

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレロック顆粒0.5%
[一 般 名] オロパタジン塩酸塩
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成22年6月24日

[審 議 結 果]

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は4年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 23 年 5 月 11 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]	アレロック顆粒 0.5%
[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 6 月 24 日
[剤形・含量]	1g 中にオロパタジン塩酸塩 5 mg を含有する顆粒剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 5 月 11 日

[販 売 名] アロック顆粒 0.5%
[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 6 月 24 日
[審査結果]

提出された資料から、2 歳以上 7 歳未満の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

[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（顆粒剤として 1g） 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（顆粒剤として 1g） を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。
 通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 2.5 mg（顆粒剤として 0.5g） 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 23 年 2 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレロック顆粒 0.5%
[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 6 月 24 日
[剤形・含量]	1g 中にオロパタジン塩酸塩 5mg を含有する顆粒剤
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	成人：通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として <u>5 mg（顆粒剤として 1g）</u> 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 <u>5 mg（顆粒剤として 1g）</u> を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。 <u>通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 2.5mg（顆粒剤として 0.5g）</u> を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。 <u>なお、体重が 20kg 以上の小児には、症状により 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒剤として 1g）</u> まで増量することができる。

(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。

なお、本申請は 2 歳以上 7 歳未満の小児用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち「薬理試験成績」及び「毒性試験成績」は錠剤（アレロック錠 2.5、同錠 5）の初回申請時及び 7 歳以上の小児用量に係る審査の際に提出されたため本申請では提出されていない。

また、本剤（顆粒剤）については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び錠剤との生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では 2 歳以上 7 歳未満の小児用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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、協和発酵キリン株式会社により開発されたヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬である。

本邦においては、本薬の錠剤（アレロック錠 2.5 及び 5）がアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒に係る効能・効果に対し、通常、成人に対して 1 回 5mg を 1 日 2 回の用法・用量で 2000 年 12

月に承認され、その後、通常、7歳以上の小児に対して1回5mgを1日2回の用法・用量も2010年7月に追加承認されている。また、本薬の口腔内崩壊錠（アレロック OD 錠2.5及び5）も、成人に対して錠剤と同一の効能・効果、用法・用量で2010年5月に承認され、7歳以上の小児に対して錠剤と同一の効能・効果、用法・用量で2010年7月に追加承認されている。

海外においては、2011年1月現在、本薬の錠剤が韓国及び中国において承認されている。

顆粒剤である本剤は、7歳未満の小児においても適用可能な剤形として2009年より開発され、今般、国内臨床試験から2歳以上7歳未満の小児に対する有効性及び安全性が確認されたとして、2歳以上7歳未満の小児用量に係る承認申請が行われた。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人アトピー性皮膚炎（以下、AD）及びアレルギー性鼻炎（以下、AR）患児を対象とした薬物動態試験（5.3.3.2-4）、用法・用量比較試験（5.3.3.2-6）及び母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2）の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）を用いて測定され、定量限界は1.0ng/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) 日本人患児における薬物動態試験（5.3.3.2-4：G0502試験<2009年11月～2010年11月>）

日本人AD及びAR患児（2～6歳、15.94±3.54kg（1.25mg投与）、15.12±2.21kg（2.5mg投与））を対象とした非盲検試験において、本薬（顆粒剤）1.25又は2.5mg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ときの血漿中本薬濃度は表1のとおりであった。投与量の増加に伴い血漿中本薬濃度は増加し、最終投与時の血漿中本薬濃度は、初回投与時と大きな差は認められなかった。

表1 日本人AD及びAR患児に本薬1.25又は2.5mgを単回又は反復経口投与したときの血漿中本薬濃度

	初回投与後		最終投与後（8日目）	
	1時間	4時間	1時間	4時間
1.25mg	59.69±29.34	5.71±0.79	49.64±17.23	8.08±2.29
2.5mg	138.98±26.30	11.68±5.00	139.98±30.15	12.98±3.73

n=4～5、平均値±標準偏差（ng/mL）

本試験において2～6歳の患児に本薬（顆粒剤）2.5mgを単回経口投与したときの投与後1及び4時間の血漿中本薬濃度は、健康成人に本薬（顆粒剤）5mgを単回経口投与したときの投与後1及び4時間の血漿中本薬濃度（それぞれ82.51±14.16及び21.02±3.98ng/mL<G0401試験：顆粒剤と錠剤の生物学的同等性試験>）と比較してそれぞれ1.68及び0.56倍であり、また、6～11歳の患児に本薬（錠剤）2.5mgを経口投与したときの投与後1及び4時間の血漿中本薬濃度（それぞれ63.95±14.06及び8.84±0.55ng/mL<G0420試験：錠剤の小児用量追加時申請資料>）と比較してそれぞれ2.17及び1.32倍であった。また、時点間の濃度推移の傾きは成人及び6～11歳の患児と比較して2～6歳の患児の方が大きかった。

なお、本試験では当初本薬5mgの投与も予定されていたが、以上の結果より、2～6歳の患児に2.5mgを経口投与したときの血漿中本薬濃度は、成人に5mgを経口投与したときの血漿中本薬濃度に十分達し

