

再審査報告書

平成 27 年 7 月 7 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 ③ アレロック OD 錠 2.5 ④ アレロック OD 錠 5 ⑤ アレロック顆粒 0.5%
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	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
承認の用法・用量	①～④ 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。 <u>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 を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。</u> ⑤ 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。 <u>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。</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）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	①② 平成 12 年 12 月 22 日（成人） <u>平成 22 年 7 月 23 日（小児）</u> ③④ 平成 22 年 5 月 10 日（成人） <u>平成 22 年 7 月 23 日（小児）</u> ⑤ <u>平成 23 年 7 月 1 日</u>
再 審 査 期 間	①～④4 年間（平成 22 年 7 月 23 日～平成 26 年 7 月 22 日） ⑤上記の残余期間（平成 23 年 7 月 1 日～平成 26 年 7 月 22 日）
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す特定使用成績調査が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。なお、以下の記載では、オロパタジン塩酸塩製剤を総称して「本剤」、並びにアレロック錠 2.5 及びアレロック錠 5 を「本剤 2.5mg 錠」及び「本剤 5mg 錠」と略す。

特定使用成績調査（小児に対する調査）					
目的	使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。				
調査方式	中央登録方式 （前向き）	調査期間	平成22年8月～ 平成25年7月	観察期間	12週間
施設数	797施設	収集症例数	3,978例	目標症例数	3,000例 ^{a)}
a)アレルギー性鼻炎患者及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒患者各1,500例					

2. 特定使用成績調査（小児に対する調査）

小児（16歳以下）のアレルギー性鼻炎患者及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒患者を対象として、本剤の使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例数を3,000例（アレルギー性鼻炎患者及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒患者各1,500例）、観察期間を12週間として、中央登録方式により平成22年8月から平成25年7月まで実施され、797施設から3,978例が収集された。

2-1 安全性

収集された3,978例から計944例（初診以降来院なし928例、登録期間外8例等）を除外した3,034例が安全性解析対象とされ、疾患別の内訳は「アレルギー性鼻炎」51.4%（1,559例）、「蕁麻疹」12.2%（371例）、「皮膚疾患に伴う痒痒」35.2%（1,067例）、「蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒」1.2%（35例）及びその他¹⁾0.1%（2例）であった。

安全性解析対象3,034例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は4.3%（131例133件）であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と発現率は「神経系障害」4.0%（122例123件）及び「胃腸障害」0.1%（4例4件）で、発現した主な事象は傾眠4.0%（120例120件）、注意力障害及び悪心各0.1%（各2例2件）であり、転帰は回復又は軽快120件、未回復4件（傾眠4件）²⁾及び不明9件であった。重篤な副作用として痙攣1例1件（0.03%）が認められ、転帰は回復であった。本調査において、インペアドパフォーマンスに関連する可能性のある副作用として、注意力障害の2例2件が報告された。1例は本剤投与開始14日目に発現し、本剤投与は中止され、発現日に回復した。他の1例は、本剤投与開始2日目に発現し、本剤投与は継続され、発現3日目に軽快した。

患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率（4.3%）は承認時までの臨床試験³⁾の副作用発現率14.9%（62/417例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において最も多く発現した傾眠は、承認時までの臨床試験においても最も多く認められた（5.3% < 22/417例 >）。承認時までの臨床試験において認められず、本調査において新たに発現した事象は、注意力障害2例2件、咽頭炎、副鼻腔炎、痙攣、便失禁、湿疹、痒痒症、頻尿及び発熱各1例1件であり、転帰は不明1件（頻尿）を除き回復又は軽快であった。

疾患別の副作用発現率は、「アレルギー性鼻炎」3.9%（61/1,559例）、「蕁麻疹」3.5%（13/371

¹⁾ 血管運動性鼻炎及び水痘各1例で、それぞれ「通年性アレルギー性鼻炎」及び「湿疹・皮膚炎」として登録されたが、担当医師により「疾患（使用理由）」が修正された。

²⁾ 3件は、患者が来院せず本剤の投与が中止され、転帰確認日以降の来院がなかったため転帰未回復とされた。他の1件は、初回投与後に軽い傾眠を訴えたが、有効性が認められたため本剤の投与が継続された。観察期間終了後に、担当医師は「傾眠は初回投与後も程度に変化なし」とコメントし転帰未回復とされた。

³⁾ 小児における薬物動態試験（投与期間 < 1日2回 > 8日間）、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（同2週間）、小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験（同2週間）及び小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験（同12週間）。

