

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

**アレルギー性疾患治療剤**

日本薬局方 オロパタジン塩酸塩錠

**アレロック<sup>®</sup>錠 2.5・5**

**アレロック<sup>®</sup>OD錠 2.5・5**

**アレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5%**

**Allelock<sup>®</sup> Tablets, OD Tablets, Granules**

剤形	アレロック錠：フィルムコーティング錠 アレロックOD錠：口腔内崩壊錠 アレロック顆粒：顆粒剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	アレロック錠 2.5、5：1錠中 日局オロパタジン塩酸塩 2.5mg、5mg アレロックOD錠 2.5、5：1錠中 日局オロパタジン塩酸塩 2.5mg、5mg アレロック顆粒 0.5%：1g中 日局オロパタジン塩酸塩 5mg		
一般名	和名：オロパタジン塩酸塩 洋名：Olopatadine Hydrochloride		
製造販売承認年月日	アレロック錠	アレロックOD錠	アレロック顆粒
薬価基準収載年月日	2000年12月22日	2010年5月10日	2011年7月1日
発売年月日	2001年2月2日	2010年11月19日	2011年9月12日
発売年月日	2001年3月6日	2010年11月25日	2011年11月15日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>		

本IFは2020年10月改訂の添付文書(第1版：アレロック錠、アレロックOD錠、アレロック顆粒)の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1.開発の経緯	1	1.効能又は効果	15
2.製品の治療学的・製剤学的特性	2	2.用法及び用量	15
		3.臨床成績	15
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1.販売名	3	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	37
2.一般名	3	2.薬理作用	37
3.構造式又は示性式	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4.分子式及び分子量	4	1.血中濃度の推移・測定法	46
5.化学名（命名法）	4	2.薬物速度論的パラメータ	54
6.慣用名、別名、略号、記号番号	4	3.吸収	55
7.CAS登録番号	4	4.分布	56
		5.代謝	58
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6.排泄	61
1.物理化学的性質	5	7.トランスポーターに関する情報	62
2.有効成分の各種条件下における安定性	6	8.透析等による除去率	62
3.有効成分の確認試験法	6		
4.有効成分の定量法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
		1.警告内容とその理由	63
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		2.禁忌内容とその理由	63
1.剤形	7	3.効能又は効果に関連する注意とその理由	63
2.製剤の組成	8	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	63
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	5.重要な基本的注意とその理由	63
4.製剤の各種条件下における安定性	9	6.特定の背景を有する患者に関する注意	64
5.調製法及び溶解後の安定性	12	7.相互作用	68
6.他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	8.副作用	69
7.溶出性	13	9.臨床検査結果に及ぼす影響	78
8.生物学的試験法	13	10.過量投与	79
9.製剤中の有効成分の確認試験法	13	11.適用上の注意	79
10.製剤中の有効成分の定量法	13	12.その他の注意	79
11.力価	13		
12.混入する可能性のある夾雑物	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	1.薬理試験	81
14.その他	14		

2.毒性試験	83
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	85
2.有効期間又は使用期限	85
3.貯法・保存条件	85
4.薬剤取扱い上の注意点	85
5.承認条件等	85
6.包装	86
7.容器の材質	86
8.同一成分・同効薬	86
9.国際誕生年月日	86
10.製造販売承認年月日及び承認番号	87
11.薬価基準収載年月日	87
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	87
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	87
14.再審査期間	88
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	88
16.各種コード	88
17.保険給付上の注意	88
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	89
2.その他の参考文献	91
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	92
2.海外における臨床支援情報	92
<b>X III. 備考</b>	
1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	94
2.その他の関連資料	96

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

アレロックの主薬であるオロパタジン塩酸塩は、協和発酵工業株式会社（現 協和キリン株式会社）が創製した化学構造上両性化合物に属する抗アレルギー剤である。

1980年代初頭から、同社医薬総合研究所において従来の抗アレルギー剤の薬理学的特徴に加え、新たな作用も有する抗アレルギー剤を創製する目的で、誘導体展開とスクリーニングが行われた。その結果、本剤は前臨床試験において、主作用である抗ヒスタミン作用(*in vitro* [ラット、モルモット組織])に加えて、ヒスタミン(*in vitro* [ラット腹腔浸出組織])、アラキドン酸産物であるトロンボキサン(*in vitro* [ヒト好中球])、ロイコトリエン(*in vitro* [ヒト好中球、ヒト好酸球、モルモット腹腔好酸球])、リン脂質である血小板活性化因子(PAF)(*in vitro* [ヒト好中球])などの化学伝達物質の遊離抑制作用、インターロイキン-6(IL-6)やインターロイキン-8(IL-8)等のサイトカイン分泌抑制作用(*in vitro* [ヒト結膜上皮細胞])、血管内皮細胞における細胞接着分子の発現抑制作用(*in vitro* [HUVEC])などを示すとともに、さらに各種アレルギー性疾患モデルにおいて、好酸球浸潤抑制作用(ラット)など多彩で優れた抗アレルギー作用が確認されている。

国内において、1989年から成人患者を対象として臨床試験を開始し、臨床的に1回5mg、1日2回投与でアレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）に有用性が認められ、2000年12月にアレロック錠として承認された。また、2009年12月に「薬事法第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しない」との再審査結果を得ている。