ていること、さらに患児に 5mg を投与した場合には血漿中本薬濃度の上昇により中枢系の有害事象が発現する可能性があると考えられたことから、5mg の投与は実施されなかった。

(2) 日本人患児における用法・用量確認試験 (5.3.3.2-6 : G0603 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人 AD 及び AR 患児 (2~6 歳、18.12±3.07kg) を対象とした非盲検試験において、本薬 (顆粒剤) 2.5 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの投与 5 日目以降の年齢別又は体重別の血漿中本薬濃度は表 2 のとおりであった。年齢別では、投与後 1 時間の血漿中本薬濃度は低年齢ほど高値であったが、投与後 4 時間以降ではいずれの年齢においてもほぼ同様の値を示した。体重別では、15kg 未満の患児は、15kg 以上 20kg 未満及び 20kg 以上の患児よりも高い血漿中本薬濃度を示した。

表 2 日本人 AD 又は AR 患児に本薬 2.5mg を反復経口投与したときの年齢別又は体重別の血漿中本薬濃度

		1 時間	4 時間	8 時間	12 時間
全体		58.61±25.82 (46)	18.70±8.48 (46)	3.556±1.831 (44)	2.394±0.855 (45)
年齢別	2 歳	81.65±28.71 (5)	19.51 ±2.74 (3)	7.860±3.946 (2)	2.118±0.518 (4)
	3 歳	74.78 ±42.09 (5)	22.96±11.27 (7)	4.272 ±2.320 (8)	3.430±0.627 (6)
	4 歳	56.79 ±20.27 (14)	19.02 ±7.01 (6)	3.153 ±0.582 (10)	2.603±0.892 (5)
	5 歳	52.63 ±22.73 (13)	19.45±9.43 (19)	3.085±1.071 (15)	2.250±0.851 (17)
	6 歳	48.31±18.21 (9)	14.31±5.08 (11)	3.198±1.752 (9)	2.110±0.723 (13)
体重別	<15kg	85.90±30.02 (9)	23.48±5.35 (5)	5.532±3.320 (7)	2.683±0.978 (5)
	15~<20kg	55.32±20.86 (24)	17.50±9.30 (23)	3.367±0.972 (22)	2.621±0.811 (24)
	20kg~	45.79±17.53 (13)	18.92±7.93 (18)	2.912±1.305 (15)	1.964±0.757 (16)

平均値±標準偏差 (ng/mL) (例数)

本試験における 2~6 歳の患児の血漿中本薬濃度を、G0401 試験において健康成人に本薬 (顆粒剤) 5mg を経口投与したときの血漿中本薬濃度と比較したところ、2~3 歳又は 15kg 未満の患児では成人とほぼ同程度であり、4~6 歳又は 15kg 以上の患児では成人よりも低い傾向が示された。

(3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-2)

日本人 AD 及び AR 患児を対象とした臨床試験 (G0502 試験、G0603 試験、G0804 試験<2~12 歳の患児対象とした長期投与試験、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照) 及び日本人健康成人を対象とした臨床試験 (G0401 試験) より得られた血漿中本薬濃度データ (小児 203 例<2~6 歳 : 375 測定点、7~12 歳 : 39 測定点>、健康成人 20 例<200 測定点>、計 614 測定点) を用いて、NONMEM (version 6.2) により母集団薬物動態解析が実施された。1 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、クリアランス (CL/F) 及び分布容積 (V/F) に対する共変量として年齢、体重、体表面積及び血漿中クレアチニン濃度の影響を検討した結果、CL/F に対する共変量として体重及び血漿中クレアチニン濃度が選択された。

最終モデルを用いてベイズ推定法により推定した体重別又は年齢別の体重あたりの CL/F 及び V/F は表 3 のとおりであり、いずれも低体重又は低年齢の患児ほど大きい傾向が認められた。また、2~6 歳の患児に本薬 2.5mg、7~12 歳の患児及び健康成人に本薬 5mg を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-12} の推定値は表 3 のとおりであり、2~6 歳の患児では高体重ほど低くなる傾向が認められた (図 1)。体重別の C_{max} は、15kg 未満の患児 (2.5mg) では健康成人 (5mg) と同程度の値を示し、15kg 以上の患児では体重の増加に伴い低くなる傾向が認められた。 AUC_{0-12} は、20kg 未満の患児 (2.5mg) では健康成人 (5mg) と同程度又はそれを上回る値を示し、20kg 以上の患児では健康成人よりも低い値を示した。

表3 ベイズ推定法により推定した年齢・体重別のクリアランス及び分布容積と C_{max} 及び AUC_{0-12} (平均値)

年齢	2～6歳			7～12歳	成人
体重	<15kg	15～<20kg	20kg～	20.6～54.6kg	52.3～75.1kg
例数	40 (38*)	84 (82*)	59 (58*)	20 (20*)	20 (20*)
CL/F/体重 (L/h/kg)	0.65	0.62	0.55	0.45	0.34
V/F/体重 (L/kg)	1.83	1.54	1.31	1.01	0.68
投与量 (mg)	2.5	2.5	2.5	5	5
C_{max} (ng/mL)	86.5	76.0	66.9	121	86.7
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	293	249	208	362	242

