

再審査報告書

平成 23 年 4 月 12 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	アレジオンドライシロップ 1%																		
有効成分名	エピナスチン塩酸塩																		
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社																		
承認の効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒																		
承認の用法・用量	<p>1. アレルギー性鼻炎 通常、小児には 1 日 1 回 0.025～0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として 0.25～0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1 日投与量はドライシロップとして 2g（エピナスチン塩酸塩として 20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 日量とし、1 日 1 回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 歳以上 7 歳未満</td> <td>14kg 以上 24kg 未満</td> <td>0.5～1g (エピナスチン塩酸塩として 5～10mg)</td> </tr> <tr> <td>7 歳以上</td> <td>24kg 以上</td> <td>1～2g (エピナスチン塩酸塩として 10～20mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 通常、小児には 1 日 1 回 0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として 0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1 日投与量はドライシロップとして 2g（エピナスチン塩酸塩として 20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 日量とし、1 日 1 回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 歳以上 7 歳未満</td> <td>14kg 以上 24kg 未満</td> <td>1g (エピナスチン塩酸塩として 10mg)</td> </tr> <tr> <td>7 歳以上</td> <td>24kg 以上</td> <td>2g (エピナスチン塩酸塩として 20mg)</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	標準体重	1日用量	3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	0.5～1g (エピナスチン塩酸塩として 5～10mg)	7 歳以上	24kg 以上	1～2g (エピナスチン塩酸塩として 10～20mg)	年齢	標準体重	1日用量	3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	1g (エピナスチン塩酸塩として 10mg)	7 歳以上	24kg 以上	2g (エピナスチン塩酸塩として 20mg)
年齢	標準体重	1日用量																	
3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	0.5～1g (エピナスチン塩酸塩として 5～10mg)																	
7 歳以上	24kg 以上	1～2g (エピナスチン塩酸塩として 10～20mg)																	
年齢	標準体重	1日用量																	
3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	1g (エピナスチン塩酸塩として 10mg)																	
7 歳以上	24kg 以上	2g (エピナスチン塩酸塩として 20mg)																	
承認年月日	平成 17 年 1 月 19 日																		
再審査期間	4 年間																		
備考																			

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、製造販売後の使用実態下におけるアレジオンドライシロップ 1%（以下「本剤」という。）の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を得ることを目的として、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を有する患者を対象に、目標症例数を 3,000 例として中央登録方式により平成 17 年 5 月から平成 19 年 12 月まで実施され、国内 782 施設から 3,793 例が収集された。本使用成績調査において観察期間は本剤投与開始から 12 週間程度とされたが、投与 12 週時点で本剤が継続投与されている場合には 52 週間程度まで追跡調査を行うこととされた。

蕁麻疹に対する特定使用成績調査は、製造販売後の使用実態下における蕁麻疹を有する小児（15 歳未満）患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を得ることを目的に、目標症例数を 50 例として小児科、皮膚科を中心に平成 17 年 10 月から平成 19 年 9 月まで実施された。当該調査は連続調査方式により、観察期間を 1 週間程度として実施され、15 施設から 122 例が収集された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,793 例のうち、安全性集計対象除外症例 566 例（初回のみ来院症例 537 例、登