2010年5月には、通常の錠剤が嚥下困難である患者の服薬コンプライアンス向上およびQOL向上が期待できる口腔内崩壊錠であるアレロックOD錠2.5・5の製造承認を取得した（剤形追加）。更に、2010年7月に、アレロック錠2.5・5、アレロックOD錠2.5・5は7歳以上の小児に対する効能又は効果〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒〕、用法及び用量追加を承認された。

さらに、2歳以上7歳未満の小児にも服用可能な剤形である顆粒剤を開発した。アレロック錠（普通錠）との生物学的同等性並びに2歳以上7歳未満の小児に対する有用性が認められたことから、2011年7月に新たにアレロック顆粒0.5%として、アレロック錠、アレロックOD錠と同一の効能又は効果で剤形追加が承認され、また、2歳以上7歳未満の用法及び用量が追加承認された。

また、2014年2月には日本薬局方にオロパタジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩錠が収載された。

## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

### 1. アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患※に伴うそう痒に臨床効果が期待される

(「V. 治療に関する項目 3.(2)-(5)」参照)

※成人：湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑

小児：湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症

### 2. 多彩な薬理作用が期待される（「VI. 薬理に関する項目」参照）

強力で選択的な抗ヒスタミン作用を発現し(*in vitro*、モルモット等)、ペプチドロイコトリエン等の各種ケミカルメディエーター、血小板活性化因子(PAF)、IL-6 及び IL-8 の産生・遊離抑制作用(*in vitro*)、好酸球の活性(*in vitro*)・遊走(ラット等)抑制作用、血管内皮細胞における細胞接着分子の発現抑制作用(*in vitro*)等を有する。

### 3. 速やかな崩壊を示す〔アレロック OD 錠〕（「IV. 製剤に関する項目 1. (2) 崩壊試験」参照）

日局崩壊試験法において、速やかな崩壊が認められている。

### 4. 副作用（「VIII. 安全性（使用上の注意）」に関する項目 8.副作用」参照）

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ・ 重大な副作用  
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
- ・ その他副作用（5%以上）  
眠気

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

アレロック<sup>®</sup>錠 2.5、アレロック<sup>®</sup>錠 5  
アレロック<sup>®</sup>OD 錠 2.5、アレロック<sup>®</sup>OD 錠 5  
アレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5%

(2) 洋名：

ALLELOCK<sup>®</sup> Tablets 2.5、ALLELOCK<sup>®</sup> Tablets 5  
ALLELOCK<sup>®</sup> OD Tablets 2.5、ALLELOCK<sup>®</sup> OD Tablets 5  
ALLELOCK<sup>®</sup> Granules 0.5%

(3) 名称の由来：

アレルギー (Allergy) 症状のブロック (Block) に由来する。

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

オロパタジン塩酸塩 (JAN)

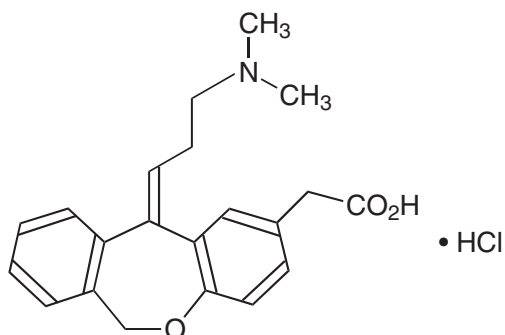
(2) 洋名 (命名法)：

Olopatadine Hydrochloride (JAN)  
olopatadine (INN)

(3) ステム：

-tadine : histamine-H<sub>1</sub> receptor antagonists, tricyclic compounds  
三環系 H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬

### 3.構造式又は示性式





#### 4.分子式及び分子量

分子式 :  $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 373.87

#### 5.化学名 (命名法)

{11-[(1Z)-3-(Dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]oxepin-2-yl}acetic acid monohydrochloride

#### 6.慣用名、別名、略号、記号番号

開発治験番号 : アレロック錠…KW-4679

アレロック OD 錠…KW-4679OD

アレロック顆粒…KW-4679G

#### 7.CAS 登録番号

140462-76-6

113806-05-6 (フリー体)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 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。

(3) 吸湿性：

25℃、相対湿度 32.8～93%において重量増加率を測定した結果、吸湿性は示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 250℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1}=4.18$ （カルボキシル基）、 $pK_{a2}=9.79$ （3級アミノ基）

(6) 分配係数：

$\log P'_{oct}=0.3$

[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]

1-オクタノールと各種 pH の Britton-Robinson 緩衝液により、フラスコシェイキング法で検討した結果、pH2 の条件下ではそのほとんどが水層に分配し、pH4 以上では 1-オクタノール層により多く分配した。

各 pH における分配係数（約 25℃）

pH	2	4	6	7.4	8	10	12
$\log P'_{oct}$	-0.9	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3

(7) その他の主な示性値：

pH : 0.1%、0.5%、1%及び 1.5%水溶液（25℃）の pH は、それぞれ 3.34、2.96、2.79 及び 2.68 であった。

旋光度：不斉中心をもたないため、旋光性は示さない。

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋＋紙袋密閉	42 ヶ月間	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン袋＋紙袋密閉	6 ヶ月間	変化なし
苛酷試験	60℃	無色ガラス瓶開栓	3 ヶ月間	変化なし
	25℃、90%RH	無色ガラス瓶開栓	3 ヶ月間	変化なし
	白色蛍光灯 1,000lx、25℃	シャーレ	3 ヶ月間	3 ヶ月間の保存で分解物がわずかに検出された。

