

アレロック顆粒0.5%

第1部（モジュール1）：
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）

※添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

協和発酵キリン株式会社

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を示す。

20**年*月作成<第1版>

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

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®顆粒0.5%

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	1996年12月

ALLELOCK® Granules 0.5%
オロパタジン塩酸塩顆粒

【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

有効成分	1g中オロパタジン塩酸塩5mg
添 加 物	黄色三二酸化鉄、日局軽質無水ケイ酸、日局酸化チタン、三二酸化鉄、日局タルク、トリアセチン、日局乳糖水和物、日局白糖、精製白糖球状顆粒、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、日局マクロゴール4000

2. 製剤の性状

外 観	におい	識別記号
淡黄赤色・顆粒	無臭	KH024 (分包シートに表示)

【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）

小児：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5mg（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5mg（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2.5mg（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。

【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）

- 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〕
- 2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

3. 副作用

<成人>

アレロック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>

アレロック錠及び顆粒の国内臨床試験において621例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は69例（発現率11.1%）で、87件であった。主な副作用は眠気24件（3.9%）、ALT（GPT）上昇20件（3.2%）、AST（GOT）上昇9件（1.4%）、白血球増多7件（1.1%）等であった。

1) 重大な副作用

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、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。

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% 未満	0.1% 未満	頻度 不明
過敏症 ^{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

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、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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。

8. その他の注意

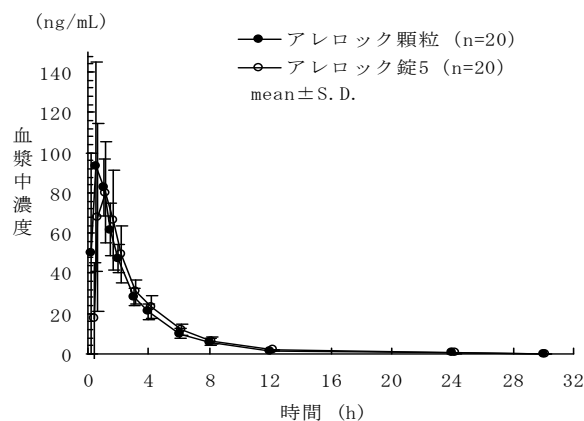
因果関係は明らかではないが、アレロック錠投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

1) 生物学的同等性¹⁾

健康成人男性にアレロック顆粒1g(オロパジン塩酸塩として5mg)又はアレロック錠5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

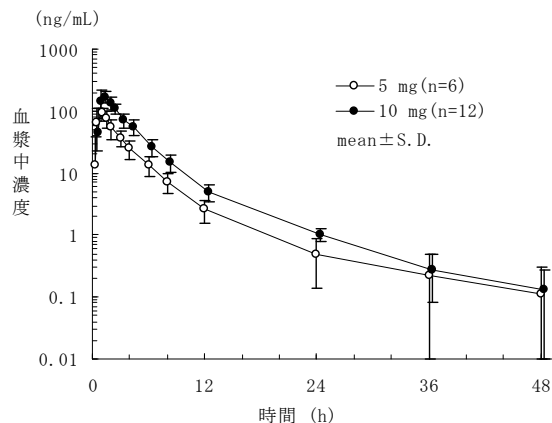
パラメータ 投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0~t} (ng・h/mL)
アレロック顆粒	111.4±34.1	0.76±0.36	272±43
アレロック錠5	99.18±27.97	0.91±0.45	269±47

mean ± S. D.

2) 健康成人

(1) 単回投与²⁾ [アレロック錠]

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 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
5mg	107.66 ±22.01	1.00 ±0.32	8.75 * ±4.63	326 * ±63
10mg	191.78 ±42.99	0.92 ±0.47	7.13 ** ±2.21	638 ** ±136

mean±S. D. * : n=4, ** : n=10

(2) 反復投与²⁾ [アレロック錠]

健康成人男性 (8名) にオロパタジン塩酸塩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)³⁾ [アレロック錠]

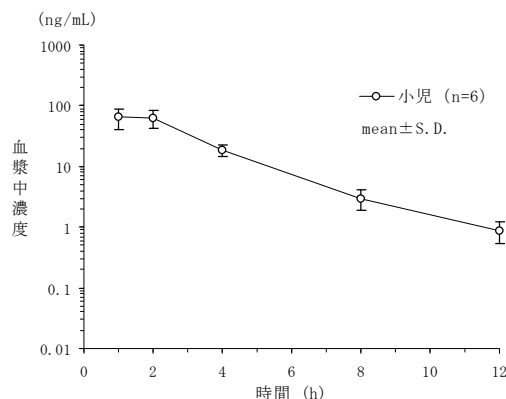
クレアチニンクリアランスが2.3~34.4mL/minの腎機能低下患者 (6名) にオロパタジン塩酸塩10 mgを朝食後単回経口投与した場合、健康成人 (6名) と比較して、腎機能低下患者のC_{max}は2.3倍、AUCは約8倍であった。(測定法: RIA法)

