$ の約1/25であった。               |
| 血液－胎盤関門通過性 | 妊娠ラットに $^{14}C$ -オロパジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07～0.38倍であった。                                |
| 母乳中への移行性   | 授乳期のラットに $^{14}C$ -オロパジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能の $AUC_{0 \sim \infty}$ は、血漿中放射能の $AUC_{0 \sim \infty}$ の約1.5倍であった。 |

●蛋白結合率(*in vitro* 限外ろ過法) <sup>8)</sup>

|              |      |      |      |
|--------------|------|------|------|
| 添加濃度 (ng/mL) | 0.1  | 10   | 1000 |
| 血清蛋白結合率 (%)  | 54.7 | 55.2 | 54.7 |

3. 代謝<sup>2)9)</sup> 【普通錠】

健康成人にオロパタジン塩酸塩80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-モノ脱メチル体約1%（未変化体とのAUC比）であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1%（48時間までの累積尿中排泄率）であった。（測定法：LC/MS/MS法）

4. 尿中排泄

1) 健康成人<sup>2)</sup> 【普通錠】

健康成人にオロパタジン塩酸塩5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の63.0～71.8%であった。また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。（測定法：LC/MS/MS法）

※2) 小児<sup>5)</sup> 【普通錠】

小児アレルギー患児（10～16歳、40～57kg）にオロパタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の12時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の61.8%であった。（測定法：LC/MS/MS法）

【臨床成績】

アレロック錠（普通錠）の承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

<成人>

1. アレルギー性鼻炎<sup>10)～12)</sup>

国内42施設で実施された試験での有効率は62.9%（117/186）であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩62.4%（53/85）、オキサトミド56.6%（47/83）であった。10%上乗せ方式による同等性の検証の結果、同等性が確認された（ $p=0.018$ ）。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩68.0%（70/103）、オキサトミド61.4%（62/101）であった。両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.301$ ；U検定、 $p=0.403$ ； $\chi^2$ 検定）。

2. 蕁麻疹<sup>13)～16)</sup>

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6%（225/279）であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩77.7%（87/112）、ケトチフェンフマル酸塩66.9%（81/121）であった。主たる検定であるU検定において、オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意な改善を示した（ $p=0.019$ ；U検定、 $p=0.093$ ； $\chi^2$ 検定）。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩77.2%（95/123）、ケトチフェンフマル酸塩53.9%（69/128）であった。オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意に概括安全度が高かった（ $p=0.0001$ ；U検定、 $p=0.0001$ ； $\chi^2$ 検定）。

3. 皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）<sup>17)</sup>

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6%（91/122）、痒疹に対する有効率は50.8%（31/61）、皮膚痒痒症に対する有効率は49.3%（33/67）、尋常性乾癬に対する有効率は52.8%（28/53）、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3%（15/18）であり、全体での有効率は61.7%（198/321）であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確証する成績が得られていない。

<<高齢者（65歳以上）における臨床成績>><sup>18)</sup>

承認時までの高齢者（65歳以上）への使用経験191例（気管支喘息57例、アレルギー性鼻炎3例、蕁麻疹31例、痒痒性皮膚疾患100例）における副作用発現率は22.5%（43/191）であり、主な副作用は眠気23件（12.0%）、倦怠感7件（3.7%）、腹痛4件（2.1%）、顔面・四肢等の浮腫3件（1.6%）、頭痛・頭重感2件（1.0%）、めまい2件（1.0%）、下痢2件（1.0%）、胸部不快感2件（1.0%）等であった。高齢者における副作用発現率は65歳未満15.3%（238/1,555）に比べ高かった。また、高齢者に対する有効率は気管支喘息25.5%（12/47）、アレルギー性鼻炎100%（2/2）、蕁麻疹80.6%（25/31）、皮膚疾患に伴う痒痒全体で58.3%（49/84）であった。

※<小児>

1. アレルギー性鼻炎<sup>19)20)</sup>

国内31施設で小児（7～16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回2.5mg 1日2回、もしくは1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてプラセボを2週間投与した。主要評価項目である

「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」について共分散分析を行った結果、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回投与はプラセボに対し有意な改善を示した。