## 3.有効成分の確認試験法

日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「確認試験」による。

## 4.有効成分の定量法













日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「定量法」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック OD 錠 2.5・5

販売名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調剤皮	識別コード
アレロック 錠 2.5	6.1	3.0	0.08				淡黄赤色 フィルム コーティン グ錠	KH020 (錠剤本体、 PTPシート に表示)
アレロック 錠 5	7.1	3.0	0.12				淡黄赤色 フィルム コーティン グ錠	KH021 (錠剤本体、 PTPシート に表示)
アレロック OD 錠 2.5	7.5	2.9	0.15				ごくうすい 黄色 素錠	KH022 (錠剤本体、 PTPシート に表示)
アレロック OD 錠 5	8.5	3.3	0.22				ごくうすい 黄色 素錠	KH023 (錠剤本体、 PTPシート に表示)

■アレロック顆粒 0.5%

外観	におい	識別コード
淡黄赤色・顆粒	無臭	KH024 (分包シートに表示)

(2) 製剤の物性：

■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕

●硬度（実測値）：

アレロック錠 2.5：63～74 (N)、アレロック錠 5：90～93 (N)

■アレロック OD錠 2.5・5

●崩壊試験：

日局崩壊試験法(1)即放性製剤の項に従い水で行う。ただし、補助盤は用いない。

製剤	ロット番号	崩壊時間 (秒) <sup>a)</sup>
OD錠 2.5	A	10
	B	10
	C	11
OD錠 5	A	11
	B	11
	C	12

a) 各ロットの全データ (18例) の平均を表す。

(3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、規格及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕

販売名	アレロック錠 2.5	アレロック錠 5
有効成分	1錠中日局オロパタジン塩酸塩 2.5mg	1錠中日局オロパタジン塩酸塩 5mg
添加物	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 6000

■アレロック OD錠 2.5・5

販売名	アレロック OD錠 2.5	アレロック OD錠 5
有効成分	1錠中日局オロパタジン塩酸塩 2.5mg	1錠中日局オロパタジン塩酸塩 5mg
添加物	アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、黄色三二酸化鉄、クエン酸トリエチル、クロスボイドン、軽質無水ケイ酸、香料、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、その他 1 成分	

■アレロック顆粒 0.5%

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

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

■アレロック錠 2.5・5 [普通錠]

●製剤の安定性試験データ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 (2.5mg、5mg)
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	36 ヶ月間の保存で変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	外観及び含量の変化は認められなかったが、わずかな分解生成物が認められた。また、水分、硬度および崩壊時間のわずかな変化が認められたが、他の試験項目では変化が認められず安定であった

<参考>

●アレロック錠5〔普通錠〕遮光下での安定性

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	91日
25℃ 60%RH 遮光	無色透明 ガラス シャーレ	外 観	割線入りの淡黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし
		水 分	4.20	4.65
		分解物の総量(%)	< LOQ	< LOQ
		残存率(%)	100.0	100.4

< LOQ : 定量限界 (0.05%) 未満

●アレロック錠5〔普通錠〕分割後の光安定性

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	30日	50日	91日
分割後 25℃ 60%RH 1,000lx (白色蛍光灯)	無色透明 ガラス シャーレ	外 観	淡黄赤色のフィルムコーティング錠 分割面は白色	変化なし	変化なし	変化なし
		水 分	4.38	4.75	4.38	4.65
		分解物の総量(%)	< LOQ	0.05	0.09	0.13
		残存率(%)	100.0	99.4	99.2	99.3

< LOQ : 定量限界 (0.05%) 未満

●アレロック錠5〔普通錠〕分割後の遮光下での安定性

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	91日
分割後 25℃ 60%RH 遮光	無色透明 ガラス シャーレ	外 観	割線入りの淡黄赤色のフィルムコーティング錠 分割面は白色	変化なし
		水 分	4.38	4.61
		分解物の総量(%)	< LOQ	< LOQ
		残存率(%)	100.0	99.3

< LOQ : 定量限界 (0.05%) 未満

■アレロック OD 錠 2.5・5

●製剤の安定性試験データ

試験	温度	湿度	光	期間	保存形態	結果 (2.5mg、5mg)
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	36 ヶ月	PTP/アルミニウム袋包装	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	暗所	6 ヶ月	PTP/アルミニウム袋包装	ごくわずかな類縁物質の増加が認められたが、その他の項目は変化なし
苛酷試験	温度	60℃	—	30 日	褐色ガラス瓶 (開放)	水分の低下、硬度の上昇、ごくわずかな類縁物質の増加が認められた
	湿度	25℃	75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (開放)	水分の増加、硬度の低下、ごくわずかな類縁物質の増加が認められた
	光	25℃	60%RH	30,000 lx	40 時間 <sup>a)</sup>	無色ガラスシャーレ(曝光)

—:制御せず

a) 40 時間後の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 271W・h/m<sup>2</sup> であった。

<参考>

●アレロック OD 錠 2.5 無包装品の安定性試験結果(2 ロットの平均値)