例)、「皮膚疾患に伴う痒痒」5.2% (56/1,067 例) 及び「蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒」2.9% (1/35 例) であった。最も多く発現した事象は傾眠であり、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」、「皮膚疾患に伴う痒痒」及び「蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒」における傾眠の発現率は、それぞれ 3.5% (54 件)、3.5% (13 件)、4.9% (52 件) 及び 2.9% (1 件) であり、疾患別に大きく異なる傾向は認められなかった。また、投与期間別の副作用発現率は⁴、投与期間 1～84 日 4.8% (118/2,448 例) 及び 85 日以上 2.3% (13/574 例) であり、長期投与により副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。いずれの投与期間においても発現した主な事象は傾眠であった (傾眠の発現率: 1～84 日 4.5% <109/2,448 例>、85 日以上 1.9% <11/574 例>)。投与期間 85 日以上で新たに発現した副作用は、痙攣及び下痢 1 例 1 件であった。このうち痙攣は重篤であったが、患者に痙攣発作の既往があり患者要因の影響も考えられた⁵。

本調査において、3～6 歳の小児症例が 1.9% (59 例) 収集された。内訳は、3 歳児 3 例、4 歳児 4 例、5 歳児 16 例、及び 6 歳児 36 例であり、いずれにおいても副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例 (初診以降来院なし症例を除く契約期間外症例等) 16 例中 1 例に傾眠が認められた。本事象は非重篤であり、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表 1 のとおり、部分集団解析が実施された⁶。その結果、年齢 (2)、体重、鼻領域の患者⁷における重症度、皮膚領域の患者⁸における罹病期間、平均 1 日投与量、並びに鼻領域の患者における投与期間及び鼻領域の患者における併用薬 (内用薬: アレルギー用薬) の有無について、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

表 1. 患者背景因子別の副作用発現率

患者背景因子		症例数	副作用 発現症 例数	副作用 発現率 (%)
合計		3,034	131	4.3
性別	男	1,822	74	4.1
	女	1,212	57	4.7
年齢 (1)	0～6 歳	59	0	0
	7～16 歳	2,975	131	4.4
年齢 (2)	0～6 歳	59	0	0
	7～12 歳	2,394	94	3.9
	13～16 歳	581	37	6.4
体重	20kg 未満	51	2	3.9
	20kg 以上 30kg 未満	693	26	3.8
	30kg 以上 40kg 未満	651	25	3.8
	40kg 以上 50kg 未満	331	21	6.3
	50kg 以上	155	12	7.7
	不明	1,153	45	3.9
診療区分	入院	15	1	6.7

⁴ 投与期間不明 12 例 (鼻領域 3 例、皮膚領域 9 例) を除く 3,022 例で検討された。

⁵ 痙攣発作に関する医師の「以前にも同発作あり、本剤投与が症状発現につながったかは不明である」旨の見解より、痙攣の既往歴ありと判断された。

⁶ 表 1 の患者背景因子のほかに、合併症 (種類)、既往歴、併用薬 (外用薬)、併用療法及び併用療法 (種類) が検討された。

⁷ 「アレルギー性鼻炎」の患者が対象とされ、「疾患 (使用理由) その他」の「血管運動性鼻炎」1 例が含まれる。

⁸ 「蕁麻疹」又は「皮膚疾患に伴う痒痒」又はその両者の患者が対象とされ、「疾患 (使用理由) その他」の「水痘」1 例が含まれる。

患者背景因子		症例数	副作用 発現症 例数	副作用 発現率 (%)	
	外来	3,019	130	4.3	
	入院・外来	0	—	—	
疾患（使用理由）	アレルギー性鼻炎	1,559	61	3.9	
	蕁麻疹のみ	371	13	3.5	
	皮膚疾患に伴う掻痒のみ	1,067	56	5.2	
	蕁麻疹+皮膚疾患に伴う 掻痒	35	1	2.9	
	その他 ^{a)}	2	0	0	
重症度	鼻領域の患者	最重症	111	10	9.0
		重症	500	14	2.8
		中等症	800	32	4.0
		軽症	140	5	3.6
		無症状	9	0	0
	皮膚領域の患者	重症	118	3	2.5
		中等症	1,053	54	5.1
軽症		303	13	4.3	
罹病期間	鼻領域の患者	1カ月未満	246	9	3.7
		1カ月～3カ月未満	111	5	4.5
		3カ月～6カ月未満	57	4	7.0
		6カ月～1年未満	73	4	5.5
		1年～5年未満	678	21	3.1
		5年以上	247	13	5.3
		不明	148	5	3.4
	皮膚領域の患者	1カ月未満	593	22	3.7
		1カ月～3カ月未満	198	8	4.0
		3カ月～6カ月未満	83	2	2.4
		6カ月～1年未満	77	5	6.5
		1年～5年未満	194	13	6.7
		5年以上	285	18	6.3
		不明	44	2	4.5
原疾患以外のアレルギー歴	無	2,833	122	4.3	
	有	201	9	4.5	
合併症	無	1,779	69	3.9	
	有	1,255	62	4.9	
合併症（疾患別）	アレルギー性鼻炎	無	748	29	3.9
		有	811	32	3.9
	蕁麻疹	無	264	7	2.7
		有	107	6	5.6
	皮膚疾患に伴う掻痒	無	738	32	4.3
		有	329	24	7.3
蕁麻疹+皮膚掻痒症	無	28	1	3.6	
	有	7	0	0	
平均1日投与量	5mg 以下	484	9	1.9	