* : C_{max} 及び AUC_{0-12} の例数

CL/F : みかけの全身クリアランス、V/F : みかけの分布容積

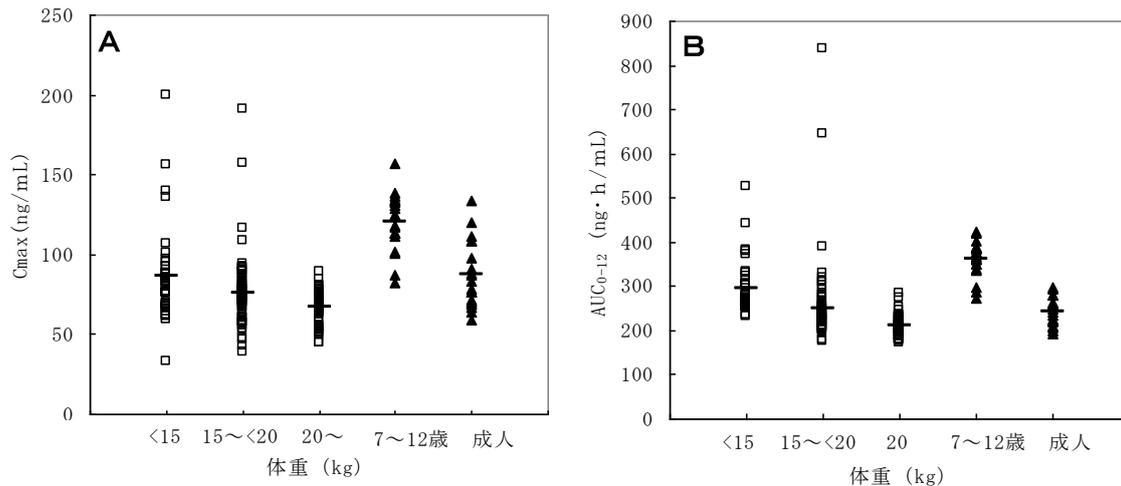


図1 小児被験者及び健康成人に本薬を投与したときの C_{max} (A) 及び AUC_{0-12} (B) の推定値
 横軸、<15 : 15kg未満、15～<20 : 15kg以上20kg未満、20～ : 20kg以上、7～12歳 : 7～12歳小児、成人 : 成人
 図中、□ : 2.5mg投与、▲ : 5mg投与 (7～12歳小児、成人)、— : 平均値

<審査の概略>

2～6歳の年少小児を対象とした本薬の臨床開発における用法・用量は、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成12年12月15日 医薬審第1334号)を参考に、対象疾患であるAD、AR等の疾患経過が成人及び年長小児と年少小児で類似していると考えられ、成人及び年長小児と類似の血中濃度を示す用量において、年少小児においても同様の有効性が期待できるとの考え方に基づき設定されており、申請者は、2～6歳に対する用法・用量の設定根拠について、薬物動態学的観点から、以下のように説明している。

G0502試験、G0603試験等における血漿中本薬濃度データ及び母集団薬物動態解析の結果から、2～6歳の患児に本薬2.5mgを経口投与したときの血漿中曝露量は、低体重の患児で高く、高体重の患児で低くなる傾向があるものの、全体的には成人被験者に本薬5mgを経口投与したときの曝露量と同様の値を示し、有効性・安全性に大きな影響を及ぼすほどの相違はないと考えられたことから、2～6歳の患児における本薬の通常用法・用量は、2.5mg/回の1日2回投与が妥当と判断した。

一方、高体重の患児では十分な臨床効果が得られる血中濃度に達しない場合もあると考えられたことから、7～12歳の患児における臨床用量である5mgを2～6歳の患児に経口投与したときの体重別の血漿

中曝露量を最終モデルから推定し、7～12歳の患児における血漿中曝露量と比較することにより、高体重の患児において投与量を増量する妥当性について検討した。その結果、体重15kg未満、15kg以上20kg未満及び20kg以上の年少小児における C_{max} は、年長小児に比べ、それぞれ1.43倍、1.26倍及び1.11倍、また AUC_{0-12} は、それぞれ1.61倍、1.37倍及び1.15倍の値を示すと推定され、体重20kg以上の年少小児における血漿中曝露量は年長小児に比べ若干上回る程度であることが示唆されたことから、2～6歳の患児においても、体重が20kg以上の場合には、症状により適宜5mg/回の1日2回投与への増量が可能と考えた。

機構は、2～6歳の患児に本薬2.5mgを経口投与した場合には、成人に本薬5mgを経口投与した場合とほぼ同様な血漿中濃度が得られるとの考えに異論はない。しかしながら、体重20kg以上の患児に対しては5mgへの増量も可能とすることに関しては、当該患児に2.5mgを投与したときの母集団薬物動態解析により推定した C_{max} 及び AUC_{0-12} は、成人に5mgを投与したときの推定値と比べ平均値としては低い傾向にあるものの、個々の推定値は成人データの範囲内にほぼ含まれていること、また、年少小児における血漿中本薬濃度のばらつきは大きく、5mgへの増量により成人及び年長小児での血漿中曝露量を相当に上回る症例もあると推測されることから、20kg以上の患児に2.5mg及び5mgを投与したときの血漿中本薬濃度の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響の程度を臨床試験成績に基づき慎重に検討した上で、その必要性を判断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」の項参照）。