録違反症例 28 例、調査不能症例 1 例)を除いた 3,227 例(アレルギー性鼻炎 1,654 例、湿疹・皮膚炎 1,111 例、蕁麻疹 370 例及び皮膚そう痒症 92 例)が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」という。)は 0.8% (27/3,227 例、40 件)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率<sup>1</sup> 7.5% (39/519 例、50 件)と比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、「感染症及び寄生虫症」0.2% (7 例)、「胃腸障害」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」0.2% (各 6 例)、「皮膚及び皮下組織障害」0.2% (5 例)であった。主な副作用は悪心、味覚異常及び喘息各 3 件、気管支炎、中耳炎、傾眠及び口腔咽頭不快感各 2 件等であり、承認時までに認められておらず、本調査で複数報告された副作用は気管支炎、中耳炎、喘息及び口腔咽頭不快感であった。なお、安全性集計対象除外例に副作用は認められなかった。転帰については、不明の 5 件(膿痂疹、口腔咽頭不快感、中耳炎、喘息、副鼻腔炎各 1 件)を除いていずれも回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、使用理由別、性別、年齢別、受診区分別、合併症(全体、腎障害、肝障害、アレルギー疾患(使用理由以外)、心疾患、呼吸器疾患)の有無別、既往症の有無別、併用薬(全体、抗ヒスタミン薬、点鼻用ステロイド薬、ステロイド外用薬)の有無別、併用療法の有無別、1 日平均投与量(5mg 単位、0.1mg/kg 単位)、最大投与量(5mg 単位、0.1mg/kg 単位)、総投与期間、総投与量(100mg 単位、10mg/kg 単位)について解析が行われた。その結果、併用薬(点鼻用ステロイド薬)の有無別で副作用発現率に有意差が認められ、「有」症例の副作用発現率 2.0% (7/345 例)が「無」症例の 0.7% (20/2,882 例)より高かった。これについて申請者は、点鼻用ステロイド「有」症例において発現した副作用で 2 例以上に認められた副作用はなく、いずれも非重篤な副作用であり、共通した合併症も認められなかったことから、使用上の注意の改訂などの安全確保措置は必要ないと考える旨説明した。

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問題点は認められなかったと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性集計対象症例 3,227 例から有効性評価(後述)が判定不能である症例 81 例を除いた 3,146 例が有効性集計対象症例とされた。本調査の有効性評価指標は、アレルギー性鼻炎においては鼻症状重症度として 3 症状(くしゃみ、鼻汁(鼻水)、鼻閉)の程度及び日常生活の支障度、並びに患者印象(3 症状それぞれ)とされた。蕁麻疹においては重症度として、そう痒及び膨疹数と皮膚の膨らみ、並びに患者印象(昼及び夜のそう痒スコア)が評価された。皮膚疾患(湿疹・皮膚炎)においては重症度として、そう痒及び皮疹の程度、並びに患者印象(昼及び夜のそう痒スコア)が評価された。皮膚そう痒症においては重症度として、そう痒の程度、並びに患者印象(昼及び夜のそう痒スコア)が評価された。本調査ではこれら症候の推移を基に、担当医師の総合評価として有効性が「有効、やや有効、無効、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価され、「無効」の割合を無効率として有効性が評価された。本調査における観察期間終了時<sup>2</sup>のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症の無効率はそれぞれ 5.5% (89/1,615 例)、2.5% (9/364 例)、4.6% (50/1,077 例)及び 5.6% (5/90 例)であった。

承認時までに実施された「通年性アレルギー性鼻炎」を対象とした第Ⅲ相比較試験の主要評価項目(投与 2 週後)は、医師判定による鼻症状別重症度スコア(3 症状スコア合計)により評価されている。また、「アトピー性皮膚炎」を対象とした第Ⅲ相比較試験の主要評価項目(投与 4 週後)は痒みアンケートによるそう痒スコアにより評価されており、いずれも承認時まで

<sup>1</sup> 5 歳以上及び 4 歳以上の小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験(計 213 例)、2 歳以上のアトピー性皮膚炎小児を対象とした第Ⅲ相試験及び一般臨床試験(計 146 例)並びに 2 歳以上 7 歳以下及び 3 歳以上 14 歳以下の気管支喘息小児を対象に実施された前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験(計 160 例)

<sup>2</sup> 観察期間の終了時(本剤投与開始時から 24 週以内)の有効性評価における判定(追跡調査期間[本剤投与開始時から 24 週以降]で実施された評価は含まず)。