患者背景因子		症例数	副作用 発現症 例数	副作用 発現率 (%)	
		5mg 超～10mg 以下	2,529	122	4.8
		10mg 超	6	0	0
		不明	15	0	0
投与期間	鼻領域の患者	1～84 日	1,198	53	4.4
		85 日～	359	8	2.2
		不明	3	0	0
	皮膚領域の患者	1～84 日	1,250	65	5.2
		85 日以上	215	5	2.3
		不明	9	0	0
併用薬		無	577	18	3.1
		有	2,457	113	4.6
併用薬	鼻領域の患者 内用薬	副腎ホルモン剤 無	1,515	61	4.0
		有	45	0	0
		抗生物質製剤 無	1,326	52	3.9
		有	234	9	3.8
		アレルギー用薬 無	1,096	35	3.2
		有	464	26	5.6
		その他 無	1,197	43	3.6
		有	363	18	5.0
併用薬	皮膚領域の患者 内用薬	副腎ホルモン剤 無	1,435	68	4.7
		有	39	2	5.1
		抗生物質製剤 無	1,385	66	4.8
		有	89	4	4.5
		アレルギー用薬 無	1,300	60	4.6
		有	174	10	5.7
		その他 無	1,385	64	4.6
		有	89	6	6.7

^{a)}血管運動性鼻炎及び水痘各 1 例。

年齢 (2) 別において、0～6 歳、7～12 歳及び 13～16 歳の副作用発現率は、年齢が高いほど高くなる傾向が認められた。また、体重別において、20kg 未満、20kg 以上 30kg 未満、30kg 以上 40kg 未満、40kg 以上 50kg 未満及び 50kg 以上の副作用発現率は、体重が重いほど高くなる傾向が認められた。一般的に低年齢児では症状の把握が困難であること及び小児において成長に伴い体重が増加することより、年齢の高い症例及び体重の重い症例において副作用発現率が高くなったと考えられた。

鼻領域の患者における重症度別において、最重症、重症、中等症、軽症及び無症状の副作用発現率は、最重症において高い傾向が認められた。また、皮膚領域の患者における罹病期間別では、1 カ月未満、1 カ月～3 カ月未満、3 カ月～6 カ月未満、6 カ月～1 年未満、1 年～5 年未満及び 5 年以上の副作用発現率は、6 カ月未満と比較して 6 カ月以上において高い傾向が認められた。鼻領域の患者における重症度別及び皮膚領域の患者における罹病期間別において集団間に副作用発現率に異なる傾向が認められたが、この要因として症例数が異なることによる影響も考えられた。

平均 1 日投与量別において、5mg 以下、5mg 超 10mg 以下及び 10mg 超の副作用発現率は、5mg 超 10mg 以下では 5mg 以下と比較して高い傾向が認められた。10mg 超では副作用は認

められなかった。

鼻領域の患者における投与期間別において、1～84日及び85日以上副作用発現率は、投与期間が短いほど高くなる傾向が認められた。副作用発現により本剤の投与を中止又は休薬する症例が多かったため、投与期間の短い集団の副作用発現率が高くなったと考えられた。

鼻領域の患者における併用薬（内用薬：アレルギー用薬）の有無別において、有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。内用アレルギー用薬の併用により、本剤の主な副作用である傾眠が発現した可能性があるが、この他の併用薬の有無別において集団間で異なる傾向が認められなかったことより、要因を特定することはできなかった。

特別な背景を有する患者について、腎機能障害を有する患者2例及び肝機能障害を有する患者1例が収集された。いずれにおいても副作用は認められなかった。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から計290例（有効性評価不能症例⁹181例、臨床症状評価のない症例¹⁰104例等）を除外した2,744例が有効性解析対象とされた。疾患別の内訳は「アレルギー性鼻炎」50.8%（1,394例）、「蕁麻疹」12.6%（346例）、「皮膚疾患に伴う瘙痒」35.5%（974例）及び「蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒」1.1%（30例）であった。有効性は、担当医師により本剤の投与開始12週間若しくは投与中止・終了時に、臨床症状¹¹の推移等から総合的に「有効、無効」で評価された。本調査において、疾患毎の総合評価による有効率（「有効」の割合）は、「アレルギー性鼻炎」95.0%（1,324/1,394例）、「蕁麻疹」98.3%（340/346例）、「皮膚疾患に伴う瘙痒」97.1%（946/974例）及び「蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒」96.7%（29/30例）であった。

