

再審査報告書

平成 21 年 9 月 15 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① アレロック錠 2.5 ② アレロック錠 5
有効成分名	オロパタジン塩酸塩*
申請者名	協和発酵キリン株式会社
承認の 効能・効果	アレルギー性鼻炎 蕁麻疹 皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形 滲出性紅斑）
承認の 用法・用量	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。
承認年月日	平成 12 年 12 月 22 日
再審査期間	6 年
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」（平成 19 年 8 月 6 日 付、薬食審査発第 0806001 号）に従い、平成 19 年 9 月 14 日付、医薬品製造販売承認事 項軽微変更届書の届出により、有効成分名が「塩酸オロパタジン」から「オロパタジン 塩酸塩」に変更された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的に、目標症例数を 6,000 例とし、平成 13 年 6 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日までの期間に中央登録方式にて実施され、全国 1,400 施設から 9,652 例の症例が収集された。

特別調査は、使用成績調査の登録症例のうち、通年性アレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹の患者を対象に、本剤の長期使用（12 週以上）に関する調査が実施された。目標症例数を 500 例とし、平成 13 年 6 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日までの期間に中央登録方式にて実施され、341 施設から 727 例の症例が収集された。なお、市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1-1 安全性

安全性については、収集された 9,652 例から初診以降来院なし症例 1,747 例、契約期間外症例 16 例等計 1,778 例を除外した 7,874 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 8.1%（634/7,874 例）であり、承認時までの試験の副作用発現率 23.5%（410/1746 例）と比較して高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、神経系障害 6.2%（488/7,874 例）で、発現した主な副作用は、傾眠 468 件が最も多く、次いで倦怠感 26 件、口渇 22 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 13 件等であり、承認時までの試験と同様の結果であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢別（25 歳未満、25 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 45 歳未満、45 歳以上 55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、診療区分別、使用理由別（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒）、使用理由毎・合併症有無別、疾患種別、重症度別、罹病期間別、1 日投与量別、投与期間別、合併症の有無・種別、併用薬の有無・種別、併用療法の有無・種別について解析が行われた。その結果、性別、年齢別、診療区分別、使用理由（蕁麻疹）・合併症有無別、使用理由（皮膚疾患に伴う痒痒）・合併症有無別、投与期間別、合併症有無別、合併症種別（その他の疾患）、併用薬種別（耳鼻科領域）[副腎ホルモン剤、アレルギー用薬、抗生物質製剤、その他の薬剤]及び併用薬種別（皮膚科領域）[中枢神経系用薬、循環器官用薬、外皮用薬①（副腎皮質ホルモン製剤）、その他の薬剤]において副作用発現率に有意差が認められた。これに関して申請者は次のように説明した。

耳鼻科領域と皮膚科領域では患者背景要因の層別区分が異なるものがあるため、領域別に多変量解析としてロジスティック回帰分析を実施した。なお、要因のいずれかに不明・未記載を含む症例 38 例（耳鼻科領域：6 例、皮膚科領域：32 例）は本解析症例から除外した。その結果、耳鼻科領域では、性別及び併用薬種類別（副腎ホルモン剤、アレルギー用薬）において、一方、皮膚科領域では、性別、診療区分、使用理由、合併症種類別（アレルギー性疾患）、併用薬種類別（中枢神経系用薬、循環器用薬）において有意差が認められ、耳鼻科領域、皮膚科領域の双方において、性別が副作用発現率に影響を及ぼしている要因として抽出された。