の第Ⅲ相比較試験の主要評価項目は本調査とは異なっていたことから、第Ⅲ相比較試験の主要評価項目におけるスコア変化量が0以上を無効症例として無効率を算出し、本調査の成績と比較された。その結果、承認時のアレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の無効率はそれぞれ23.4% (18/77例) 及び28.9% (24/83例) であり、本調査におけるアレルギー性鼻炎及び湿疹・皮膚炎の最終評価時の無効率5.5%及び4.6%は、承認時までの成績と比較して高くはなかった<sup>3</sup>。また、本調査における症状スコアが算出可能な症例のうち、24週以内での最終観察時のスコア変化量<sup>4</sup>が0以上を無効例として無効率を算出した場合においても、アレルギー性鼻炎及び湿疹・皮膚炎の無効率は8.3% (132/1,595例) 及び13.3% (142/1,066例) であり、承認時までの試験と比較して高くなることはなかった。なお、湿疹・皮膚炎の症状スコアに基づく無効率13.3%が医師の総合評価に基づく無効率4.6%よりも高くなったことについて申請者は、スコア変化量が0以上であった142例のうち、133例で症状スコアは不変であり、これら133例における有効性評価判定では33例が有効、58例がやや有効、42例が無効であったことから、スコア変化量が不変であった場合の医師の総合評価が影響した旨考察している。

アレルギー性鼻炎及び湿疹・皮膚炎それぞれの有効性に影響を及ぼす背景要因について安全性と同様（ただし投与前重症度を新たに加えた。）に解析が行われた。なお、蕁麻疹及び皮膚そう痒症については、無効症例数が少なかったことから解析は行われず、無効症例の内容の詳細（性別、年齢、受診区分、病型、投与前重症度、合併症、1日平均投与量及び併用薬）が検討されたものの、特に問題となる共通要因はみられなかった旨申請者は説明した。

アレルギー性鼻炎については、投与前の鼻症状別重症度スコア合計による重症度（以下、「重症度」という。）、併用薬（抗ヒスタミン薬）の有無別、総投与期間及び総投与量（mg単位、mg/kg単位）の無効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

投与前の重症度については、軽症、中等症、重症及び最重症の無効率はそれぞれ11.6% (17/146例)、4.6% (34/734例)、4.3% (26/607例) 及び8.7% (11/127例) であり、最重症に対する重症のオッズ比（95%信頼区間（CI）、以下同様）は0.47 (0.23-0.98)、中等症では0.51 (0.25-1.04)、軽症では1.39 (0.63-3.09) であった。症状スコア（鼻症状別重症度スコア合計）が算出可能であったアレルギー性鼻炎症例1,595例<sup>5</sup>のうち、有効性が無効と判定された88例について、投与前重症度毎に観察期間最終時の症状スコアが投与前開始時より悪化（スコア変化量>0）していた症例、不変の症例及び改善（スコア変化量<0）の症例率を検討したところ、有効性評価で無効と判定された症例には観察期間の最終時の症状スコアが不変であった症例が多く含まれていた（55/88例）。また、投与前重症度毎の症状スコアが悪化していた症例率は概ね1%程度またはそれ未満であった一方で、症状スコアが改善していた症例（症状スコア変化量は<0であるが有効性評価では無効）は、「軽症」から「重症」では1%前後であるのに対して、「最重症」では4%であったことから、症状の重い症例については症状スコアの少々の改善においても有効性の評価に結びついていないことが考えられた。また、「軽症」において無効率が11.6% (17/146例) と高かった要因については、「軽症」は症状スコアにおいて、くしゃみの回数が1日5~1回、鼻をかむ回数が1日5~1回となっており、改善を示すには無症状（くしゃみ、鼻をかむ回数が0回）となることが必要となるため、その差を検出しがたいことが考えられた。なお、いずれの無効率も10%程度かそれ以下であり、承認時の第Ⅲ相比較試験におけるアレルギー性鼻炎での無効率は23.4%であったことから、使用上の注意の改訂などの措置は必要ないと考える。併用薬（抗ヒスタミン薬）の有無別については、その有無別無効率は「有」で7.1% (48/675例) 及び「無」で4.4% (41/940例) であり、「有」症例に対する「無」症例のオッズ比は0.60 (0.39-0.91) であった。この要因として他の抗ヒスタミン薬にて十分な効果が得られていない症例に本剤が使用されたことも考えられる。また、有効性の評価で「無効」と判定された症例において、症状スコアの変化が「改善」（<0）であった症例は、併用薬（抗ヒスタミン薬）の「有」では2.2%