小児 アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

| 投与群                | 症例数 | 投与前<br>(mean±SD) | 変化量<br>(mean±SD) | 解析結果（共分散分析 <sup>注1)</sup> ）                                      |
|--------------------|-----|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|
| オロパタジン塩酸塩<br>5mg/回 | 100 | 6.14±1.44        | -1.41±1.99       | 最小二乗平均の差<br>（プラセボ群－5mg群）：0.51<br>95%信頼区間：0.04～0.98<br>p値：0.019** |
| プラセボ               | 97  | 5.99±1.17        | -0.84±1.58       | －                                                                |

注1) 投与群を要因、観察期の鼻の3主徴合計スコアを共変量とした共分散分析  
p値は各投与群の最小二乗平均に対するWilliams検定の結果\*\* $p<0.025$

また、国内3施設で小児（7～16歳）を対象に実施された非盲検試験（12週間投与）において、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回を投与（33例）した結果、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（mean±SD）は投与2週後 -2.08±1.73、投与12週後 -2.41±2.09であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

2. アトピー性皮膚炎<sup>21)</sup>

国内26施設で小児（7～16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ（1回1g 1日2回）を2週間投与した。主要評価項目である「痒痒スコアの治験薬投与前からの変化量」について共分散分析を行った結果、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対するオロパタジン塩酸塩の非劣性が検証された（95%信頼区間の上限が0.4以下）。

小児 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績

| 投与群                    | 症例数 | 投与前<br>(mean±SD) | 変化量<br>(mean±SD) | 解析結果（共分散分析 <sup>注2)</sup> ）                                           |
|------------------------|-----|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| オロパタジン塩酸塩              | 152 | 2.36±0.46        | -0.78±0.84       | 最小二乗平均の差<br>（オロパタジン塩酸塩群－<br>ケトチフェンフマル酸塩群）：-0.08<br>95%信頼区間：-0.25～0.09 |
| ケトチフェンフマル<br>酸塩ドライシロップ | 153 | 2.38±0.44        | -0.71±0.76       |                                                                       |

注2) 投与群を要因、治験薬投与前の痒痒スコアを共変量とした共分散分析

【薬効薬理】

1. 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン<sub>H<sub>1</sub></sub>受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質（ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等）の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

2. 薬理作用

1) 抗ヒスタミン作用<sup>22)23)</sup>

受容体結合実験において、ヒスタミン<sub>H<sub>1</sub></sub>受容体に強い拮抗作用（ $K_i$ 値：16 nmol/L）を有するが、ムスカリン<sub>M<sub>1</sub></sub>受容体にはほとんど親和性を示さず、その作用は選択的である。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル（モルモット、ラット）において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。<sup>24)～26)</sup>  
ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。<sup>27)28)</sup>  
能動感作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。<sup>29)</sup>  
また、モルモットにおいて、血小板活性化因子（PAF）による気道過敏性亢進を抑制した。<sup>30)</sup>

3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響<sup>31)～33)</sup>

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制（ $IC_{50}$ 値：72 $\mu$ mol/L：卵白アルブミン刺激、110 $\mu$ mol/L：ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26 $\mu$ mol/L：A-23187刺激、270 $\mu$ mol/L：コンパウンド48/80刺激）するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン（ $IC_{50}$ 値：1.8 $\mu$ mol/L）、トロンボキサン（ $IC_{50}$ 値：0.77 $\mu$ mol/L）、PAF（産生：10 $\mu$ mol/Lで52.8%抑制、遊離：10 $\mu$ mol/Lで26.7%抑制）等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

4) タキキニン遊離抑制作用<sup>34)35)</sup>

知覚神経終末から遊離する神経伝達物質タキニンは、アレルギー性疾患の発症・増悪に関与することが知られている。オロパタジン塩酸塩は、モルモットの主気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキニン関与の収縮反応を抑制（IC<sub>50</sub>値；5.0μmol/L）した。その作用はカリウムチャネル（SKCaチャネル：small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>チャネル）の活性化を介したタキニン遊離抑制作用によると考えられる。

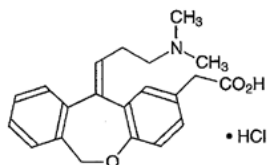
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride

化学名：(Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz [b, e] oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>・HCl=373.87

化学構造式：



性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

溶解性：ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

融 点：約250℃(分解)

分配係数：logP<sub>oct</sub>=0.3

〔測定法：フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

### 【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

### 【包装】

アレロックOD錠2.5：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)