(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、AD及びAR患児を対象とした第II相薬物動態試験（G0502試験<5.3.3.2-4>）、第II相用法・用量確認試験（G0603試験<5.3.3.2-6>）及び第III相長期投与試験（G0804試験<5.3.5.2-3>）の成績が提出された。

(1) 日本人患児における薬物動態試験（G0502試験）（5.3.3.2-4：<20■■年■■月～20■■年■■月>）

2～6歳のAD¹及びAR²患児（目標症例数15例：本薬1.25mg、2.5mg及び5mg群、各5例）を対象に、本薬投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検臨床薬理試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本薬（顆粒剤）1.25mg（ステップ1）、2.5mg（ステップ2）又は5mg³（ステップ3）を1日2回、朝、就寝前に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10例（1.25mg群5例、2.5mg群5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、1.25mg群で80.0%（4/5例）（嘔吐、発熱、伝染性紅斑、ウイルス性胃腸炎、鼻咽頭炎、血中尿酸増加、傾眠各1例）、2.5mg群で40.0%（2/5例）（発熱、胃腸炎、鼻咽頭炎各1例）に認められ、1.25mg群の傾眠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。

¹日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン（2004改訂版）」によりADと診断された患者。

²「鼻アレルギー診療ガイドライン（2002）」に基づきARと診断された患者。

³2.5mg/回投与により成人被験者の5mg/回投与時の血漿中本薬濃度に十分達していたこと、また、年少患児に5mg/回を投与した場合には中枢系の有害事象が発現する可能性があることより、本薬5mg群は不要と判断され、ステップ3は実施されなかった。

(2) 第Ⅲ相小児アレルギー性鼻炎患児又はアトピー性皮膚炎患者を対象とした非盲検用法・用量確認試験 (G0603 試験) (5.3.3.2-6 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

2~6歳のAD⁴及びAR⁵患児(目標症例数90例)を対象に、本薬投与時の薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検用法・用量確認試験が実施された(薬物動態は「(i)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本薬(顆粒剤)2.5mgを1日2回、朝、就寝前に経口投与することとされ、投与期間は14日間とされた。

総投与症例数91例(AD49例、AR42例)全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

ADの有効性は、そう痒に対する保護者の印象⁶及びADの程度に対する医師の所見⁷により評価された。保護者の印象において、治験薬投与2週間(又は中止時)における「少し良くなった」以上の割合(F分布に基づく95%信頼区間)は、91.8%(80.4~97.7%)であった。また、治験薬投与2週間(又は中止時)の医師所見スコアの治験薬投与開始前からの変化量(平均値±標準偏差)は、-0.8±0.6であった。

ARの有効性は、鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)に対する保護者の印象⁸及び鼻局所における医師の所見⁹により評価された。保護者の印象において、治験薬投与2週間(又は中止時)における「少し良くなった」以上の割合(F分布に基づく95%信頼区間)は、81.0%(65.9~91.4%)であった。また、治験薬投与2週間(又は中止時)の医師所見スコアの治験薬投与開始前からの変化量(平均値±標準偏差)は、下鼻甲介粘膜の腫脹では-0.5±0.7、下鼻甲介粘膜の色調では-0.7±1.1、水性分泌量では-0.5±0.8、鼻汁の性状では-0.5±1.4であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は全体で19.8%(18/91例)、ADで22.4%(11/49例)、ARで16.7%(7/42例)に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、全体で4.4%(4/91例)、ADで2例(血中ビリルビン増加、血中尿素増加各1例)、ARで2例(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中尿素増加、尿中血陽性各1例、重複あり)に認められたが、いずれも軽度であり回復した。

(3) 第Ⅲ相小児アレルギー性疾患患児を対象とした長期投与試験 (G0804 試験) (5.3.5.2-3 : <20■■年■■月~20■■年■■月>)

2~12歳のAD¹⁰及びAR¹¹患児(目標症例数100例)を対象に、本薬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、2~6歳の患児には本薬(顆粒剤)2.5mg、7~12歳の患児には本薬(顆粒剤)5mgを1日2回、朝、就寝前に経口投与することとされた。2~6歳で体重が15kg以上の患児において、増量を

⁴ 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(2006)」に準じてADと診断され、顔面、頭部以外にステロイド外用剤による治療を要し、かつヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏でコントロール可能と予想される皮疹があり、治験薬投与開始前の直前2日にそう痒がある患者。

⁵ 「鼻アレルギー診療ガイドライン(2005)」に準じてARと診断され、治験薬投与開始前の直前2日にくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉のいずれかの症状がある患者。