<sup>3</sup> 承認時までに小児で蕁麻疹及び皮膚そう痒症を対象とした臨床試験は実施されていない。

<sup>4</sup> 鼻症状別重症度スコア合計、そう痒の程度

<sup>5</sup> 重症度別の症例数内訳は「軽症」140例、「中等症」723例、「重症」604例、「最重症」127例であった。

(15/672 例)、「無」では 0.8% (7/923 例)、であった。これらは症状スコアが「改善」(<0) であっても医師の有効性の評価で「有効」と判定されなかったものであり、抗ヒスタミン薬による治療で十分な効果が得られていないと医師が判断した症例に本剤が追加された場合、症状スコアの改善が医師の有効性の評価に結び付いていないことも考えられた。しかし、いずれの無効率も承認時のアレルギー性鼻炎の無効率である 23.4%、アレジオン錠の使用成績調査での無効率であるアレルギー性鼻炎 11.6%を下回っていたことから、使用上の注意の改訂などの措置は必要ないと考える。総投与期間については、「1-7 日」の無効率 17.2% (10/58 例) がそれ以外の期間の無効率 (2.4~10.1%) より高かった。本剤が無効であった場合は、医師が投与を中止又は患者が来院しなくなったこと等により、投与の継続がなされていないことが考えられた。また、同様に総投与量 (mg 単位) 及び総投与量 (mg/kg 単位) についても、それぞれ最も少ない「140mg 以下」の無効率 9.1% (26/285 例) 及び「10mg/kg」の無効率 8.6% (38/441 例) がそれ以外の総投与量 (それぞれ 0~7.0%及び 1.7~6.4%) より高かったが、それぞれ総投与量が多くなると無効率が高くなるような傾向は認められなかった。

湿疹・皮膚炎については、性別及び総投与期間及び総投与量 (mg 単位、mg/kg 単位) の無効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別については、男女別の無効率はそれぞれ 6.0% (35/586 例) 及び 3.1% (15/491 例) であり、女性に対する男性のオッズ比は 2.02 (1.09-3.74) であった。症状スコア (そう痒の程度) が算出可能であった症例において「無効」と判定された症例のうち、観察期間最終時の症状スコアが改善していた症例の割合を検討したが、有効性の評価と症状スコアの変化での改善との乖離はみられなかった。また、アレジオン錠の使用成績調査の結果では、そう痒性皮膚疾患での無効率は、男性 10.0% (163/1,623 例)、女性 9.1% (187/2,053 例) であり、男女間に差は認められていない。さらに、男児と女児の間で服薬状況に差があることも考えられたが、性別と総投与期間、性別と総投与量との間に明確な関連性は認められず、男性と女性において無効率に差が認められた理由については明らかではなかった。しかし、本調査における湿疹・皮膚炎症例の男女別無効率 6.0%及び 3.1%は、ともに承認申請時の第Ⅲ相比較試験のアトピー性皮膚炎の無効率である 28.9%、アレジオン錠の使用成績調査の湿疹・皮膚炎での無効率 7.9% (151/1,901 例)、アレジオン錠承認時のそう痒性皮膚疾患全体での平均無効率である 10.6% (116/1,095 例) を下回っていたことから、使用上の注意の改訂等の安全確保措置の必要はないと考える。総投与期間における無効率については、「1-7 日」では 1.6% (1/61 例)、「8-14 日」で 5.4% (7/130 例)、「15-28 日」で 8.3% (15/180 例) と増加し、その後 42 日まで 7.9% (8/101 例)、84 日まで 5.3% (9/169 例)、85 日以上は 2.3% (10/432 例) と低下しており、投与期間が長くなるに従って無効症例率が高くなることはなく、「15-28 日」で無効率が高かった要因としては 1 ヶ月程度で本剤の投与継続についての判断がなされていることが考えられた。総投与量 (mg 単位) 及び総投与量 (mg/kg 単位) については、それぞれ「280mg 超 560mg 以下」の無効率 8.1% (15/186 例) 及び「10mg/kg 超 20mg/kg 以下」の無効率 7.4% (12/162 例) がそれ以外 (それぞれ 0~6.3% 及び 1.1~5.6%) より高かったが、それぞれ総投与量が多く、又は総投与期間が長くなると無効率が低下しており、無効例においては、その投与の継続がなされていないことが伺われた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと判断した。