性別については、耳鼻科領域における男女別の副作用発現率は、5.1% (61/1,190 例) 及び 9.7% (164/1,688 例)、皮膚科領域においては、6.1% (125/2,063 例) 及び 9.5% (274/2,895 例) であり、いずれの領域においても女性で副作用発現率が高かった。女性において副作用発現率が高かった明確な理由は不明であるが、女性で発現した主な副作用は傾眠 332 例及び口渇 20 例であり、一般的に女性は男性に比べて主観的な症状を訴えることが多いと考えられており、本調査で女性において自覚症状である傾眠及び口渇の発現率が高かったことも、この様な傾向を反映したものと考えられ、副作用発現率に影響を及ぼした一因と推察された。承認時の試験においても男性に比し女性における副作用発現率が有意に高く、同様の傾向であった。その他の有意差が認められた要因については、その理由を見出すことはできなかったが、各サブグループにおける主な副作用は、診療区分の入院症例以外は、いずれも傾眠であり、各サブグループにおいて特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。なお、入院症例においては臨床検査値の測定率が高いことから、ヘモグロビン減少 5 例、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少各 4 例等臨床検査値に関連する副作用の発現が多かったと推察された。以上、いずれの患者背景要因においても特記すべき事項は認められなかった。

2-1-2 重点調査項目「高齢者、腎機能障害を有する患者における一般的全身障害（全身倦怠感、顔面浮腫等）の発現状況の把握」

承認時の試験において、高齢者における副作用発現率は 22.5% (43/191 例) で、非高齢者の 15.3% (238/1,555 例) と比較して有意に高く、また、器官別大分類別の副作用発現率では、一般的全身障害の副作用発現率が、高齢者で 4.7% (9/191 例)、非高齢者で 1.7% (26/1,555 例) と高齢者が高かったこと、高齢者では非高齢者と比較し、 C_{max} 、AUC が高値を示しており副作用発現に関与している可能性も考えられたこと、また、腎機能障害患者においても C_{max} 、AUC が高値を示していたことから、高齢者、腎機能障害を有する患者における一般的全身障害の発現状況を把握することが重点調査項目と設定された。

本調査において 65 歳以上の高齢者における副作用発現率は 8.2% (128/1,568 例、183 件) で、非高齢者の 8.0% (506/6,306 例) と有意差はなかった。高齢者で発現した 183 件の副作用のうち一般的全身障害に該当する副作用は、倦怠感 9 件、顔面浮腫、浮腫及び末梢性浮腫各 1 件の計 12 件であった。一般的全身障害の副作用発現率は、高齢者で 0.8% (12/1,568 例)、非高齢者で 0.3% (20/6,306 例) であり、承認時と同様高齢者が高かった。しかし、高齢者で認められた一般的全身障害に関連する副作用は、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であり、特に問題となる事象は認められなかった。

また、本調査では、血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上の患者が“腎機能障害を有する患者”と設定されているが、本調査において該当症例は 4 症例であった。当該 4 症例のうち 1 例にヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各 1 件の副作用が認められたが、一般的全身障害に関連する副作用は認められなかった。なお、慢性腎不全等の腎疾患を有する患者 (30 例) を加えた腎機能低下患者 34 例においても、一般的全身障害に関連する副作用は認められなかった。

申請者は、高齢者及び腎機能障害を有する患者については、承認時より使用上の注意の「慎重投与」の項等に記載し、注意喚起しており、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点はないものと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から有効性評価不能症例 270 例、臨床経過観察なし

症例 228 例等計 529 例を除いた 7,345 例が解析対象とされ、主治医判定による全般改善度が指標とされた。担当医師により全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「改善」以上を有効例として、その症例割合が有効率とされた。なお、解析に際して判定不能例 (270 例) は除外されている。本調査における、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」及び「皮膚疾患に伴う癢痒」の有効率は、それぞれ 69.1 % (1,839/2,660 例)、82.5 % (1,964/2,380 例) 及び 79.6 % (1,878/2,358 例) であった (解析症例に重複あり)。