⁶ 4点:とても良くなった、3点:良くなった、2点:少し良くなった、1点:変わらない、0点:悪くなった、の5段階で評価された。

⁷ 4:高度、3:中等度、2:軽度、1:軽微、0:なし、の5段階でスコア化された。

⁸ 4点:とても良くなった、3点:良くなった、2点:少し良くなった、1点:変わらない、0点:悪くなった、の5段階で評価された。

⁹ +++:3点、++:2点、+:1点、-:0点、の4段階でスコア化された。

¹⁰ 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(2006)」に準じてADと診断され、顔面、頭部以外にステロイド外用剤による治療を要し、かつヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏でコントロール可能と予想される皮疹があり、日中と夜間のうち高い方のそう痒スコア(4:高度、3:中等度、2:軽度、1:軽微、0:なし)が治験薬投与開始日の直前2日間ともに「軽度」以上の患者。

¹¹ 「鼻アレルギー診療ガイドライン(2005)」に準じてARと診断され、治験薬投与開始日の直前3日間の鼻の3主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)の各スコア(3:高度、2:中等度、1:軽度、0:なし)の合計が6点以上の患者。

判断する日の直前3日間のそう痒の合計スコア又は鼻の3主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアが、治験薬投与開始日の直前3日間のスコアより高値である場合もしくは医師により増量が必要であると判断された場合、かつ医師により安全性上問題がないと判断された場合には、3.75mg（体重15kg以上20kg未満）又は5mg（体重20kg以上）1日2回への増量が可とされた。投与期間は12週間とされた。

総投与症例数103例（AD48例<2～6歳38例、7～12歳10例>、AR55例<2～6歳45例、7～12歳10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（Full Analysis Set）とされた。増量例は8例（AD5例、AR3例）であった。

ADの有効性は、そう痒スコア¹²、ADの程度に対する医師の所見及びそう痒に対する保護者の印象により評価された。FASにおける評価の結果、そう痒スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与2週後及び12週後でそれぞれ -0.33 ± 0.58 及び -0.88 ± 0.84 であり、治験薬投与12週後における医師の所見スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は -0.7 ± 0.6 であった。また、保護者の印象において、治験薬投与12週後（又は中止時）における「少し良くなった」以上の割合（F分布に基づく95%信頼区間）は、95.8%（85.7～99.5%）であった。年齢別では、治験薬投与12週後におけるそう痒スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、2～6歳では -1.02 ± 0.83 、7～12歳では -0.4 ± 0.71 、治験薬投与12週後における医師の所見スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、2～6歳では -0.7 ± 0.7 、7～12歳では -0.5 ± 0.5 、治験薬投与12週後（又は中止時）における保護者の印象が「少し良くなった」以上の割合は、2～6歳では94.7%、7～12歳では100%であった。

ARの有効性は、鼻の3主徴合計スコア¹³、鼻局所における医師の所見及び鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）に対する保護者の印象により評価された。FASにおける評価の結果、鼻の3主徴合計スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、治験薬投与2週後及び12週後でそれぞれ -1.43 ± 1.90 及び -2.57 ± 2.01 であり、治験薬投与12週後における医師の所見スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、下鼻甲介粘膜の腫脹で -0.7 ± 0.8 、下鼻甲介粘膜の色調で -0.6 ± 0.8 、水性分泌量で -0.8 ± 0.9 、鼻汁の性状で -1.1 ± 1.5 であった。また、保護者の印象において、治験薬投与12週後（又は中止時）における「少し良くなった」以上の割合（F分布に基づく95%信頼区間）は、98.2%（90.3～100%）であった。年齢別では、治験薬投与12週後における鼻の3主徴合計スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、2～6歳では -2.32 ± 1.81 、7～12歳では -3.72 ± 2.56 、治験薬投与12週後における医師の所見スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は、2～6歳及び7～12歳の順で、下鼻甲介粘膜の腫脹がそれぞれ -0.8 ± 0.8 及び -0.1 ± 0.6 、下鼻甲介粘膜の色調がそれぞれ -0.6 ± 0.8 及び -0.2 ± 0.4 、水性分泌量がそれぞれ -0.8 ± 0.9 及び -0.6 ± 0.5 、鼻汁の性状がそれぞれ -1.2 ± 1.5 及び -0.4 ± 1.5 、治験薬投与12週後（又は中止時）における保護者の印象が「少し良くなった」以上の割合は、2～6歳では97.8%、7～12歳では100%であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は全体で77.7%（80/103例）、ADで66.7%（32/48例）、ARで87.3%（48/55例）に認められた。また、2～6歳では79.5%（66/83例）、7～12歳以下では70.0%（14/20例）であった。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、ARで「伝染性単核球症」が1例に認められ、治験薬の投与が中止されたが、治験薬との関連性は否定された。

¹² 4：高度、3：中等度、2：軽度、1：軽微、0：なし、の5段階でスコア化され、日中と夜間のうち高い方のスコアの平均とされた。

¹³ 鼻の3主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の各スコア（3：高度、2：中等度、1：軽度、0：なし）の合計の平均とされた。FDAのガイダンス案「Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products」に基づく、保護者による評価。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は全体で 1.9%（2/103 例）、AD で 2.1%（1/48 例）（傾眠 1 例）、AR で 1.8%（1/55 例）（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）に認められた。