### 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) については、使用成績調査及び小児蕁麻疹に対する特定使用成績調査 (後述) として収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児 (15 歳未満) :** 安全性集計対象症例として 3,306 例 (使用成績調査+特定使用成績調査 : 0~2 歳 281+13 例、3~7 歳 2,334+65 例、8~14 歳 590+23 例) が収集され、副作用発現率は 0.8% (28/3,306 例) であった (使用成績調査で収集された 15 歳以上の 21 例では副作用は発現して

いない)。また、0歳、1歳、2歳、3～7歳及び8～14歳での年齢層別の副作用発現率は、0% (0/42例)、1.1% (1/94例)、1.3% (2/158例)、0.6% (15/2,399例) 及び1.6% (10/613例) であった。発現した主な副作用は使用成績調査で認められた悪心、味覚異常及び喘息各3件等の他、特定使用成績調査では非重篤な傾眠1例1件（転帰は回復）が発現したのみであった。小児における安全性に影響を及ぼす要因を検討するため、使用成績調査と同様に背景要因別に副作用発現率が検討されたが、有意差が認められた背景要因は使用成績調査と同じく併用薬（点鼻用ステロイド薬）の有無別のみであった。有効性については、有効性集計対象症例として3,223例収集された。アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症の無効率はそれぞれ5.5% (89/1,610例)、3.5% (16/460例)、4.7% (50/1,069例) 及び6.0% (5/84例) であり、使用成績調査と同様だった（使用成績調査において15歳以上の有効性集計対象症例はそれぞれ4例、3例、8例及び6例収集されているが、いずれも無効例はなかった）。有効性に影響を与える背景要因の検討が小児を対象として、使用成績調査と同様にアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎について検討された（皮膚そう痒症については症例数が少ないため、無効症例の内容の詳細を検討）。その結果、アレルギー性鼻炎については、使用成績調査で有意差が認められた背景要因に加えて、1日平均投与量（5mg単位）に有意差が認められた。また蕁麻疹については、年齢、ステロイド外用薬の有無、1日平均投与量及び最大投与量に有意差が認められた。湿疹・皮膚炎については、使用成績調査と同様の背景要因にて有意差が認められたのみであった。これらについて申請者は、使用成績調査における検討にて有意差が認められた背景要因と同じものについては、小児における要因別無効率の結果もほぼ同様であったことを説明した上で、それ以外の有意差が認められた背景要因について次のように説明した。