特別な背景を有する患者について、腎機能障害を有する患者2例及び肝機能障害を有する患者1例が収集された。腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の各1例は「有効」と評価され、腎機能障害を有する患者の1例は「判定不能」であった。

以上より、申請者は、現時点で本剤の安全性及び有効性に関して、新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、現時点で本剤の安全性及び有効性について新たな対応を要するような問題は認められないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は62例74件（小児13例14件＜特定使用成績調査1例1件、自発報告12例13件＞、非小児49例60件＜他剤の特定使用成績調査1例1件、健康被害救済制度6例7件、自発報告42例52件＞）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は31例38件（小児3例3件）であった。その内訳は、肝機能異常11例11件（小児1例1件）、肝障害7例7件及び薬物性肝障害3例3件等であり、転帰は回復又は軽快29件（同3件）、未回復3件（肝機能異常2件、倦怠感1件）、不明6件であった。また「使用上の注意」から予測できない

⁹ 有効性が「判定不能」の症例

¹⁰ 本剤投与前又は投与後（中止症例：投与終了日+14日、継続症例：観察期間終了日+14日の範囲）の臨床症状評価のない症例。

¹¹ 「アレルギー性鼻炎」は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度及び鼻症状による睡眠への支障度、「蕁麻疹」は、瘙痒の程度（日中、夜間）、掻破痕、日常生活の支障度及び発疹の程度（膨疹、紅斑）、並びに「皮膚疾患に伴う瘙痒」は、瘙痒の程度（日中、夜間）、掻破痕及び日常生活の支障度が観察された。

未知の副作用は 122 例 133 件（小児 37 例 39 件）が収集され、このうち 32 例 36 件（小児 10 例 11 件、非小児 22 例 25 件）が重篤であった。重篤な副作用の内訳は、ステイブンス・ジョンソン症候群 6 例 6 件（小児 2 例 2 件）、痙攣及びアナフィラキシー反応各 3 例 3 件（同各 2 例 2 件）、意識消失及びてんかん各 2 例 2 件（同各 1 例 1 件）、無顆粒球症、間質性肺疾患、劇症肝炎¹²及び血小板数減少¹³各 2 例 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 26 件（同 10 件）、未回復 2 件（小児の尿細管間質性腎炎 1 件、間質性肺疾患 1 件）、死亡 6 件¹⁴及び不明 2 件であった。

申請者は、副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

再審査期間中に、劇症肝炎及び血小板数減少について検討し、以下の措置を講じた。

本剤 2.5mg 及び 5mg 錠（成人）の承認後（平成 12 年 12 月 22 日）から平成 23 年 4 月までに、劇症肝炎による死亡症例が 3 例集積し、このうち 2 例は因果関係が否定できない症例と判断され、平成 23 年 4 月に、添付文書の「重大な副作用」の項に劇症肝炎を追記して注意喚起を行った。また、本剤 2.5mg 及び 5mg 錠（成人）治験時から平成 25 年 5 月までに血小板数減少が 18 例集積し、このうち 3 例は因果関係が否定できない症例と判断され、平成 25 年 8 月に、添付文書の「その他の副作用」の項に血小板減少を追記して注意喚起を行った。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない未知の副作用のうち非重篤も含めて 3 例以上集積された、脱毛症及びステイブンス・ジョンソン症候群各 6 例（小児各 2 例）、発熱 4 例（同 2 例）、女性化乳房 4 例（同 1 例）、アナフィラキシー反応及び痙攣各 3 例（同各 2 例）、不整脈及び血中ブドウ糖増加各 3 例、並びに副鼻腔炎及び急性副鼻腔炎各 2 例（同各 2 例）の 10 事象について本剤の安全確保措置の要否を検討した。これらの副作用については、本剤投与と副作用発現に時間的な関連が示唆される事象はあるものの、原疾患、既往症及び合併症等の患者要因、又は併用薬による影響等の本剤以外の要因が考えられるほか、臨床経過等の情報が不足しており評価不能であるため、いずれの副作用についても本剤との関連は明確ではなかった。このため、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤 2.5mg 錠及び 5mg 錠は、平成 26 年 7 月時点で、本邦のほか大韓民国及び中華人民共和国で承認されている。再審査期間中に、本邦を含めて重大な措置がとられた国はなかった。

6. 研究報告

¹² 添付文書の「重大な副作用」に記載されている副作用のうち、死亡に該当する症例については「使用上の注意」から予測できない未知の副作用とされた。

¹³ 添付文書の「その他の副作用」に記載されている副作用のうち、死亡又は死亡のおそれ等に該当する症例については「使用上の注意」から予測できない未知の副作用とされた。

¹⁴ 劇症肝炎 2 件、間質性肺疾患、肺出血、血小板数減少及び硬膜下血腫各 1 件。

再審査期間中に、報告対象となるような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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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