<審査の概略>

(1) 用法・用量について

本申請に際しては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」を参考に、2～6 歳の患児を対象とした薬物動態試験（G0502 試験）、用法・用量確認試験（G0603 試験）及び長期投与試験（G0804 試験）が実施された。用法・用量については、臨床薬理試験の項で記載したように、薬物動態データに基づき、成人と同様の血中曝露量が得られる年少小児での用法・用量が推定され、当該用法・用量の妥当性については、当該用法・用量を用いて実施された G0603 試験及び G0804 試験における有効性の成績を、成人よりも年齢に近い 7～16 歳の年長小児を対象に実施された検証試験成績（0421 試験及び 0422 試験、錠剤の 7 歳以上の小児に対する用法・用量の追加に係る審査で評価済み）と比較し、また、長期投与試験である G0804 試験を中心に上記 3 試験の成績に基づき安全性を検討することにより、確認されている。

薬物動態データの検討により設定した、2～6 歳の患児での推定用法・用量における有効性及び安全性について、申請者は以下のように説明している。

G0603 試験及び G0804 試験においては、AD 及び AR に係るいずれの有効性評価項目においても、投与後 2～12 週の評価において治験薬投与前に比べ改善が認められた。AD に係る有効性について、G0603 試験及び G0804 試験と 7～16 歳の AD 患者を対象に実施された 0422 試験成績を、共通する評価指標（いずれも投与 2 週間後値）を用いて比較した結果、G0804 試験の AD の程度の変化量（ -0.2 ± 0.6 ）とそう痒スコアの変化量（ -0.43 ± 0.58 ）は、0422 試験（それぞれ -0.9 ± 0.6 及び -0.79 ± 0.84 ）と比較して小さかったが、G0603 試験及び G0804 試験における保護者の印象が「少し良くなった」以上の割合（それぞれ 91.8% 及び 92.1%）及び G0603 試験における AD の程度の変化量（ -0.8 ± 0.6 ）は 0422 試験（それぞれ 94.1% 及び -0.9 ± 0.6 ）とほぼ同様の値であった。同様に、AR に係る有効性について、G0603 試験及び G0804 試験と 7～16 歳の AR 患者を対象に実施された 0421 試験成績を比較した結果、G0603 試験及び G0804 試験における各鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹・色調、水性分泌量、鼻汁の性状）の変化量（それぞれ $-0.5 \sim -0.7$ 及び $-0.4 \sim -0.6$ ）は 0421 試験（ $-0.4 \sim -0.6$ ）とほぼ同様の値であった。

G0804 試験では増量基準に従い、体重 15kg 以上 20kg 未満の 5 名で 3.75mg/回へ、体重 20kg 以上の 3 名で 5mg/回への増量が行われ、増量例におけるそう痒スコア又は鼻の 3 主徴合計スコアの投与 12 週間後（又は中止時）の変化量は、増量前と比較して改善が 3 例、不変が 3 例、悪化が 2 例であった。なお、体重 15kg 以上 20kg 未満の患児への 3.75mg/回の投与経験は今般の 5 例のみであり、十分な有効性・安全性データが得られていないが、体重 20kg 以上の患児への 5mg/回投与については、年齢は異なるものの、いずれも 20kg 以上の患児が組み入れられた 7 歳以上での臨床試験において有効性・安全性が確認されていることから、2～6 歳の患児への適用に関してもその妥当性が支持されると考えた。

安全性については、G0502、G0603 及び G0804 試験における有害事象の発現率は 51.0%（104/204 例）、副作用の発現率は 3.4%（7/204 例）であり、臨床的に問題となる事象は認められず、長期投与による有害事象及び副作用の発現率の増加や新たな有害事象の発現は認められなかった。

以上より、2～6歳のAD及びAR患児に対する本薬2.5mg/回の1日2回投与、また体重20kg以上の患児における5mg/回の1日2回への増量投与は有効であり、安全性にも大きな問題はないと考えられた。

1) 通常用量での有効性について

機構は、2～6歳の患児に対する本薬の通常用量（2.5mg/回の1日2回投与）の妥当性について、以下のように考える。

本薬の年少小児における有効性は年長小児での臨床試験成績との比較により検討する計画であったにもかかわらず、年少小児を対象としたG0603試験及びG0804試験と年長小児を対象とした0421試験及び0422試験とでは、表4のとおり、組み入れ基準及び有効性評価項目がそれぞれ異なっており、試験間の有効性の比較が困難となっている。組み入れ基準については、年少、年長にかかわらず同様の設定が可能であったと考えられる。また、評価項目についても、年少小児では自覚症状の訴えが少ないため、年少小児に対する試験では医師や保護者による評価が主たる有効性評価項目となることはやむを得ないものの、年長小児での試験においても同様の医師や保護者による評価項目を設定する、また年少小児での試験においても自覚症状に係る項目も年齢等に応じて設定するなど、年少・年長小児の試験間でより比較が容易となる試験デザインとすることは可能であったと考えられ、試験計画段階での考慮が不十分であったと言わざるを得ない。