アレルギー性鼻炎における1日平均投与量については、1日平均投与量が多くなるに従って無効率が高い傾向が認められた（5mg単位でオッズ比1.24 (1.00-1.54)）。また蕁麻疹においては、1日平均投与量（5mg単位）が多くなるに従って無効率が低かった（5mg単位でオッズ比0.36 (0.14-0.89)）、さらに蕁麻疹における最大投与量についても同様であった（5mg単位でオッズ比0.35 (0.14-0.89)）。これらについては、いずれもmg/kg単位での検討では有効性に影響を及ぼす要因とは示唆されていない（オッズ比の95%信頼区間が1.00を含む）。本剤の薬物動態は体重が変動要因の一つとして本剤の承認時より考えられており、現行の用法・用量では体重を考慮した用量の記載となっていることから、使用上の注意などの措置の必要はないと考えられた。蕁麻疹における併用薬（ステロイド外用薬）の有無別では「有」症例に対する「無」症例のオッズ比は0.31 (0.11-0.85) であったが、有無別無効率では「有」症例で7.5% (7/93例)、「無」症例で2.5% (9/367例) であり、10%を超えるものではなかった。年齢については、0～2歳、3～7歳及び8～14歳の無効率はそれぞれ6.5% (4/62例)、3.5% (11/313例) 及び1.2% (1/85例) であり、年齢が高くなるに従って無効率が高くなることはなかった（1歳単位でオッズ比0.79 (0.63-0.98)）。なお、皮膚そう痒症の無効例は使用成績調査の無効例と同一であった。

**高齢者（65歳以上）：**安全性及び有効性集計対象症例として9例が収集されたが副作用発現例及び無効例は認められなかった。なお、それらの使用理由については、皮膚そう痒症5例、蕁麻疹1例、湿疹・皮膚炎3例であった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性集計対象症例として6例収集されたが、副作用は認められなかった。また有効性集計対象症例として4例が収集されたが無効例はなかった。なお、それら4例の使用理由はアレルギー性鼻炎2例及び蕁麻疹2例であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性集計対象症例及び有効性集計対象症例として4例収集されたが、副作用発現例及び無効例は認められなかった。なお、それら4例の使用理由はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症各1例であった。

**長期使用患者：**本剤が24週以上投与された症例が長期使用患者として検討された。安全性集計対象症例として627例が収集され、投与開始から24週以降に発現した副作用の発現率は0.6% (4/627例) であり、24週未満投与症例の副作用発現率0.8% (22/2,600例) より高くなかった。投与24週以降に発現した副作用は喘息、傾眠、急性副鼻腔炎及び上気道の炎症各1件であり、長期使用に特有の副作用は認められず、24週投与以後に重篤な副作用の発現は認められ

なかった。これら4件の副作用の転帰は全て回復であった。有効性については、24週以上投与された症例として595例が有効性集計対象症例とされた。それらにおける中止時あるいは52週時の無効率はアレルギー性鼻炎で1.8% (5/274例)、蕁麻疹で0% (0/32例)、湿疹・皮膚炎で1.9% (5/266例)、皮膚そう痒症で0% (0/23例)であり、いずれも使用成績調査の5.5%、2.5%、4.6%、5.6%より低かった。また、これら無効と判定された10例について詳細を検討されたが、共通の要因は認められなかった。

以上、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、長期使用患者）について機構は、安全性及び有効性について新たな対応を必要とするような問題はないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査