アレロックOD錠5：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 社内資料：OD錠の生物学的同等性について
- 角尾道夫, 他：基礎と臨床, **29**, (16), 4129, (1995) 013-372
- 越川昭三, 他：腎と透析, **42**, (1), 107, (1997) 013-356
- 小林真一, 他：臨床薬理, **27**, (4), 673, (1996) 013-357
- 社内資料：小児における薬物動態試験
- 大石孝義, 他：薬物動態, **10**, (5), 651, (1995) 013-374
- 大石孝義, 他：薬物動態, **10**, (5), 707, (1995) 013-375
- 社内資料：佐藤 隆, 他；血清蛋白結合率(*in vitro*)
- 社内資料：藤田和浩, 他；国内第Ⅰ相単回投与試験における代謝物の検討
- 社内資料：奥田 稔, 他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第Ⅱ相試験
- 社内資料：奥田 稔, 他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第Ⅱ相試験—多施設二重盲検法による至適用量の検討—
- 社内資料：奥田 稔, 他；通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価—Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験—
- 西山茂夫, 他：臨床医薬, **17**, (2), 191, (2001) 013-343
- 西山茂夫, 他：臨床医薬, **17**, (2), 211, (2001) 013-344
- 西山茂夫, 他：臨床医薬, **17**, (2), 237, (2001) 013-347
- 西山茂夫, 他：臨床医薬, **12**, (8), 1597, (1996) 013-345
- 西山茂夫, 他：臨床医薬, **12**, (8), 1615, (1996) 013-346
- 社内資料：米田 晃；臨床試験における高齢者（65歳以上）の安全性と有効性のまとめ

19)社内資料：小児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

20)社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験

21)社内資料：小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験

22)野中裕美, 他：薬理と臨床, **5**, (10), 1817, (1995) 013-361

23)佐々木康夫, 他：薬理と臨床, **5**, (10), 1825, (1995) 013-370

24)貝瀬俊彦, 他：アレルギー, **44**, (10), 1229, (1995) 013-371

25)C. Kamei, et al. :Arzneim.-Forsch/Drug Res., **45**, (II), 1005, (1995) 013-396

26)T. Kaise, et al. :Jpn. J. Pharmacol., **69**, 435, (1995) 013-395

27)石井秀衛, 他：日薬理誌, **106**, 289, (1995) 013-473

28)石井秀衛, 他：基礎と臨床, **29**, (14), 3543, (1995) 013-474

29)K. Ohmori, et al. :Int. Arch. Allergy Immunol., **110**, 64, (1996) 014-103

30)佐々木康夫, 他：日薬理誌, **106**, 347, (1995) 013-449

31)佐々木康夫, 他：薬理と臨床, **5**, (10), 1837, (1995) 013-369

32)T. Ikemura, et al. :Int. Arch. Allergy Immunol., **110**, 57, (1996) 013-394

33)池村俊秀, 他：アレルギー, **43**, (8), 1087, (1994) 013-475

34)T. Ikemura, et al. :Br. J. Pharmacol., **117**, 967, (1996) 013-492

35)社内資料：池村俊秀, 他；タキニンの遊離に及ぼす影響

#### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒

### 1.8.2.2 設定根拠

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を3主徴とする鼻粘膜のⅠ型アレルギー性疾患と定義されている。好発時期の有無により「通年性」と「季節性」に分類されているが、診断方法や治療方法で両者に大きな違いはない。季節性アレルギー性鼻炎は、花粉症に代表されるが、花粉の飛散状況や飛散時期により鼻症状は大きく変動する。その一方、通年性アレルギー性鼻炎は、ダニやハウスダストが主な抗原であるため、季節的な影響を受けにくく鼻症状の変動も小さい。また、本申請の対象となる7歳以上の小児の有病率は、通年性アレルギー性鼻炎の方が多い。よって、本剤のアレルギー性鼻炎に対する評価は通年性アレルギー性鼻炎が適していると考えた。

