

再審査報告書

平成 28 年 12 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------|---|
| 販 売 名 | アレロック顆粒 0.5% |
| 有 効 成 分 | オロパタジン塩酸塩 |
| 申 請 者 | 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： <u>アレルギー性鼻炎</u> <u>蕁麻疹</u> <u>皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒</u> |
| 承認の用法・用量 | 成人： ①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： ②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 1 g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。 ③通常、 <u>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 0.5 g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。</u> |
| 承認年月日 | 平成 23 年 7 月 1 日 |
| 再 審 査 期 間 | ①なし ②平成 23 年 7 月 1 日～平成 26 年 7 月 22 日 ③平成 23 年 7 月 1 日～平成 27 年 6 月 30 日 |

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

以下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、アレロック顆粒 0.5%を「本剤」と略す。

| 特定使用成績調査（低年齢児に対する調査） | | | | | |
|----------------------|---|---------|-------------------------------|---------|-------|
| 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 | 調 査 期 間 | 平成 23 年 11 月～ 平成 26 年 10 月 | 観 察 期 間 | 16 週間 |
| 施 設 数 | 248 施設 | 収 集 例 数 | 900 例 | 目 標 例 数 | 600 例 |

2. 特定使用成績調査（低年齢児に対する調査）

6 歳以下のアレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴う瘙痒を有する患者を対象として、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目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は平成 23 年 11 月から同 26 年 10 月まで中央登録方式にて実施され、248 施設から 900 例が収集された。収集された 900 例から 142 例（初診以降来院なし 137 例、契約期間外¹⁾3 例、登録期間外²⁾1 例、本剤の投与歴あり 1 例）を除いた 758 例が安全性解析対象とされ、安全性解析対象から有効性評価が担当医師により判定不能とされた 37 例を除いた 721 例が有効性解析対象とされた。

2.1 安全性

本調査の安全性解析対象とされた 758 例の使用理由別の内訳は、アレルギー性鼻炎 389 例、蕁麻疹 80 例、皮膚疾患に伴う瘙痒 277 例及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒 12 例であった。

安全性解析対象 758 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.3%（10 例）であった。本調査において発現した器官大分類別における副作用と発現率は「神経系障害」0.66%（5 例）、「感染症及び寄生虫症」0.40%（3 例）及び「胃腸障害」0.26%（2 例）であり、発現した基本語別の事象は傾眠 0.66%（5 例 5 件）、急性副鼻腔炎 0.26%（2 例 2 件）、副鼻腔炎、腹痛、便秘及び下痢各 0.13%（各 1 例 1 件）であり、いずれも非重篤であった。

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 1.3%は承認時までの臨床試験³⁾の副作用発現率 3.4%（7/204 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副作用は傾眠であり、承認時までの臨床試験において最も多く発現した副作用はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加及び傾眠各 1.0%（各 2/204 例）であった。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、急性副鼻腔炎 2 例、副鼻腔炎、腹痛、便秘及び下痢各 1 例であった。

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⁴⁾。その結果、安全性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

表 1. 患者背景因子別の副作用発現率

| 患者背景因子 | | 例数 | 副作用 発現例数 | 副作用 発現率 (%) |
|--------|-------------------|-----|-------------|----------------|
| 合計 | | 758 | 10 | 1.3 |
| 性別 | 男 | 431 | 4 | 0.9 |
| | 女 | 327 | 6 | 1.8 |
| 年齢 | 0～1 歳 | 6 | 0 | 0 |
| | 2～6 歳 | 752 | 10 | 1.3 |
| 体重 | 10 kg 未満 | 3 | 0 | 0 |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 514 | 9 | 1.8 |

¹⁾ 調査票記入時に本剤投与開始日が修正され、本剤投与開始日が契約期間外となった症例

²⁾ 調査票記入時に本剤投与開始日が修正され、本剤投与開始日が登録期間外となった症例

³⁾ アトピー性皮膚炎又は通年性アレルギー性鼻炎の小児（2～6 歳）における薬物動態試験（投与期間 8 日間）、アトピー性皮膚炎又は通年性アレルギー性鼻炎の小児（2～6 歳）対象非盲検試験（同 2 週間）及びアトピー性皮膚炎又は通年性アレルギー性鼻炎の小児（2～12 歳）対象非盲検試験（同 12 週間）