蕁麻疹を有する小児（15歳未満）患者に対する特定使用成績調査が小児科及び皮膚科を中心に実施された。収集された122例から、初回のみ来院症例11例及び登録違反症例10例の計21例を除外した101例が安全性集計対象症例とされた。これらの使用理由内訳は急性蕁麻疹65.3%（66例）、慢性蕁麻疹19.8%（20例）、コリン性蕁麻疹6.9%（7例）、アレルギー性蕁麻疹及び機械性蕁麻疹各3.0%（各3例）、物理性蕁麻疹<sup>6</sup>2.0%（2例）であった（寒冷蕁麻疹は0例）。安全性については、副作用発現率は1.0%（1/101例）であり、4歳男児に非重篤な傾眠が認められたのみだった。有効性については、安全性集計対象症例101例から判定不能症例2例を除外した99例が有効性集計対象症例とされた。本調査における有効性は、使用成績調査における蕁麻疹と同じ方法で評価され、無効率は7.1%（7/99例）であった。また、使用理由別の無効率は、急性蕁麻疹4.5%（3/66例）、慢性蕁麻疹16.7%（3/18例）、コリン性蕁麻疹14.3%（1/7例）、アレルギー性の蕁麻疹、機械性蕁麻疹及び物理性蕁麻疹各0%（0/3例、0/3例及び0/2例）であった。有効性に影響を及ぼす要因については、使用理由別の無効症例数が少ないため、無効と判定された7例の詳細を検討したが、受診区分が外来であったこと以外は共通した要因はみられなかった旨申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、当該調査で得られた安全性及び有効性の結果について、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、12例18件（内訳：使用成績調査5件、自発報告13件）であり、感染症報告はなかった。主な副作用は意識変容状態、痙攣及び多形紅斑各2件であり、これら18件はいずれも重篤な副作用であったが、転帰は全て回復又は軽快であった。これらのうち、使用上の注意から予測できる（既知の）重篤な副作用は意識変容状態2件、頭痛、肝機能異常、蕁麻疹及び顔面浮腫各1件の合計6件であったが、これらについては、報告件数が少なく、致命的な転帰に至った症例もなかったことから、新たな安全確保措置はとらず、今後も情報収集に努める旨申請者は説明した。なお、意識変容状態は、使用上の注意に「眠気」及び「頭がボーッとした感じ」として記載されている。使用上の注意から予測できない（未知の）重篤な副作用については、多形紅斑及び痙攣各2件、意識消失、ジスキネジー、発熱、リンパ節症、喘息、水疱、爪裂離、熱性痙攣各1件であった。これらのうち、多形紅斑、意識消失、ジスキネジー、発熱、リンパ節症、喘息、爪裂離、水疱については、いずれも集積件数は少なく、本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連性を積極的に示唆する情報は得られていないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の措置は不要と判断し、引き続き情報収集に努める旨申請者は説明した（痙攣、熱性痙攣については後述）。

再審査期間中に使用成績調査及び特定使用成績調査も含めて収集された未知の副作用は重篤例も含めて100件収集されている。これらのうち、関連事象も含めて3件以上収集された副作用

<sup>6</sup> 機械性、寒冷以外の物理性蕁麻疹

用は、遺尿 8 件、痙攣 5 件（熱性痙攣 1 件を含む）、激越 4 件（別途、関連事象として高揚状態 2 件、異常行動 2 件あり合計 8 件）、着色尿 3 件、喘息 3 件、咳嗽 3 件、口腔咽頭不快感及び夢遊症（関連事象として睡眠時随伴症 1 件を含む）各 3 件であった。これらについて申請者は次のように説明した。

遺尿については、全て非重篤症例であり、殆どが母親からの報告で詳細経過が不明だった。痙攣については、5 件中 3 件（痙攣 2 件、熱性痙攣 1 件）が重篤であったが、発熱時の痙攣又はてんかんの治療中あるいはその疑いのある症例が含まれ、本剤以外の要因の関与が考えられ、本剤との関連性を積極的に示唆する情報は得られなかった。激越及び関連事象の計 8 件については、重篤度が不明の 3 件を除いていずれも非重篤であった。多くは若干の多動、多弁傾向やハイテンションになるなどの症状であった。このうち、本剤服用時に発現し、中止後に症状が消失したため、本剤との関連性を否定できない症例もあるが、それ以外については、詳細情報が不明なものが 3 件、本剤投与継続中に回復したものが 1 件あり、既往歴や併用薬による影響も考えられる症例もあった。以上の他の未知の副作用についても、患者の既往や原病または併用薬による影響が考えられた症例や詳細情報が不明な症例等、本剤との関連性を強く示唆する症例は無かったことなどから、これら未知の副作用のいずれについて現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置はとらず、今後も情報収集に努める。