包装形態 保存条件	試験項目		Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
無包装品 40℃(開放)	外観		ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤
	錠剤硬度	平均 (N)	64.1	75.4	74.3	73.4
	崩壊性	平均 (秒)	12.5	13.2	12.7	13.2
	含量	残存率 (%)	100.0	98.9	100.8	101.2

(各ロットの測定数は 5~6)

●アレロック OD 錠 5 無包装品の安定性試験結果(2 ロットの平均値)

包装形態 保存条件	試験項目		Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
無包装品 40℃(開放)	外観		ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤	ごくうすい黄色の錠剤
	錠剤硬度	平均 (N)	56.5	75.3	71.0	73.0
	崩壊性	平均 (秒)	13.0	12.4	12.0	11.4
	含量	残存率 (%)	100.0	100.6	99.3	100.5

(各ロットの測定数は 5~6)



■アレロック顆粒 0.5%

●製剤の安定性試験データ

試験	温度	湿度	光	期間	保存形態 <sup>a)</sup>	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	36 ヶ月	セロファン分包	変化なし	
				36 ヶ月	PE ボトル	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	2、4、6 ヶ月	セロファン分包	変化なし	
				2、4、6 ヶ月	PE ボトル	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	10、20、30 日	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃	75%RH	暗所	1、2、3 ヶ月	ガラス瓶 (開放)	変化なし
					3 ヶ月	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	光	25℃	60%RH	キセノン ランプ (30,000 lx)	20、40 時間 <sup>b)</sup>	シャーレ (曝光)	変化なし
					40 時間	シャーレ (遮光)	変化なし

—:制御せず

a) セロファン分包：0.5g セロファン分包×100 包/アルミニウム袋（乾燥剤入り）

PE ボトル：100g 入りポリエチレンボトル（乾燥剤入り）

シャーレ：遮光の場合はアルミ箔で覆った

b) 40 時間は総照度として 120 万 lx h、総近紫外放射エネルギーとして 231W h/m<sup>2</sup>に相当

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

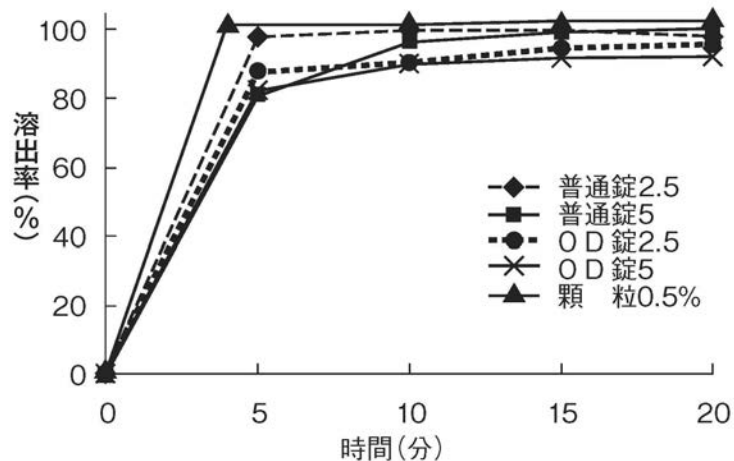
6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

■アレロック顆粒 0.5%

「X III. 備考」を参照

## 7. 溶出性

日局パドル法(毎分 50 回転)、試験液量 900mL n=6 の平均値



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

アレロック錠 2.5・5 :

日本薬局方オロパタジン塩酸塩錠の確認試験法による。

アレロック OD 錠 2.5・5、アレロック顆粒 0.5% :

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

アレロック錠 2.5・5 :

日本薬局方オロパタジン塩酸塩錠の定量法による。

アレロック OD 錠 2.5・5、アレロック顆粒 0.5% :

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬及び製剤由来 (製造時及び安定性試験時) :

E 体、ヒドロキシ酢酸体、オキシ体、カルバルデヒド体、N-オキシド体、ジエン体等

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

成人：アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）

小児：アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

### 2. 用法及び用量

#### ■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック OD 錠 2.5・5

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。

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。

#### ■アレロック顆粒 0.5%

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。

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

<成人><sup>1, 2)</sup>

試験区分	試験目的	試験デザイン	対象	試験期間	被験者数
生物学的同等性試験	安全性 薬物動態	2製剤2期の クロスオーバー	健康成人	単回投与 2期	5mg(OD錠)/回:12例 5mg(普通錠)/回:12例
生物学的同等性試験	安全性 薬物動態	2製剤2期の クロスオーバー	健康成人	単回投与 2期	5mg(普通錠)/回:20例 5mg(顆粒剤として1g)/回:20例