⁴⁾ 表 1 の患者背景因子のほかに、使用理由（疾患種類別）、合併症（種類）、併用薬（領域別・種類）及び併用療法（領域別・種類）が検討された。

| 患者背景因子 | | 例数 | 副作用 発現例数 | 副作用 発現率 (%) | |
|----------------|-------------------|---------------|-------------|----------------|-----|
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 108 | 0 | 0 | |
| | 30 kg 以上 | 1 | 0 | 0 | |
| | 不明 | 132 | 1 | 0.8 | |
| 診療区分 | 入院 | 6 | 0 | 0 | |
| | 外来 | 752 | 10 | 1.3 | |
| 使用理由 | アレルギー性鼻炎 | 389 | 6 | 1.5 | |
| | 蕁麻疹のみ | 80 | 1 | 1.3 | |
| | 皮膚疾患に伴う瘙痒のみ | 277 | 3 | 1.1 | |
| | 蕁麻疹+皮膚疾患に伴う瘙痒 | 12 | 0 | 0 | |
| 重症度 | 鼻領域 | 最重症 | 18 | 1 | 5.6 |
| | | 重症 | 108 | 0 | 0 |
| | | 中等症 | 206 | 5 | 2.4 |
| | | 軽症 | 57 | 0 | 0 |
| | | 無症状 | 0 | — | — |
| | 皮膚領域 | 重症 | 20 | 0 | 0 |
| | | 中等症 | 232 | 3 | 1.3 |
| | | 軽症 | 117 | 1 | 0.9 |
| 罹病期間 | 鼻領域 | 1 カ月未満 | 80 | 3 | 3.8 |
| | | 1 カ月以上 3 カ月未満 | 44 | 2 | 4.5 |
| | | 3 カ月以上 6 カ月未満 | 19 | 0 | 0 |
| | | 6 カ月以上 1 年未満 | 38 | 0 | 0 |
| | | 1 年以上 5 年未満 | 167 | 1 | 0.6 |
| | | 5 年以上 | 6 | 0 | 0 |
| | | 不明 | 35 | 0 | 0 |
| | | 皮膚領域 | 1 カ月未満 | 127 | 2 |
| | 1 カ月以上 3 カ月未満 | | 51 | 0 | 0 |
| | 3 カ月以上 6 カ月未満 | | 25 | 0 | 0 |
| | 6 カ月以上 1 年未満 | | 38 | 1 | 2.6 |
| | 1 年以上 5 年未満 | | 107 | 1 | 0.9 |
| | 5 年以上 | | 10 | 0 | 0 |
| | 不明 | | 11 | 0 | 0 |
| | 原疾患以外のアレルギー歴 | | 無 | 604 | 8 |
| | | 有 | 84 | 1 | 1.2 |
| 不明 | | 70 | 1 | 1.4 | |
| 合併症 | 無 | 372 | 5 | 1.3 | |
| | 有 | 377 | 5 | 1.3 | |
| | 不明 | 9 | 0 | 0 | |
| 合併症 (使用理由別) | アレルギー性 鼻炎 | 無 | 138 | 3 | 2.2 |
| | | 有 | 250 | 3 | 1.2 |
| | | 不明 | 1 | 0 | 0 |
| | 蕁麻疹のみ | 無 | 50 | 1 | 2.0 |
| | | 有 | 30 | 0 | 0 |
| | | 不明 | — | — | — |
| | 皮膚疾患に伴う 瘙痒のみ | 無 | 178 | 1 | 0.6 |
| | | 有 | 91 | 2 | 2.2 |
| | | 不明 | 8 | 0 | 0 |
| | 蕁麻疹+皮膚疾患 に伴う瘙痒 | 無 | 6 | 0 | 0 |
| 有 | | 6 | 0 | 0 | |
| 既往歴 | 無 | 554 | 6 | 1.1 | |
| | 有 | 149 | 3 | 2.0 | |
| | 不明 | 55 | 1 | 1.8 | |
| 平均 1 日投与量 | 0.5 g 以下 | 6 | 0 | 0 | |
| | 0.5 g 超 1 g 以下 | 728 | 10 | 1.4 | |
| | 1 g 超 | 18 | 0 | 0 | |
| | 不明 | 6 | 0 | 0 | |