一方、承認時までの試験においては、試験毎に症例の選択基準、除外規定等が設定され、対象となる症例の範囲が限られており、また、有効性の評価基準も本調査とは一致しないため、有効率を直接比較することは困難と考えられるが、参考までに、有効性解析対象症例の中から承認時の第Ⅲ相臨床試験の対象症例と可能な限り条件 (年齢、前治療、合併症など) を合わせた症例が抽出され、承認前後の試験・調査における有効率 (全般改善度: 「改善」以上) が比較された。その結果、「通年性アレルギー性鼻炎」では、本調査の抽出症例における有効率が 69.9 % (339/485 例)、第Ⅲ相比較試験の有効率が 62.4 % (53/85 例)、「慢性蕁麻疹」では、本調査の抽出症例における有効率が 82.6 % (637/771 例)、第Ⅲ相比較試験の有効率が 77.7 % (87/112 例) 及び「皮膚疾患に伴う癢痒」では、本調査の抽出症例における有効率が 83.3 % (1,598/1,918 例)、第Ⅲ相一般臨床試験の有効率が 61.7 % (198/321 例) であり、いずれの使用理由においても、本調査結果が承認時までの試験結果を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、使用理由毎に性別、年齢別、診療区分別、疾患種類別、抗原名別/鼻炎の病型別 (「アレルギー性鼻炎」のみ)、重症度別、罹病期間別、前治療の有無・種類別、1 日投与量別、投与期間別、合併症の有無・種類別、併用薬の有無・種類別及び併用療法の有無・種類別について解析が行われた。その結果、「アレルギー性鼻炎」では、年齢別、鼻炎の病型別、重症度別、前治療有無別、前治療種類別 [アレルギー用薬] 及び投与期間別における解析で、「蕁麻疹」では、疾患種類別、罹病期間別、前治療有無別、前治療種類別 [抗ヒスタミン剤、アレルギー用薬、その他の治療薬]、合併症有無別及び併用薬種類別 [外皮用薬②副腎皮質ホルモン配合剤、その他の外皮用薬、アレルギー用薬] における解析で、「皮膚疾患に伴う癢痒」では、性別、重症度別、罹病期間別、前治療有無別、前治療種類別 [副腎皮質ホルモン外皮用薬、その他の外皮用薬、抗ヒスタミン剤、アレルギー用薬、その他の治療薬、薬剤以外の療法] 及び併用薬種類別 [中枢神経系用薬、アレルギー用薬] における解析で、それぞれ有効率に有意差が認められた。これに関して申請者は次のように説明した。

「アレルギー性鼻炎」に関して、鼻炎の病型については、鼻閉型の有効率 61.9 % (274/443 例) が、くしゃみ・鼻漏型 71.9 % (718/999 例) 及びくしゃみ・鼻漏・鼻閉型 69.4 % (817/1,177 例) と比較して低かった。本剤は、選択的抗ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用としており、鼻閉に対する効果は、他の第 2 世代抗ヒスタミン剤と同様、その発症メカニズムにヒスタミン刺激が大きく関与するくしゃみ、鼻漏に比べるとやや劣るため、鼻閉型において有効率が低くなったものと推察された。重症度については、重症例ほど有効率が高くなる傾向を示した。「蕁麻疹」に関して、疾患種類については、急性蕁麻疹及び慢性蕁麻疹における有効率は、それぞれ 88.6 % (850/959 例) 及び 78.4 % (1,114/1,421 例) であり慢性蕁麻疹で低く、罹病期間については、罹病期間が長いほど有効率が低くなる傾向が認められた (例えば、罹病期間「1 ヶ月未満」及び「1 年以上」の症例における有効率は、それぞれ 88.4 % (771/804 例) 及び 75.2 % (334/444 例))。症状が 1 ヶ月以上の長期にわたり遷延し、特発性のものが多い「慢性蕁麻疹」に対し、罹病期間が 1 ヶ月以内と短く、原因が明らかでないものが多い「急性蕁麻疹」は、本剤の効果が比較的短時間で現れやすいため、「急性蕁麻疹」及び罹病期間「1 ヶ月未満」の症例において有効率が高くなったものと推察された。「皮膚疾患に伴う癢痒」に関して、重症度については、「軽症」、「中等症」及び「重症」における有効率は、それぞれ 84.1 % (323/384 例)、79.8 % (1,374/1,722 例) 及び 71.8 % (181/252 例) で、重症例ほど有効率は低くなる傾向であり、罹病期間については、罹病期間が短いほど有効率が高くなる傾向で、特に「1 ヶ月未満」の症例における有効率が 88.6 % (374/422 例) と高かった。明確な要因は不明であったが、数ヶ月以上の長期にわたり治療を要する重症難治例ほど有効率が低くなる結果を示していた。その他の有意差が認められた要因についても患者背景因子と重症度分布等との関連性について検討した