<小児><sup>3~10)</sup>

試験区分	試験目的	試験デザイン	対象	試験期間	被験者数
薬物動態試験	安全性 薬物動態	非盲検	アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎(6歳以上16歳以下)	8日間	2.5mg(普通錠)/回:6例 5mg(普通錠)/回:6例
用量反応試験	有効性 安全性	プラセボ対照 二重盲検	通年性アレルギー性鼻炎(7歳以上16歳以下)	2週間	2.5mg(普通錠)/回:103例 5mg(普通錠)/回:100例 プラセボ:98例
非劣性試験	有効性 安全性	実薬対照 二重盲検	アトピー性皮膚炎(7歳以上16歳以下)	2週間	5mg(普通錠)/回:152例 対照薬:153例
長期投与試験	安全性 有効性	非盲検	通年性アレルギー性鼻炎(7歳以上16歳以下)	12週間	2.5~5mg(普通錠)/回:17例 5mg(普通錠)/回:33例
薬物動態試験	安全性 薬物動態	非盲検	小児アレルギー患者(2歳以上6歳以下:体重10kg以上)	8日間	1.25mg(顆粒剤として0.25g)/回:5例 2.5mg(顆粒剤として0.5g)/回:5例
用法及び用量 確認試験	有効性 安全性 薬物動態	非盲検	アトピー性皮膚炎、通年性アレルギー性鼻炎(2歳以上6歳以下)	2週間	2.5mg(顆粒剤として0.5g)/回:91例 (アトピー性皮膚炎:49例、通年性アレルギー性鼻炎:42名)
長期投与試験	安全性 有効性	非盲検	①アトピー性皮膚炎、通年性アレルギー性鼻炎(2歳以上6歳以下) ②アトピー性皮膚炎、通年性アレルギー性鼻炎(7歳以上12歳以下)	12週間	①2.5mg(顆粒剤として0.5g)/回:83例 (アトピー性皮膚炎:38例、通年性アレルギー性鼻炎:45名) ②5mg(顆粒剤として1g)/回:20例 (アトピー性皮膚炎:10例、通年性アレルギー性鼻炎:10名)

(2) 臨床効果 :

有効性及び安全性に関する試験

<アレルギー性鼻炎>

国内第Ⅲ相比較試験(成人、アレロック錠)

通年性アレルギー性鼻炎患者(211例)を対象に、オキサトミドを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。オロパタジン塩酸塩(5mg錠又はプラセボ錠)及びオキサトミド(30mg錠又はプラセボ錠)を1日2回4週間反復経口投与した結果、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例)、オキサトミド56.6%(47/83例)であった。10%上乘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例)、オキサトミド61.4%(62/101例)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、 $p = 0.403$ ;  $\chi^2$ 検定)<sup>11)</sup>。

副作用発現頻度はオロパタジン塩酸塩群29.1%(30/103例)、オキサトミド群30.7%(31/101例)であった。オロパタジン塩酸塩群の主な副作用は、眠気25.2%(26/103例)であった。

11) 社内資料: 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-(2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-2-3)

## <じん麻疹>

### 国内第Ⅲ相比較試験（成人、アレロック錠）

慢性じん麻疹患者（256例）を対象に、ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。オロパタジン塩酸塩（5mg錠又はプラセボ錠）及びケトチフェンフマル酸塩（1mgカプセル又はプラセボカプセル）を1日2回2週間反復経口投与した結果、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例）、ケトチフェンフマル酸塩 66.9%（81/121例）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、 $p = 0.093$ ； $\chi^2$ 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例）、ケトチフェンフマル酸塩 53.9%（69/128例）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、 $p = 0.0001$ ； $\chi^2$ 検定）<sup>12)</sup>。副作用発現頻度はオロパタジン塩酸塩群 21.1%（26/123例）、ケトチフェン群 41.4%（53/128例）であった。オロパタジン塩酸塩群の主な副作用は、眠気 19.5%（24/123例）であった。

12) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 237-264

## <皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）>

### 国内第Ⅲ相一般試験（成人、アレロック錠）

皮膚疾患に伴うそう痒の患者（湿疹・皮膚炎 152例、痒疹 72例、皮膚そう痒症 80例、尋常性乾癬 70例及び多形滲出性紅斑 24例、計 398例）を対象に、オロパタジン塩酸塩 10mg/日（1回 5mg、1日2回）を2週間反復投与した。各皮膚疾患に対する有効率は、湿疹・皮膚炎 74.6%（91/122例）、痒疹 50.8%（31/61例）、皮膚そう痒症 49.3%（33/67例）、尋常性乾癬 52.8%（28/53例）、多形滲出性紅斑 83.3%（15/18例）であり、全体での有効率は 61.7%（198/321例）であった<sup>13)</sup>。副作用発現頻度は 19.0%（74/390例）であった。主な副作用は、眠気 11.3%（44/390例）であった。

13) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 1996; 12: 1615-1640

### 高齢者（65歳以上）における臨床成績

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、じん麻疹 31例、そう痒性皮膚疾患 100例）における副作用発現率は 22.5%（43/191例）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例）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例）、アレルギー性

鼻炎 100% (2/2 例)、じん麻疹 80.6% (25/31 例)、皮膚疾患に伴うそう痒全体で 58.3% (49/84 例) であった<sup>14)</sup>。[添付文書 9.8 参照]

14) 社内資料：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 (2000 年 12 月 22 日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-5-2)

### <アレルギー性鼻炎>

#### 国内二重盲検比較試験 (小児、アレロック錠)

小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (7~16 歳) を対象に、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)<sup>注)</sup> 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 5mg 群はプラセボ群に対し有意な改善を示した<sup>7)</sup>。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者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 <sup>a)</sup> )
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 <sup>b)</sup>
プラセボ	97	5.99 ± 1.17	-0.84 ± 1.58	—

a) 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

b) 各投与群の最小二乗平均に対する Williams 検定の結果

副作用発現頻度はオロパタジン塩酸塩 2.5mg 群 12.6% (13/103 例)<sup>注)</sup>、5mg 群 16.0% (16/100 例)、プラセボ群 8.2% (8/98 例) であった。オロパタジン塩酸塩 5mg 群で発現した主な副作用は、ALT 増加 6.0% (6/100 例)、白血球数増加 4.0% (4/100 例) であった。