4) 高齢者⁴⁾ [アレロック錠]

高齢者 (70歳以上、6名) 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、健康成人 (6名) 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⁵⁾ [アレロック錠]

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)



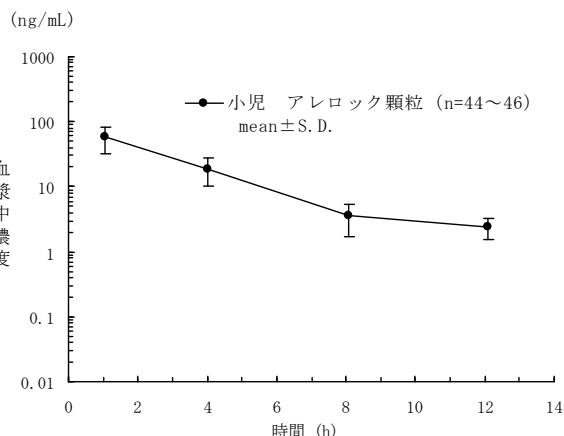
薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)
5mg	81.57±9.91	1.33±0.52	228±20

mean±S. D.

6) 小児 (2~6歳)⁶⁾

小児アレルギー患児 (2~6歳、91名) にアレロック顆粒0.5g (オロパタジン塩酸塩として2.5mg) を1日2回反復経口投与し、定常状態で各患児から1~2時点を採血した。平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。(測定法: LC/MS/MS法)



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)⁷⁾

ラットに¹⁴C-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)⁷⁾⁸⁾

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-∞} は、血漿中放射能のAUC _{0-∞} の約1.5倍であった。

● 蛋白結合率 (in vitro 限外ろ過法)⁹⁾

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²⁾¹⁰⁾ [アレロック錠]

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²⁾ [アレロック錠]

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⁵⁾ [アレロック錠]

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】

<成人>

アレロック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。

1. アレルギー性鼻炎^{11)~13)}

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%以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、 $p=0.403$ ； χ^2 検定）。

2. 蕁麻疹^{14)~17)}

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、 $p=0.093$ ； χ^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、 $p=0.0001$ ； χ^2 検定）。

3. 皮膚疾患に伴う痒疹（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）¹⁸⁾

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》¹⁹⁾

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3件（1.6%）、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^{20)~22)}

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 (mean±S. D.)	変化量 (mean±S. D.)	解析結果（共分散分析 ^(注1) ）
オロパタジン 塩酸塩 5mg/回	100	6.14±1.44	-1.41±1.99	最小二乗平均の差 （プラセボ群－5mg群）：0.51 95%信頼区間：0.04～0.98 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±S. D.）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。

国内6施設で小児（2～6歳）45名を対象に実施された非盲検試験において、オロパタジン塩酸塩として1回 2.5 mg（顆粒剤として0.5g）を1日2回 12週間投与した結果、鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア観察期からの変化量（mean±S. D.）は投与2週後-1.19±1.70、投与12週後-2.32±1.81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^{22)~23)}

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 (mean±S. D.)	変化量 (mean±S. D.)	解析結果（共分散分析 ^(注2) ）
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 （オロパタジン塩酸塩群－ ケトチフェンフマル酸塩 群）：-0.08 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、治験薬投与前の痒痒スコアを共変量とした共分散分析

国内6施設で小児（2～6歳）38名を対象に実施された非盲検試験において、オロパタジン塩酸塩として1回 2.5 mg（顆粒剤として0.5g）を1日2回 12週間投与した結果、痒痒スコアの観察期からの変化量（mean±S. D.）は投与2週後-0.43±0.58、投与12週後-1.02±0.83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。

【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_{H1}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^{(24)~(25)}

受容体結合実験において、ヒスタミン_{H1}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_{M1}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。^{(26)~(28)}
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。^{(29)~(30)}
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。⁽³¹⁾