また、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒は、ヒスタミンが起因物質の一つであり、本剤の有するヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用等による効果が期待される疾患群である。アトピー性皮膚炎は、小児の代表的な掻痒性皮膚疾患であり、皮膚症状の悪化を防ぐには掻痒を抑制することが重要である。特に、小児期に掻痒のコントロールを行うことで、アトピー性皮膚炎の難治化や重症化を防ぐことができる。小児では掻痒に伴う掻破の自制が難しいことから、抗ヒスタミン薬の効果が期待される。よって、本剤の皮膚疾患に伴う掻痒に対する評価は、アトピー性皮膚炎が適していると考えた。

なお、成人では慢性蕁麻疹を対象とした比較試験を実施しているが、小児では患者が少なく実施は困難と考えた。アレロック®錠の製造販売後における使用成績調査では、6 歳以上 15 歳未満の小児 227 例に対して使用されており、その対象疾患の内訳はアレルギー性鼻炎 153 例、蕁麻疹 34 例、皮膚疾患に伴う掻痒 42 例（重複症例あり）であった。

### 1.8.2.3 用法・用量（案）

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

### 1.8.2.4 設定根拠

アレロック®錠 2.5 および同錠 5（以下、普通錠）の臨床試験成績により設定した。

アレロック®OD 錠 2.5 および同 OD 錠 5 は、普通錠と生物学的同等性が確認されているため、同様に設定可能と考えた。

小児の薬物動態を検討する目的で、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎を対象に薬物動態試験を実施した。体重 20 kg 以上 40 kg 未満の被験者には 2.5 mg を、体重 40 kg 以上の被験者には 5 mg を、いずれも 1 回 1 錠、1 日 2 回 7 日間および 8 日目の朝に 1 回の計 15 回反復投与した。1 回 5 mg 投与した時の血漿中濃度推移は、健康成人に同量投与した時と類似していた。

さらに、小児での薬物動態を臨床試験 4 試験で得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物速度論的解析により検討した結果、7 歳以上の小児に 1 回 2.5 mg 投与した時の血漿中曝露量は、成人に 1 回 5 mg 投与した時に比べ低いものの、1 回 5 mg 投与した時は成人の曝露量を上回る可能性が示唆された。

小児における用量反応性とプラセボに対する優越性を確認する目的で、通年性アレルギー性鼻炎を対象に用量反応試験を実施した。試験は、1 回 5 mg 1 日 2 回、1 回 2.5 mg 1 日 2 回およびプラセボの 3 群間並行比較試験で、投与期間 2 週間で評価を行った。その結果、主要評価項目である「鼻の 3 主徴合計スコアの観察期からの変化量」で、5 mg はプラセボに比較して有意な改善を示した。一方、2.5 mg はプラセボとの有意な差は認めなかった。また、年齢または体重など結果に影響をおよぼす背景因子はなかった。有害事象はプラセボ群で 33.7% (33/98 例)、2.5 mg 群で 35.9% (37/103 例)、5 mg 群で 35.0% (35/100 例) に発現し、各群の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象の発現はなく、重症度で高度な有害事象の発現もなかった。よって、有効性および安全性の検討では、7 歳以上の小児における本剤の臨床推奨用量は、成人と同様に 1 回 5 mg 1 日 2 回であると考えられた。

アトピー性皮膚炎を代表とする皮膚疾患に伴う瘙痒に対する、臨床推奨用量の検討は実施していないが、成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒のいずれも同一の用法・用量であること、およびオロパタジン塩酸塩の有するヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用などの作用機序を考慮すると、アレルギー性鼻炎と同様に 1 回 5 mg 1 日 2 回 が臨床推奨用量であると考えられた。またそれは、用量反応試験後に実施した小児アトピー性皮膚炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩ドライシロップとの二重盲検比較試験で、主要評価項目である「瘙痒スコアの治験薬投与前からの変化」で非劣性が証明できたことから示されたものと考えた。

さらに、すべての臨床試験で有害事象、副作用の発現頻度およびその内容を評価した結果、重篤な有害事象または重症度で高度な有害事象の発現は認められなかった。また、安全性は、性別、年齢、体重に関係なく臨床上問題がないこと、長期投与試験では投与期間が長くなることによる、有害事象および副作用の発現頻度の増加は認められないこと、それぞれを確認した。さらに、1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与と 1 回 5 mg 1 日 2 回投与で安全性に臨床上問題となるような違いは認められなかった。

薬物動態の検討結果から、7 歳以上の小児に 1 回 5 mg を投与すると成人の血漿中曝露量を上回る可能性が示唆されたが、臨床試験成績では安全性に問題は認められなかった。