注) 7 歳以上の小児における本剤の承認用量は 1 回 5mg、1 日 2 回である。

7) Okubo K, et al. : Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1657-1665

#### 国内非盲検試験 (小児、アレロック錠)

小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (7~16 歳、30 kg 以上、33 例) を対象に、オロパタジン塩酸塩 1 回 5mg 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<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は 15.2% (5/33 例) であった。主な副作用は、傾眠 9.1% (3/33 例) であった。

4) 大久保公裕：アレルギー・免疫. 2011; 18: 108-116

## <アトピー性皮膚炎>

### 国内二重盲検比較試験（小児、アレロック錠）

小児アトピー性皮膚炎患者（7～16歳）を対象に、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「そう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）<sup>5)</sup>。

小児アトピー性皮膚炎患者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 <sup>a)</sup> )
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	

a) 投与群を要因、治験薬投与前のそう痒スコアを共変量とした共分散分析

副作用発現頻度はオロパタジン塩酸塩群 11.8% (18/152例)、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ群 6.5% (10/153例)であった。オロパタジン塩酸塩群で発現した主な副作用は、傾眠 5.9% (9/152例)、ALT増加 4.6% (7/152例)及びAST増加 2.6% (4/152例)であった。

5)川島 眞ほか：西日皮膚. 2011; 73: 278-289

### 国内非盲検試験（小児、顆粒）

小児アトピー性皮膚炎患者（2～6歳、38例）を対象にオロパタジン塩酸塩として1回2.5mg（顆粒剤として0.5g）を1日2回12週間投与した結果、そう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<sup>15)</sup>。

副作用発現頻度は2.6% (1/38例)であった。認められた副作用は傾眠であった。

15)社内資料：顆粒剤の小児アレルギー性疾患患者を対象とした長期投与試験  
(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.9)

## (3) 臨床薬理試験：

<成人>

### ① 第I相試験<sup>16)</sup>〔普通錠〕

健康成人男子6名にオロパタジン塩酸塩1回5、10、20、40、80mgを単回投与した。その結果、20mgまでは自覚症状の発現は認められず、40mgで6例中5例に眠気、1例に倦怠感、80mgにおいて6例中4例に眠気、1例に倦怠感（眠気併発）、1例に頭がボーッとする感じが発現したが、血圧、脈拍数、体温に特記すべき所見は認められなかった。



引き続き健康成人男子 8 名に 1 回 10mg を 1 日 2 回 6 日間及び 7 日目朝 1 回の計 13 回反復投与した。その結果、自覚症状、心電図、血圧、脈拍数、体温に特記すべき所見は認められなかった。

16) 角尾道夫ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4129-4147

**【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：**

通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：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。

（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

**(4) 探索的試験：**

<成人>

**① アレルギー性鼻炎（前期第Ⅱ相試験）<sup>17)</sup>〔普通錠〕**

**試験デザイン**

オープン試験

**対 象**

通年性アレルギー性鼻炎患者

**主な登録基準**

- ・典型的な通年性アレルギー性鼻炎の症状を有し、皮膚テスト、鼻誘発テストおよび鼻汁中好酸球検査のうち 2 つ以上が陽性の患者
- ・対照観察期間の鼻症状が中等症～重症の患者
- ・原則として 15 歳以上、65 歳未満

**主な除外基準**

- ・花粉症のみおよび花粉を重複抗原としてもち、治験実施期間がその花粉の飛散期と重なる患者
- ・効果判定を妨げる程度の鼻疾患（鼻茸、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎等）を合併している患者
- ・授乳婦、妊婦または妊娠している可能性のある患者、肝疾患、腎疾患、心疾患、その他重篤な合併症を有する患者

**試験方法**

オロパタジン塩酸塩 1 回 2.5mg、5mg、10mg の各用量を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）、2 週間投与した。

**症例数**

148 例：（2.5mg(5mg/日)群 55 例、5mg(10mg/日)群 50 例、10mg(20mg/日)群 43 例）

**結 果**

●最終全般改善度

改善率（「改善」以上）は、2.5mg 群では 46.3%(19/41 例)、5mg 群では 60.6%(20/33 例)、10mg 群では 48.6%(17/35 例)で、3 群間に有意差は認められなかった(U 検定)。

●概括安全度

安全率（「安全性に問題なし\*」）は、2.5mg 群は 83.7%(41/49 例)、5mg 群は 81.8%(36/44 例)、10mg 群は 72.5%(29/40 例)であった。3 群間に有意差は認められなかった(U 検定)。

\*：副作用なし

17) 社内資料：通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第Ⅱ相試験

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：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。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