しかしながら、共通する評価指標を用いたG0603試験及びG0804試験と0421試験及び0422試験との比較では、組み入れられた症例の重症度の違いによる影響はあるとしても、年少小児と年長小児間で同様の傾向にあると考えられること、また、同一試験内に年少小児と年長小児が組み入れられたG0804試験においては、少数例の比較ではあるものの、鼻の3主徴合計スコアを除き、いずれの項目においても年長小児と比較し年少小児で劣る傾向はみられていないこと（資料の概略参照）などから、2～6歳の患児への2.5mg/回の1日2回投与において、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

表4 小児患児を対象とした臨床試験における組み入れ基準と評価項目一覧

		0422 試験	G0603 試験	G0804 試験
AD	組み入れ基準	治験薬開始前3日間のそう痒スコア（顔面、頭頸部以外の部位）がいずれも軽度以上の患児	治験薬開始直前2日間にそう痒がある患児	治験薬開始前3日間のそう痒スコア（顔面、頭頸部以外の部位）がいずれも軽度以上の患児
	評価項目	（主要評価） そう痒スコアの治験薬投与前からの変化量	<ul style="list-style-type: none"> 保護者の印象 医師所見の変化 	<ul style="list-style-type: none"> そう痒スコアの治験薬投与前からの変化量 医師所見の変化 保護者の印象
		0421 試験	G0603 試験	G0804 試験
AR	組み入れ基準	治験薬開始前4日分の平均鼻汁及び3主徴合計スコアが一定以上の患児	治験薬投与前2日間に鼻症状のいずれかを認めた患児	治験薬投与前3日間に鼻の合計スコアが一定以上の患児
	評価項目	（主要評価） 患者本人のアレルギー日記に基づいた鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期間からの変化量	<ul style="list-style-type: none"> 保護者の印象 医師所見の変化 	<ul style="list-style-type: none"> 保護者の客観的評価に基づいた鼻の3主徴スコアの治療開始前からの変化量 医師所見の変化 保護者の印象

2) 増量について

機構は、2～6歳の患児に本薬2.5mg/回を1日2回投与したときの血中濃度と有効性との関係、またG0804試験の増量例と非増量例における血中濃度の相違等について説明するよう求めた。

申請者は、G0804試験において、AD患児についてはそう痒スコアの変化量を4段階（-3.5以上-2.5未満、-2.5以上-1.5未満、-1.5以上-0.5未満、-0.5以上）に、AR患児については鼻の3主徴合計スコアの変化量を4段階（-7以上-5未満、-5以上-3未満、-3以上-1未満、-1以上）に層別し、個々の被験者の血漿中本薬濃度をプロットした結果はそれぞれ図2及び図3のとおりであり、いずれにおいても各層の血漿中本薬濃度は同様の範囲内にあり、スコアの変化と血漿中本薬濃度との間に一定の傾向は認められなかったこと、また、G0603試験において、保護者の印象（とても良くなった、良くなった、少し良くなった、変わらない、悪くなった）と血漿中本薬濃度との関係を検討した場合にも、同様に一定の傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、G0804試験における増量群（増量前）及び非増量群で本薬2.5mg投与時のC_{max}及びAUC₀₋₁₂の推定値を比較したところ、増量群でAUC₀₋₁₂の推定値が極端に大きい値を示した1例を除き、増量群と非増量群でほぼ同程度であり、増量群の数は少ないものの、増量群で血中曝露量が低い傾向はみられなかったこと、また、増量前後の血漿中本薬濃度と有効性の変化との関係についても、一定の傾向は認められなかったことを説明した。

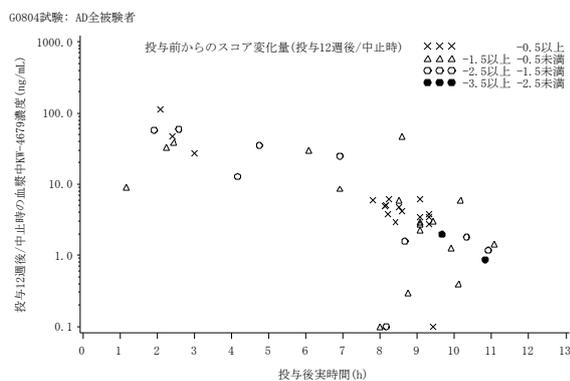


図2 AD患児における有効性（そう痒スコア）の変化と血中濃度との関係

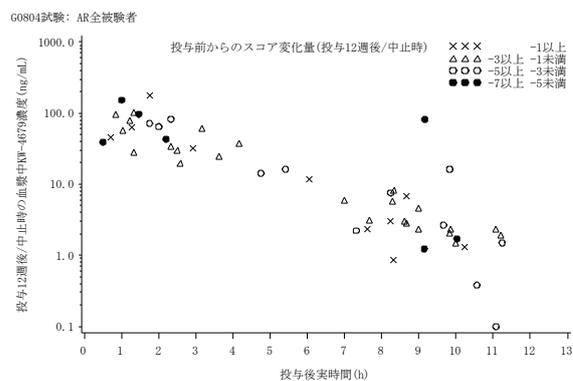


図3 AR患児における有効性（鼻の3主徴合計スコア）の変化と血中濃度との関係

機構は、体重20kg以上の患児における5mg/回の1日2回投与への増量の妥当性については、以下のよう考える。

2～6歳の患児に本薬2.5mg/回を1日2回投与したときの薬物動態の検討の結果、高体重の小児では血中本薬濃度が低くなる傾向があり、十分な臨床効果が得られない場合もあると考えられるとの理由から、G0804試験において5mg/回までの増量が検討されているが、G0804試験で増量された8例において他の症例と比べ血中濃度が低い傾向はみられず、ほとんどの症例で増量による効果の改善もみられていないこと、また、全体症例においても血中濃度と有効性の関係に一定の傾向はみられていないことを踏まえると、認められた濃度範囲内においては本薬の血中濃度と有効性との間に明らかな相関はないと考えられ、高体重患児における5mg/回への増量を支持するデータは得られていないと考える。