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。⁽³²⁾

3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響^{(33)~(35)}

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：72μmol/L；卵白アルブミン刺激、110μmol/L；ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26μmol/L；A-23187刺激、270μmol/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：1.8μmol/L）、トロンボキサン（ IC_{50} 値：0.77μmol/L）、PAF（産生：10μmol/Lで52.8%抑制、遊離：10μmol/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^{(36)~(37)}

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：5.0μmol/L）した。その作用はカリウムチャネル（SKCaチャネル：small conductance Ca^{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。

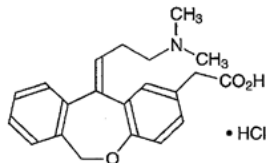
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₂₁H₂₃NO₃・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_{0CT}=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】

〔分包〕 0.5 g×200包、0.5 g×600包

〔バラ〕 100 g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 社内資料：顆粒剤と錠剤のバイオアベイラビリティ比較試験	
2) 角尾道夫，他：基礎と臨床， 29 ，(16)，4129，(1995)	013-372
3) 越川昭三，他：腎と透析， 42 ，(1)，107，(1997)	013-356
4) 小林真一，他：臨床薬理， 27 ，(4)，673，(1996)	013-357
5) 社内資料：小児における薬物動態試験	
6) 社内資料：顆粒剤の小児における用法・用量確認試験	
7) 大石孝義，他：薬物動態， 10 ，(5)，651，(1995)	013-374
8) 大石孝義，他：薬物動態， 10 ，(5)，707，(1995)	013-375
9) 社内資料：佐藤 隆，他：血清蛋白結合率(<i>in vitro</i>)	
10) 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	
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前期第Ⅱ相試験	
12) 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-	
13) 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-	
14) 西山茂夫，他：臨床医薬， 17 ，(2)，191，(2001)	013-343
15) 西山茂夫，他：臨床医薬， 17 ，(2)，211，(2001)	013-344
16) 西山茂夫，他：臨床医薬， 17 ，(2)，237，(2001)	013-347
17) 西山茂夫，他：臨床医薬， 12 ，(8)，1597，(1996)	013-345
18) 西山茂夫，他：臨床医薬， 12 ，(8)，1615，(1996)	013-346
19) 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	
20) 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	
21) 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	
22) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー性疾患患児を対象とした長期投与試験	
23) 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	
24) 野中裕美，他：薬理と臨床， 5 ，(10)，1817，(1995)	013-361
25) 佐々木康夫，他：薬理と臨床， 5 ，(10)，1825，(1995)	013-370
26) 貝瀬俊彦，他：アレルギー， 44 ，(10)，1229，(1995)	013-371
27) C. Kamei, et al.:Arzneim.-Forsch/Drug Res., 45 ，(Ⅱ)，1005，(1995)	013-396
28) T. Kaise, et al.:Jpn. J. Pharmacol., 69 ，435，(1995)	013-395
29) 石井秀衛，他：日薬理誌， 106 ，289，(1995)	013-473
30) 石井秀衛，他：基礎と臨床， 29 ，(14)，3543，(1995)	013-474

31) K. Ohmori, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., 110 ，64，(1996)	014-103
32) 佐々木康夫，他：日薬理誌， 106 ，347，(1995)	013-449
33) 佐々木康夫，他：薬理と臨床， 5 ，(10)，1837，(1995)	013-369
34) T. Ikemura, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., 110 ，57，(1996)	013-394
35) 池村俊秀，他：アレルギー， 43 ，(8)，1087，(1994)	013-475
36) T. Ikemura, et al.:Br. J. Pharmacol., 117 ，967，(1996)	013-492
37) 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

1.8.2 「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）

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、皮膚掻痒症、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、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒

1.8.2.2 設定根拠

本申請の効能・効果は、「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、皮膚掻痒症、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、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒」とした。

成人は、本剤とアレロック[®]錠が生物学的に同等と判断できることから、錠剤で既に承認された成人の効能・効果と同様の効果が得られると考えられた。

小児は、7歳以上を対象とした小児アレロック[®]錠試験及び2歳以上6歳以下の小児を対象とした本剤の臨床試験の対象疾患がアトピー性皮膚炎（AD）及び通年性アレルギー性鼻炎（AR）の2疾患であるが、以下の理由より本効能・効果は妥当であると判断した。

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、AR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、2歳以上の小児の有病率は、ARの方が多い。よって、アレルギー性鼻炎に対する評価はARが適していると考えた。