再審査期間終了以降の副作用発現状況について申請者は次のように説明した。再審査期間終了以降、平成 22 年 8 月 16 日（データカットオフ日）までに既知の重篤な副作用は、意識変容状態及び血小板数減少各 1 件の合計 2 件が収集されたが、死亡症例はなかった。再審査期間中も含めて複数件以上集積された重篤既知の副作用は意識変容状態のみであり、新たに収集された 1 例については、本剤投与 2 時間後に手足冷感及び顔面蒼白を伴う意識障害が発現したが、病院に搬送中に回復し、病院では検査及び薬物治療も必要なく回復していた症例である。意識障害の性状・程度について処方医及び処置医より直接情報収集することはできなかった。また、血小板数減少については、副作用発現以降も本剤の投与は継続されており、転帰は医療機関の協力が得られず不明であった。以上より、重篤既知の副作用については副作用発現傾向に注意すべき変化は認められなかったことから、新たな安全確保措置はとらず、今後も引き続き情報の収集に努める。

再審査期間終了以降データカットオフ日までに収集された未知の副作用は 39 件であり、このうち重篤なものは痙攣 2 件（転帰はいずれも回復）及び血栓性血小板減少性紫斑病（転帰は未記載）及びショック各 1 件（転帰は回復）の合計 4 件であった。痙攣 2 件については、それぞれ患者背景として広汎性発達障害及び癲癇などの合併症があり、本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連性を積極的に示唆する情報ではなかった。ショックについては、本剤服用直後に発現していることから、因果関係は否定できないが、患者は過去に本剤を服用した際には特に問題がなかったことから、本剤以外の要因があった可能性があった。血栓性血小板減少性紫斑病については、調査協力が得られておらず、詳細な情報は得られなかった。非重篤な未知の副作用 35 件のうち、主な副作用は遺尿 6 件、白色便 4 件、幻覚及び激越 3 件等であった。これらの 35 件のうち、関連事象も併せて再審査期間中から 3 件以上集積している副作用及びその集積数は、激越 11 件（関連事象として高揚状態及び異常行動を含む）、遺尿及び尿失禁 8 件、痙攣 7 件、白色便又は変色便 7 件、幻覚（関連事象として幻視及び幻聴を含む）5 件、着色尿 5 件、中期不眠症又は初期不眠症 3 件、くしゃみ 3 件であった。

これら 3 件以上集積している副作用について申請者は、併用薬の関与の可能性、患者の既往歴や合併症などの本剤以外の要因が考えられた症例、詳細な経過が不明な症例など、いずれも本剤との因果関係を積極的にもしくは強く示唆する症例はなく、未知の副作用については現時点では使用上の注意の改訂等新たな安全確保措置はとらず、今後も引き続き情報の収集に努める旨説明した。

機構は、3 件以上集積している未知の副作用のうち、幻覚（関連事象を含む）については、申請者が本剤との因果関係を「多分あり」と評価していた症例が含まれていたことを踏まえ、本剤以外の錠剤での国内における副作用集積状況についても確認の上、使用上の注意への追記を検討するよう求めたところ、申請者は幻覚及び幻聴について使用上の注意へ追記する旨を回

答し、機構はこれを了承すると共に、それ以外の未知の副作用についても申請者の説明を了承するものの、本剤は中枢神経系に対する作用が低いことが特徴とされている一方で、精神神経系の副作用（痙攣及び激越（関連事象も含む）等の副作用）の報告件数が集積してきていることから、今後とも発現状況に留意すべきと考える。

#### **5. 相互作用**

再審査期間中及び再審査期間終了以降データカットオフ日までに相互作用によると思われる副作用の報告はなかった。

#### **6. 重大な措置、海外からの情報**

本剤は平成 22 年 8 月時点で本邦以外に承認、販売されている国はない。フィルムコート錠又はシロップ剤が韓国、中国を始め世界 19 ヶ国において認可されているが、国内外において、再審査期間中及び再審査期間終了以降データカットオフ日までに本剤の有効性及び安全性に関する重大な措置報告はなかった。

#### **7. 研究報告**

再審査期間中及び再審査期間終了以降データカットオフ日までに本剤に関する研究報告はなかった。

#### **総合評価**

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上