以上より、現有データにおいて、体重20kg以上の患児における5mg/回の1日2回投与への増量の妥当性は示されていないと判断する。

(2) 安全性について

機構は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況等を2～6歳、7歳～16歳、成人で比較し、年少小児における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、成人¹⁴における有害事象の発現率は、19.0%（74/390例）であり、主な有害事象は、「眠気（傾眠）」11.3%（44/390例）、主な臨床検査値の異常変動は、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が2.5%（9/358例）、「好酸球数増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」及び「尿中血陽性」が各2.0%（7/358例）であったこと、一方小児における有害事象の発現率及び発現事象は、表5のとおりであり、成人及び7～16歳と比較して2～6歳で発現率が高かった有害事象は、いずれも器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当し、偶発的に発現したと判断され、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

表5 小児における年齢層別の有害事象（いずれかの群で2%以上）

	2~6歳 (n=186)	7~16歳 (n=435)
全体	92 (49.5)	156 (35.9)
基本語		
下痢	5 (2.7)	8 (1.8)
嘔吐	4 (2.2)	1 (0.2)
発熱	6 (3.2)	6 (1.4)
鼻咽頭炎	38 (20.4)	47 (10.8)
咽頭炎	8 (4.3)	12 (2.8)
膿痂疹	10 (5.4)	1 (0.2)
急性扁桃炎	5 (2.7)	2 (0.5)
胃腸炎	4 (2.2)	3 (0.7)
伝染性軟属腫	4 (2.2)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	20 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (2.1)
リンパ球形態異常	4 (2.2)	1 (0.2)
傾眠	2 (1.1)	25 (5.7)
頭痛	1 (0.5)	10 (2.3)

例数（割合）

さらに申請者は、2～6歳の年齢別での有害事象の発現状況について、有害事象の発現率は2歳が41.2%（7/17例）、3歳が53.6%（15/28例）、4歳が54.1%（20/37例）、5歳が43.1%（22/51例）、6歳が51.0%（26/51例）と年齢間で大きな相違はみられず、低年齢又は高年齢に特徴的な事象も認められなかったことを併せて説明した。

機構は、2～6歳の小児においては、鼻咽頭炎、膿痂疹等が年長小児及び成人に比べ比較的多く認められているが、これらの事象は一般に年少時に発現しやすいこと、また、全般的な発現傾向に各年齢層で大きな相違はないと考えられることから、現時点で得られた情報からは、年少小児における本薬の安全性に関し、年長小児及び成人を上回る懸念はないと考える。なお、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象である傾眠については、2～6歳の小児においては他の年齢層に比べ発現率が低い傾向がみられているが、年少小児では傾眠などの自覚症状の評価は難しいと考えられ、必ずしも年少小児での発現率が低いとは判断できないことから、他の年齢層と同様、本薬投与後の傾眠の発現には十分な注意が必要と考える。また、臨床試験における症例数は限られていることから、年少小児での安全性については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

¹⁴ 皮膚科領域で実施した一般臨床試験の安全性情報に基づく

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

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、2~6歳の患児に本薬2.5mg/回を1日2回投与したときのアレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう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、年少小児に対し抗アレルギー薬の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があるものとする。 「用法・用量」の記載についてはさらに検討の必要があると考える。本薬を年少小児に投与した際の安全性については、現時点で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、製造販売後調査において引き続き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て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 23 年 5 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレロック顆粒 0.5%
[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 6 月 24 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。

(1) 用法・用量について

現有データにおいて、体重 20kg 以上の患児における 5mg/回の 1 日 2 回投与への増量の妥当性は示されていないとする機構の判断は、専門委員からも支持された。機構は、2 歳以上 7 歳未満の小児に係る用法・用量を以下のように変更することが適切と判断した。

[用法・用量] 通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 2.5mg（顆粒剤として 0.5g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、2 歳以上 7 歳未満の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いるため、使用実態下での安全性情報等をさらに集積する必要があると判断し、適切な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、2 歳以上 7 歳未満の患児 600 例程度を対象に、観察期間を 12 週間とする特定使用成績調査を実施し、年齢、体重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、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、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

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. 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（5.3.1.1-1、5.3.3.2-6、5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、医療機関の長が治験実施期間中に治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告について、当該治験の継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 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、本剤の 2 歳以上 7 歳未満の小児用量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
- [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（顆粒剤として 1g） 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（顆粒剤として 1g） を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。
通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 2.5 mg（顆粒剤として 0.5g） を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。

（下線部追加）