② 慢性じん麻疹（前期第Ⅱ相試験）<sup>18)</sup>〔普通錠〕

試験デザイン

オープン試験

対 象

慢性じん麻疹患者

主な登録基準

- ・原因不明のまま1ヵ月以上にわたって発疹(膨疹・紅斑)を繰り返す患者
- ・15歳以上、70歳以下

主な除外基準

- ・コリン性、寒冷・温熱性、人工および日光じん麻疹の患者
- ・全身的にステロイド剤の投与をうけている患者
- ・授乳婦、妊婦または妊娠している可能性のある患者、重篤な肝、腎機能障害を有する患者

試験方法

オロパタジン塩酸塩1回1mg、2.5mg、5mgの各用量を1日2回(朝食後及び就寝前)、2週間投与した。

症例数

73例：(1mg(2mg/日)群25例、2.5mg(5mg/日)群24例、5mg(10mg/日)群24例)

結 果

●最終全般改善度

改善率(「改善」以上)は、1mg群では91.7%(22/24例)、2.5mg群では86.4%(19/22例)、5mg群では87.0%(20/23例)で、3群間に有意差は認められなかった(U検定)。

●概括安全度

安全率(「安全性に問題なし\*」)は、1mg群では80.0%(20/25例)、2.5mg群では87.0%(20/23例)、5mg群では91.3%(21/23例)ではあった。3群間に有意差は認められなかった(U検定)。

\*：副作用なし

18) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 191-209

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：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。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

<成人>

① アレルギー性鼻炎（後期第Ⅱ相試験）<sup>19)</sup>〔普通錠〕

試験デザイン

二重盲検比較試験

対 象

通年性アレルギー性鼻炎患者

主な登録基準および除外基準

アレルギー性鼻炎(前期第Ⅱ相試験)と同じ (P.20)

試験方法

オロパタジン塩酸塩 1回 1mg、2.5mg、5mg の各用量を 1日 2回(朝食後及び就寝前)、4週間投与した。

症例数

234例：(1mg(2mg/日)群 75例、2.5mg(5mg/日)群 79例、5mg(10mg/日)群 80例)

結 果

●最終全般改善度

改善率(「改善」以上)は、1mg 群では 43.5%(27/62例)、2.5mg 群では 53.1%(34/64例)、5mg 群では 64.7%(44/68例)で、約 10%ずつ用量に伴って増加した。5mg 群が 1mg 群に比べ有意に優れていた(U 検定：p=0.016)。

●概括安全度

安全率(「安全性に問題なし\*」)は、1mg 群では 87.9%(58/66例)、2.5mg 群では 91.7%(66/72例)、5mg 群では 86.5%(64/74例)であった。3群間に有意差は認められなかった(U 検定)。

\*：副作用なし

19) 社内資料：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-

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には 1回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：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。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

② 慢性じん麻疹（後期第Ⅱ相試験）<sup>20)</sup>〔普通錠〕

試験デザイン

二重盲検比較試験

対 象

慢性じん麻疹患者

主な登録基準および除外基準

慢性じん麻疹(前期第Ⅱ相試験)と同じ (P.21)

試験方法

オロパタジン塩酸塩 1回 0.2mg、1mg、5mg の各用量を 1日 2回(朝食後及び就寝前)、2週間投与した。

#### 症例数

233例：(0.2mg(0.4mg/日)群 79例、1mg(2mg/日)群 79例、5mg(10mg/日)群 75例)

#### 結果

##### ●最終全般改善度

改善率(「改善」以上)は、0.2mg 群では 58.9%(43/73 例)、1mg 群では 77.1%(54/70 例)、5mg 群では 76.5%(52/68 例)で、0.2mg 群に比べ、1mg 及び 5mg 群が有意に高かった(U 検定：p=0.045,p=0.010)。

##### ●概括安全度

安全率(「安全性に問題なし\*」)は、0.2mg 群では 92.0%(69/75 例)、1mg 群では 89.2%(66/74 例)、5mg 群では 78.6%(55/70 例)であった。0.2mg 群は 5mg 群に比べ有意に概括安全度が高かった(U 検定：p=0.029)

\*：副作用なし

20) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 211-236

#### 【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には 1回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：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。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

#### <小児>

##### ① アレルギー性鼻炎<sup>3,7)</sup>〔普通錠〕

##### 試験デザイン

プラセボ対照多施設共同二重盲検比較試験

##### 対象

7歳以上 16歳以下の小児通年性アレルギー性鼻炎患者

##### 主な登録基準

- ・『鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年度版(改訂第 4 版)』<sup>21)</sup> のアレルギー性鼻炎の診断に従い、皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量のいずれかでハウスダスト陽性またはダニ陽性を示し、かつ鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数で陽性を示す 20kg 以上の通年性アレルギー性鼻炎患者
- ・観察期間に記入された鼻アレルギー日記をもとに、鼻汁スコア(表①参照)の平均が 2 点以上で 3 主徴の合計スコアの平均が 4 点以上である患者

[表 ①]

種類 \ 程度	++++(4点)	+++ (3点)	++(2点)	+(1点)	-(0点)
	くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻閉	1日中完全に まっている	鼻閉が非常に 強く口呼吸が1 日のうちかな りの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日 のうちときど きあり	口呼吸はまっ たくないが鼻 閉あり	なし
日常生活の支障度	食事、遊び、勉 強、睡眠など全 くできない	食事、遊び、勉 強などするの が大変	食事、遊び、 勉強などする のが少し大変	食事、遊び、勉 強などするの が大変ではな いが、少し苦 しい	食事、遊び、勉 強などするの が全然大変では ない