また、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒は、ヒスタミンが起因物質の一つであり、オロパタジン塩酸塩の有するヒスタミンH1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。瘙痒を伴う代表的な皮膚疾患であるADは、皮膚症状の悪化を防ぐには瘙痒を抑制することが重要である。小児では、瘙痒に伴う掻破の自制が難しく、また、難治化や重症化を防ぐために小児期に瘙痒のコントロールが必要であることより、抗ヒスタミン薬の効果が期待される。よって、皮膚疾患に伴う瘙痒に対する評価は、AD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。

1.8.2.3 用法・用量（案）

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。

1.8.2.4 設定根拠

1) 成人に対する1回5 mg 1日2回の妥当性

本剤はアレロック[®]錠と生物学的に同等と判断できることから、錠剤で既に承認された成人の用法・用量と同様の有効性が期待される安全性の高い薬剤であると考えられた。よって、本剤の成人における推奨用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5 mg（顆粒剤として1 g）1日2回であると考えられた。

2) 7歳以上の小児に対する1回5 mg 1日2回の妥当性

本剤はアレロック[®]錠と生物学的に同等と判断できることから、錠剤の7歳以上の小児を対象とした臨床試験で有効性及び安全性が検証された用法・用量と同様の有効性及び安全性が本剤でも期待されると考えられた。よって、錠剤の7歳以上の小児に対する用法・用量に相当する1回オロパタジン塩酸塩として5 mg（顆粒剤として1 g）1日2回であると考えられた。

なお、本剤の臨床試験にて7歳以上12歳以下の小児アレルギー患者20名に本剤5 mgを投与したときの血漿中曝露量は、成人被験者に本剤5 mgを投与したときに比べ高かったが、安全性では重症度が高度な有害事象の発現もなく、また、重要な有害事象とした「肝機能異常」の発現も1名であり、安全性に問題はないと考えられた。

3) 2歳以上6歳以下の小児に対する1回2.5 mg 1日2回の妥当性

2歳以上6歳以下の小児被験者に本剤2.5 mgを投与したときの血漿中曝露量は、低体重の小児被験者で高く、高体重の小児被験者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剤5 mgを投与したときの曝露量と同様の値を示し、有効性及び安全性に影響を及ぼすほどの違いではないと考えられた。

有効性では、投与2週後にすべての有効性評価項目で改善を示し、以降緩やかに減少（改善）を続けるか又は投与12週間後まで減弱することなく安定していた。また、有効性が検証されている小児アレロック[®]錠試験と比較可能である有効性評価項目では、G0804試験のアトピー性皮膚炎の程度及び瘙痒スコアの変化量は小児アレロック[®]錠試験と比較して小さかったが、ARの鼻局所所見の変化量（G0603試験及びG0804試験）、ADに対する保護者の印象（G0603試験及びG0804試験）及びアトピー性皮膚炎の程度の変化量（G0603試験）は、小児アレロック[®]錠試験とほぼ同様な値であった。

安全性では、重症度で高度な有害事象の発現はなく、重要な有害事象とした「傾眠」及び「肝機能異常」の発現割合も1%程度であり、長期投与による有害事象及び副作用の発現割合の増加や新たな有害事象の発現は認められなかった。よって、薬物動態、有効性及び安全性の検討より、2歳以上6歳以下の小児における本剤の臨床推奨用量は、オロパタジン塩酸塩として1回2.5 mg（顆粒剤として0.5g）1日2回であると考えられた。

1.8.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

アレロック錠2.5、アレロック錠5 の2011年4月改訂（第15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
【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	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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〕 2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 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。〕	
2. 重要な基本的注意 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。 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。 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。 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。	
3. 副作用 ＜成人＞ アレロック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＞ <u>アレロック錠及び顆粒の国内臨床試験において621例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は69例（発現率11.1%）で、87件であった。主な副作用は眠気24件（3.9%）、ALT（GPT）上昇20件（3.2%）、AST（GOT）上昇9件（1.4%）、白血球増多7件（1.1%）等であった。</u> 1) 重大な副作用 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、ALP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。	顆粒剤を用いた臨床試験3試験の成績を追加した。

使用上の注意（案）					設定根拠
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%未満	0.1%未満	頻度不明	
過 敏 症 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 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、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。					本剤の臨床試験で2歳以上の安全性が確認されたことから、「小児」の記載を削除し、幼児の年齢を限定した ¹⁾ 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）。」

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 臨床検査結果に及ぼす影響 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。	
8. 適用上の注意	本剤は顆粒剤であり、特に「適用上の注意」がないため削除した²⁾ 2)：現在の記載は 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。
8. 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。	適用上の注意を削除したため。