よって、小児に対して十分な臨床効果を得るためには、成人と同様あるいはそれ以上の血漿中曝露を得ることが必要であり、安全性においては 1 回 5 mg 1 日 2 回の用法・用量の範囲であれば問題ないと考えられた。

以上、薬物動態の検討、臨床試験での有効性および安全性の検討より、7 歳以上の小児に対する臨床推奨用量は、1 回 5 mg 1 日 2 回投与であると判断し、用法・用量として「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。」を設定した。

## 1.8.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

## 1.8.3.1 アレロック錠 2.5、同錠 5

2010年1月改訂（第13版）の添付文書の「使用上の注意」を参考に設定した。本申請による変更点について設定根拠を記載する。

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 設定根拠                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>2) 高齢者〔「高齢者への投与」、〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。</p> <p>2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>4) 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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |
| <p>3. 副作用</p> <p>＜成人＞</p> <p>承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。</p> <p>主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件（0.7%）、倦怠感53件（0.6%）、AST（GOT）上昇46件（0.5%）、口渇36件（0.4%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>＜小児＞</p> <p><u>国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例（発現率14.9%）で、78件であった。主な副作用は眠気22件（5.3%）、ALT（GPT）上昇18件（4.3%）、AST（GOT）上昇8件（1.9%）、白血球増多7件（1.7%）、<math>\gamma</math>-GTP上昇3件（0.7%）等であった。</u></p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、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。</p> | <p>小児の成績を記載するにあたり、成人での成績と区別するために追加した。</p> <p>本申請に際し、実施した4試験の成績を記載した。</p> |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                          |      |                                                           |                          |               | 設定根拠                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2) その他の副作用<br>下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。                                                                                                                       |      |                                                           |                          |               | 小児を対象とした臨床試験の副作用で、血中尿素増加1/417例に認め、成人との合算により0.10%（10/10037例）となったことから0.1%未満から0.1～5%未満に変更した。なお、血中尿素増加以外の副作用では頻度区分の変更はなかった。  |
|                                                                                                                                                                                                    | 5%以上 | 0.1～5%未満                                                  | 0.1%未満                   | 頻度不明          |                                                                                                                          |
| 過 敏 症<br>注)                                                                                                                                                                                        |      | 紅斑等の発疹、浮腫(顔面・四肢等)                                         | 痒痒、呼吸困難                  |               |                                                                                                                          |
| 精神神経系                                                                                                                                                                                              | 眠気   | 倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい                                         | しびれ感、集中力低下               | 不随意運動(顔面・四肢等) |                                                                                                                          |
| 消化器                                                                                                                                                                                                |      | 腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気                                            | 便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進   | 嘔吐            |                                                                                                                          |
| 肝臓                                                                                                                                                                                                 |      | 肝機能異常<br>〔AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, LDH, Al-P, 総ビリルビン上昇〕 |                          |               |                                                                                                                          |
| 血液                                                                                                                                                                                                 |      | 白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少                                     |                          |               |                                                                                                                          |
| 腎臓・泌尿器                                                                                                                                                                                             |      | 尿潜血、BUN上昇                                                 | 尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿 |               |                                                                                                                          |
| 循環器                                                                                                                                                                                                |      |                                                           | 動悸、血圧上昇                  |               |                                                                                                                          |
| その他                                                                                                                                                                                                |      | 血清コレステロール上昇                                               | 尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり | 月経異常、筋肉痛、関節痛  |                                                                                                                          |
| 注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。                                                                                                                                                                     |      |                                                           |                          |               |                                                                                                                          |
| 4. 高齢者への投与<br>高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。                                                                                                              |      |                                                           |                          |               |                                                                                                                          |
| 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。<br>〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕<br>2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕 |      |                                                           |                          |               |                                                                                                                          |
| 6. 小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、 <u>幼児に対する安全性は確立していない</u> （使用経験が少ない）。                                                                                                                                  |      |                                                           |                          |               | 小児を対象とした臨床試験で小児での安全性が確認されたことから、「又は小児」の記載を削除した <sup>1)</sup><br>1)：現在の記載は「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。」 |
| 7. 臨床検査結果に及ぼす影響<br>本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。                                                                                                             |      |                                                           |                          |               |                                                                                                                          |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                          | 設定根拠 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 8. 適用上の注意<br>1) 薬剤交付時<br>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕<br>2) 薬剤分割時<br>分割したときは遮光下に保存すること。 |      |
| 9. その他の注意<br>因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。                                                                                                           |      |