が、特に要因を見出すことはできず、特記すべき問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点はないものと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、長期使用患者については、「3. 特別調査について」の項に記述する。

小児（15歳未満）については、安全性解析対象症例として227例が収集された。小児の副作用発現率は3.5%（8/227例）であり、15歳以上の症例の8.2%（626/7647例）に比べて高くはなかった。小児において発現した副作用は傾眠8件であり、いずれも非重篤で、転帰は不明の1例を除き、回復又は軽快であった。なお、小児等への投与に関しては、本調査において特に問題となる事象が認められなかったことから、再審査申請後の平成19年4月に使用上の注意の「小児等への投与」の項の記載が、「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（使用経験がない）」から「低出生体重児、新生児、乳児、幼児また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）」に変更されている。一方、有効性については、使用理由毎に「アレルギー性鼻炎」136例、「蕁麻疹」29例、「皮膚疾患に伴う瘙痒」39例が解析対象とされた。「アレルギー性鼻炎」では、小児の有効率が75.7%（103/136例）、15歳以上の症例で68.8%（1,736/2,524例）、「蕁麻疹」では、小児の有効率が93.1%（27/29例）、15歳以上の症例で82.4%（1,937/2,351例）、「皮膚疾患に伴う瘙痒」では、小児の有効率が84.6%（33/39例）、15歳以上の症例で79.6%（1,845/2,319例）であり、いずれの使用理由においても、小児と15歳以上の症例の有効率に有意差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）については、安全性解析対象症例として1,568例が収集された。高齢者の副作用発現率は8.2%（128/1,568例）であり、非高齢者の8.0%（506/6,306例）と同程度であった。高齢者において発現した主な副作用は、傾眠72件、倦怠感9件、口渇6件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各5件等であり、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。なお、高齢者への投与に関しては、承認時より使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載され、注意喚起されている。一方、有効性については、使用理由毎に「アレルギー性鼻炎」320例、「蕁麻疹」408例、「皮膚疾患に伴う瘙痒」767例が解析対象とされた。「アレルギー性鼻炎」では、高齢者の有効率が71.9%（230/320例）、非高齢者で68.8%（1,609/2,340例）、「蕁麻疹」では、高齢者の有効率が82.1%（335/408例）、非高齢者で82.6%（1,629/1,972例）、「皮膚疾患に伴う瘙痒」では、高齢者の有効率が77.6%（595/767例）、非高齢者で80.6%（1,283/1,591例）であり、いずれの使用理由においても、高齢者と非高齢者の有効率に有意差は認められなかった。

妊産婦については、安全性解析対象症例として9例が収集された。追跡調査が可能であった3例のうち1例で妊娠6週での流産が確認されたが、担当医師は「流産との因果関係は不明である」と判断している。なお、妊産婦については、承認時より「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載され、注意喚起されている。一方、妊婦における有効率は全体で77.8%（7/9例）であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として「血清クレアチニン値1.5mg/dL以上の患者」4例、並びに「慢性腎不全等の腎疾患を合併する患者」30例の計34例が収集された。これら34例において、6例9件（傾眠3件、便秘、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各1件）の副作用が認められたが、いずれも非重篤であり、特に問題となる事象は認められなかった。なお、腎機能障害を有する患者については、承認時より使用上の注意の「慎重投与」の項に記載され、注意喚起されている。一方、有効性については、「血清クレアチニン値1.5mg/dL以上の患者」4例における有効性解析対象症例3例と「慢性腎不全等の腎疾患を合併する患者」30例における有効性解析対象症例28例の計31例の有効率は全体で71.0%（22/31例）であった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として184例が収集された。肝機