| 患者背景因子 | | | 例数 | 副作用 発現例数 | 副作用 発現率 (%) |
|--------|------|-------|-----|-------------|----------------|
| 投与日数 | 鼻領域 | 1～84日 | 297 | 6 | 2.0 |
| | | 85日～ | 88 | 0 | 0 |
| | | 不明 | 4 | 0 | 0 |
| | 皮膚領域 | 1～84日 | 294 | 4 | 1.4 |
| | | 85日～ | 73 | 0 | 0 |
| | | 不明 | 2 | 0 | 0 |
| 併用薬 | | 無 | 102 | 1 | 1.0 |
| | | 有 | 656 | 9 | 1.4 |
| 併用療法 | | 無 | 625 | 6 | 1.0 |
| | | 有 | 133 | 4 | 3.0 |

2.2 有効性

本調査の有効性解析対象症例とされた721例の使用理由別の内訳は、アレルギー性鼻炎361例、蕁麻疹80例、皮膚疾患に伴う痒痒268例及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒12例であった。有効性は、担当医師により観察期間中の最終来院時点に、有効又は無効で評価された。本調査において、疾患ごとの有効率（「有効」の割合）は、アレルギー性鼻炎96.7%（349例）、蕁麻疹98.8%（79例）、皮膚疾患に伴う痒痒96.6%（259例）及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒91.7%（11例）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。

2.3 特別な背景を有する患者

本調査において、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者は収集されなかった。

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63例78件（6歳以下7例9件を含む）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33例42件（6歳以下4例5件を含む）であった。その内訳は、肝機能異常10件（6歳以下1件を含む）、肝障害6件、薬物性肝障害4件、過敏症1件（同1件を含む）、ジスキネジア3件（同1件を含む）、振戦1件（同1件を含む）及び蕁麻疹1件（同1件を含む）等であり、転帰は回復又は軽快32件（同5件を含む）、未回復4件⁵⁾、不明6件であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は138例149件が収集され、このうち33例36件（6歳以下3例4件を含む）が重篤であった。重篤な副作用の内訳は、スティーブンス・ジョンソン症候群5件、痙攣発作5件（6歳以下1件を含む）、アナフィラキシー反応3件、錯乱状態2件（同2件を含む）、意識消失2件

⁵⁾ 肝機能障害2件、性器出血及び倦怠感各1件

(同 1 件を含む) 及び急性肝不全 1 件⁶⁾等であり、転帰は回復又は軽快 30 件(同 4 件を含む)、未回復 2 件⁷⁾、回復したが後遺症あり 1 件⁸⁾、死亡 1 件⁹⁾、不明 2 件であった。

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

再審査期間中に収集された未知の副作用のうち、3 例以上集積された、急性副鼻腔炎及び副鼻腔炎 4 例(各 2 例(6 歳以下急性副鼻腔炎 2 例、副鼻腔炎 1 例を含む))、アナフィラキシー反応 3 例、激越 3 例、痙攣発作 5 例(同 1 例を含む)、房室ブロック、心室性頻脈、不整脈及び期外収縮 8 例(それぞれ 1 例、1 例、5 例(同 1 例を含む)及び 1 例)、鼻出血 3 例(同 2 例を含む)、しゃっくり 3 例、呼気臭 3 例(同 2 例を含む)、脱毛症 6 例(同 1 例を含む)、皮下出血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑症及び紫斑症 4 例(それぞれ 2 例、1 例及び 1 例)、スティーブンス・ジョンソン症候群 5 例、着色尿 3 例(同 2 例を含む)、遺尿及び尿失禁 3 例(それぞれ 1 例及び 2 例)、血尿 3 例(同 1 例を含む)、女性化乳房 3 例、発熱 3 例、及び血中ブドウ糖増加 3 例について、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、本剤との因果関係が否定できない事象があるものの、6 歳以下の小児を含めて、原疾患、既往歴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も考えられるほか、臨床経過等の情報不足により、本剤と副作用の関係について明確ではなかった。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

本剤は、本邦以外で販売されていない¹⁰⁾。再審査期間中に、とられた重大な措置はなかった。

6. 研究報告

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-1(医薬品、医療機器等

⁶⁾ 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。

⁷⁾ 間質性肺疾患及び尿管間質性腎炎各 1 件

⁸⁾ 視力障害

⁹⁾ 急性肝不全

¹⁰⁾ 本剤と同一の有効成分を有するアレロック錠 2.5 mg 及び同 5 mg は、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。

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