## 1.8.3.2 アレロック OD錠 2.5、同 OD錠 5

承認時（2010年5月作成（第1版））の添付文書の「使用上の注意」を参考に設定した。本申請による変更点について設定根拠を記載する。

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 設定根拠                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                       |
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1)腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>2)高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>3)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                       |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。</p> <p>2)長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>3)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。</p> <p>4)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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                       |
| <p>3. 副作用</p> <p><u>＜成人＞</u></p> <p>アレロック錠（普通錠）の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件（0.7%）、倦怠感53件（0.6%）、AST（GOT）上昇46件（0.5%）、口渇36件（0.4%）等であった。（再審査終了時）</p> <p><u>＜小児＞</u></p> <p>アレロック錠（普通錠）の国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例（発現率14.9%）で、78件であった。主な副作用は眠気22件（5.3%）、ALT（GPT）上昇18件（4.3%）、AST（GOT）上昇8件（1.9%）、白血球増多7件（1.7%）、γ-GTP上昇3件（0.7%）等であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、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。</p> | <p>小児の成績を記載するにあたり、成人での成績と区別するために追加した。</p> <p>普通錠で実施した4試験の成績を記載した。</p> |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                      |      |                                                        |                          |               | 設定根拠                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2) その他の副作用<br>下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。                                                                                                                   |      |                                                        |                          |               | 普通錠の小児を対象とした臨床試験の副作用で、血中尿素増加1/417例に認め、成人との合算により0.10%（10/10037例）となったことから0.1%未満から0.1～5%未満に変更した。なお、血中尿素増加以外の副作用では頻度区分の変更はなかった。  |
|                                                                                                                                                                                                | 5%以上 | 0.1～5%未満                                               | 0.1%未満                   | 頻度不明          |                                                                                                                              |
| 過 敏 症<br>注)                                                                                                                                                                                    |      | 紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）                                      | 痒痒、呼吸困難                  |               |                                                                                                                              |
| 精神神経系                                                                                                                                                                                          | 眠気   | 倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい                                      | しびれ感、集中力低下               | 不随意運動（顔面・四肢等） |                                                                                                                              |
| 消化器                                                                                                                                                                                            |      | 腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気                                         | 便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進   | 嘔吐            |                                                                                                                              |
| 肝臓                                                                                                                                                                                             |      | 肝機能異常〔AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン上昇〕 |                          |               |                                                                                                                              |
| 血液                                                                                                                                                                                             |      | 白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少                                  |                          |               |                                                                                                                              |
| 腎臓・泌尿器                                                                                                                                                                                         |      | 尿潜血、BUN上昇                                              | 尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿 |               |                                                                                                                              |
| 循環器                                                                                                                                                                                            |      |                                                        | 動悸、血圧上昇                  |               |                                                                                                                              |
| その他                                                                                                                                                                                            |      | 血清コレステロール上昇                                            | 尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり | 月経異常、筋肉痛、関節痛  |                                                                                                                              |
| 注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。                                                                                                                                                                 |      |                                                        |                          |               |                                                                                                                              |
| 4. 高齢者への投与<br>高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。                                                                                                          |      |                                                        |                          |               |                                                                                                                              |
| 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕<br>2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕 |      |                                                        |                          |               |                                                                                                                              |
| 6. 小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、 <u>幼児に対する安全性は確立していない</u> （使用経験が少ない）。                                                                                                                              |      |                                                        |                          |               | 普通錠の小児を対象とした臨床試験で小児での安全性が確認されたことから、「又は小児」の記載を削除した <sup>1)</sup><br>1)：現在の記載は「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。」 |
| 7. 臨床検査結果に及ぼす影響<br>本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。                                                                                                         |      |                                                        |                          |               |                                                                                                                              |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                       | 設定根拠 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>8. 適用上の注意</p> <p>1) 薬剤交付時<br/>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>2) 服用時<br/>本剤は舌の上のにせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p> |      |
| <p>9. その他の注意<br/>因果関係は明らかではないが、アレロック錠（普通錠）を投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。</p>                                                                                                                                      |      |