能障害「有」患者の副作用発現率は15.8% (29/184例)であり、肝機能障害「無」患者の7.9% (605/7,690例)に比べて高かった。肝機能障害「有」患者において発現した主な副作用は、傾眠10件の他、肝機能検査値異常が30件(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各7件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加6件、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各4件、血中ビリルビン増加2件)認められたが、これらの肝機能検査値異常はいずれも検査値の軽微な変動のみで自他覚症状は認められず、特に問題となる事象ではなかった。なお、肝機能障害を有する患者については、使用上の注意の「慎重投与」の項に「肝機能障害が悪化するおそれがある」旨が記載され、注意喚起されている。一方、有効性については、使用理由毎に「アレルギー性鼻炎」29例、「蕁麻疹」82例、「皮膚疾患に伴う痒痒」63例が解析対象とされた。「アレルギー性鼻炎」では、肝機能障害「有」患者の有効率が58.6% (17/29例)、肝機能障害「無」患者で69.3% (1,822/2,631例)、「蕁麻疹」では、肝機能障害「有」患者の有効率が84.1% (69/82例)、肝機能障害「無」患者で82.5% (1,895/2,298例)、「皮膚疾患に伴う痒痒」では、肝機能障害「有」患者の有効率が73.0% (46/63例)、肝機能障害「無」患者で79.8% (1,832/2,295例)であり、いずれの使用理由においても、肝機能障害「有」患者と「無」患者の有効率に有意差は認められなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)について、安全性及び有効性において特段の問題点はないものと判断した。

3. 特別調査について

使用成績調査の登録症例のうち、対象疾患、選択条件*)を満たす患者を対象に、長期使用に関する特別調査が実施された。

3-1 安全性

安全性については、収集された727例から脱落症例37例、使用成績調査完全除外症例5例の計42例を除外した685例が解析対象とされた。副作用発現率は8.5% (58/685例)であり、使用成績調査結果の8.1% (634/7,874例)と同程度であった。発現した主な副作用は、傾眠38件、口渇5件、血中乳酸脱水素酵素増加3件、下痢、胃不快感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、ヘモグロビン減少及び好中球数増加各2件であり、重篤な副作用や長期使用による特異的な副作用発現等問題となる事象は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢別、診療区分別、使用理由別、重症度別、罹病期間別、1日投与量別、投与期間別、合併症の有無・種類別、併用薬の有無・種類別、併用療法の有無・種類別について解析が行われた結果、併用薬種類別(通年性アレルギー性鼻炎)「その他の薬剤」における解析で副作用発現率に有意差が認められた。「その他の薬剤」有無別における副作用発現率は、それぞれ16.2% (6/37例)及び6.2% (14/227例)で「その他の薬剤」の併用「有」の患者が高かったが、薬剤及び副作用の種類にも特別な傾向は認められず、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から使用成績調査有効性解析除外症例26例、有効性評価不能症例14例及び臨床経過観察なし症例2例の計42例を除いた643例が解析対象とされ、主治医判定による全般改善度が指標とされた。担当医師により全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価され、「改善」以上を有効例として、その症例割合が有効率とされた。なお、解析に際して判定不能例14例は除外されている。使用理由別の有効率は、「通年性アレルギー性鼻炎」80.0% (200/250例)、「慢性蕁麻疹」90.6% (356/393例)であり、使用成績調査の成績を下回るものではなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、使用理由毎に性別、年齢別、診療区分別、重症度別、罹病期間別、1日投与量別、投与期間別、合併症の有無・種類別、併用薬の有無・種類別、併用療法の有無・種類別について解析が行われた。その結果、「通年性アレルギー性鼻炎」

*) 使用成績調査の観察期間(通年性アレルギー性鼻炎; 4週、慢性蕁麻疹; 2週)を超え、本剤投与開始から12週以上の継続投与を予定している症例

では、重症度別、併用薬種類別〔呼吸器用薬、酵素製剤、アレルギー用薬〕における解析で、「慢性蕁麻疹」では、罹病期間別、併用薬有無別、併用薬種類別〔副腎ホルモン剤、アレルギー用薬〕における解析で、それぞれ有効率に有意差が認められた。これに関して申請者は、「通年性アレルギー性鼻炎」の重症度については、重症になるに従って有効率が高くなる傾向であったが（例えば、「最重症」及び「軽症」の有効率は、それぞれ90.9%（30/33例）及び60.9%（14/23例）、重症例では軽症例と比較して鼻症状や鼻所見の程度スコアの変動が大きいため有効率が高くなったのではないかと推測された。また、その他の有意差が認められた要因に関しても、各背景因子について更なる要因分析を行ったが、いずれの患者背景要因においても、特記すべき事項は認められず、特段の問題点はないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用における安全性及び有効性において特段の問題点はないものと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に報告された重篤な副作用は、使用成績調査で2例3件、自発報告で78例103件、救済基金3例3件の計83例109件であった。その内訳は、未知の副作用が59例77件、既知の副作用が31例32件であった。既知の副作用はいずれも肝胆道系障害の副作用であり、肝機能異常17件、肝障害11件、急性肝炎2件、肝炎及び黄疸各1件であった。既知重篤副作用32件における転帰は回復13件、軽快15件及び不明4件であった。申請者は、重篤な副作用に対する安全対策上の措置として、2002年12月に「重大な副作用」の項を新設し、肝機能障害及び黄疸の追記を行い、注意喚起をしている。重篤な副作用のうち、本剤との因果関係が否定できない死亡症例としては、心筋梗塞1件が報告されているが、本剤内服3日後に死亡しているのが発見された症例で、本剤投与前の健康診断時に心電図異常を指摘されていたことから、本剤以外の要因が考えられた。また、心筋梗塞の発症については、使用上の注意の「その他の注意」の項に記載を行っており、現時点で特段の対応の必要はないと考えると説明した。

再審査期間中に報告された未知の副作用は、使用成績調査で45例79件、特別調査で2例2件、自発報告で178例207件、医薬品安全性情報報告書2例2件の計227例290件であった。その内訳は、重篤な副作用が59例77件、非重篤な副作用が169例213件であった。発現した主な副作用は、ヘモグロビン減少13件、ヘマトクリット減少、赤血球数減少及び血小板数減少各10件、血尿及び女性化乳房（乳房硬結2件、乳房腫大1件を含む）各8件、無力症（筋力低下1件を含む）7件、脱毛症及び発熱各6件、咳嗽、嘔吐及び多形紅斑各5件等であった。これらの未知の副作用について申請者は、3件以上集積された副作用については本剤以外の他の要因（患者背景、併用薬等）の関与が考えられること、また、その他の副作用については症例の集積数が少ないことなどの理由から本剤との関連性が明確ではないため、今後も注意して観察することとし、現時点で特段の対応の必要はないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、再審査期間終了後に、嘔吐2件が報告され、再審査期間中に集積した症例と合わせて計7件となり、本剤との因果関係が強く疑われる症例が蓄積されたため、2009年6月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に嘔吐が追記された。

再審査期間中に感染症の報告はなかった。

5. 相互作用について

再審査期間中に「XXXXXXXXXX（イギリス製ハーブティ）」との併用により、咳嗽の副作用が発現するとの報告が1件あったが、申請者は、当該報告が初めてであること、本剤の薬理作用からは考え難いことから、本剤との関連性は明確ではないため、現時点で特段の対応の必要はないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤の成分であるオロパタジン塩酸塩の経口剤は、2009年7月時点で、本邦の他韓国、中国で承認されており、また、点眼剤は、2009年6月時点で、本邦をはじめ世界101ヶ国で承認さ

れている。

再審査期間中に、本邦をはじめ販売中止、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

7. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリー1と判断した。

以上