**主な除外基準**

- ・血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患者
- ・副鼻腔炎、アトノイドを合併する患者

**試験方法**

オロパタジン塩酸塩 2.5mg、オロパタジン塩酸塩 5mg またはプラセボの錠剤を  
1日2回、2週間投与した（ダブルダミー法）。

**症例数**

302例：(2.5mg(5mg/日)群 103例、5mg(10mg/日)群 100例、プラセボ群 99例)

**主要評価項目**

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

**主な副次的評価項目**

- ・各鼻症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度)の個別スコアの変化量
- ・重症度スコアの変化量

**結 果**

●主要評価項目

各薬剤投与群の「鼻の3主徴合計スコアの変化量」において、5mg群が、最終  
評価時において、他の群に比べ、有意なスコアの変化が認められた。

	鼻の3主徴合計スコアの変化量(最小二乗平均±S.E.)			
	1週後	2週後	最終評価時	
プラセボ群 (n=97)	-0.52 ± 0.15	-0.88 ± 0.17	-0.88 ± 0.17	Williams 検定 [最終評価時] *:p<0.025
オロパタジン塩酸塩 2.5mg群 (n=103)	-0.68 ± 0.15	-0.96 ± 0.17	-0.95 ± 0.16	
オロパタジン塩酸塩 5mg群 (n=100)	-0.83 ± 0.15	-1.45 ± 0.17	-1.38 ± 0.17*	

●副次的評価項目

- ・最終評価時における各鼻症状の個別スコアの変化量の最小二乗平均値より、くしゃみ、鼻汁、鼻閉では、すべての群で観察期から最終評価時までスコアの減少が認められ、最終評価時における鼻汁および日常生活の支障度の変化量では、5mg 群がプラセボ群に対し有意に改善した(両側 t 検定：鼻汁 [p=0.022]、日常生活の支障度[p=0.013])。
- ・重症度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、5mg 群はプラセボ群よりも改善していることが認められた(両側 t 検定：p=0.006)。

●安全性

副作用は、プラセボ群は 8.2%(8/98 例)、2.5mg 群は 12.6%(13/103 例)、5mg 群は 16.0%(16/100 例)に発現した。主な副作用は 2.5mg 群で ALT(GPT)増加 3.9%(4/103 例)、5mg 群で ALT(GPT)増加 6.0%(6/100 例)であった。

3) 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 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.2)

7) Okubo K, et al. : Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1657-1665

【本剤の承認された用法及び用量 (7 歳以上の小児)】:

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 (顆粒の場合：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。(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

2) 比較試験：

<成人>

① アレルギー性鼻炎 (第Ⅲ相比較試験)<sup>11)</sup> [普通錠]

試験デザイン

二重盲検比較試験

対 象

通年性アレルギー性鼻炎患者

主な登録基準および除外基準

アレルギー性鼻炎(前期第Ⅱ相試験)と同じ (P.20)

試験方法

オロパタジン塩酸塩 1 回 5mg、オキサトミド 1 回 30mg およびプラセボを 1 日 2 回(朝食後および就寝前)、4 週間投与した(ダブルダミー法)。

症例数

211 例：(オロパタジン塩酸塩群 107 例、オキサトミド群 104 例)

結 果

●最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	解析対象例数
オロパタジン塩酸塩	21 (24.7)	32 (62.4)	18	12	2	85
オキサトミド	16 (19.3)	31 (56.6)	25	10	1	83

( ) : 累積%

●安全性

副作用はオロパタジン塩酸塩群 29.1%(30/103 例)、オキサトミド群 30.7%(31/101 例)に発現した。オロパタジン塩酸塩群の主な副作用と臨床検査値異常変動(前後値揃ったもの)はそれぞれ眠気 25.2%(26/103 例)、ALT(GPT)上昇 4.4%(4/91 例)であり、オキサトミド群の主な副作用と臨床検査値異常変動(前後値揃ったもの)はそれぞれ眠気 26.7%(27/101 例)、ALT(GPT)上昇 5.4%(5/92 例)であった。

11) 社内資料：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- (2000 年 12 月 22 日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-2-3)

② 慢性じん麻疹 (第Ⅲ相比較試験)<sup>12)</sup> [普通錠]

試験デザイン

二重盲検比較試験

対 象

慢性じん麻疹患者

主な登録基準および除外基準

慢性じん麻疹(前期第Ⅱ相試験)と同じ (P.21)

試験方法

オロパタジン塩酸塩 1 回 5mg、対照薬およびプラセボを 1 日 2 回(朝食後および就寝前)、2 週間投与した(ダブルダミー法)。

症例数

256 例 : (オロパタジン塩酸塩群 127 例、対照薬群 129 例)

結 果

●最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	解析対象例数
オロパタジン塩酸塩	58 (51.8)	29 (77.7)	12	10	3	112

( ) : 累積%

●安全性

副作用はオロパタジン塩酸塩群 21.1%(26/123 例)、対照薬群 41.4%(53/128 例)に発現した。オロパタジン塩酸塩群の主な副作用と臨床検査値異常変動(前後値揃ったもの)はそれぞれ眠気 19.5%(24/123 例)、尿潜血陽性化 1.1%(1/95 例)であり、対照薬群の主な副作用と臨床検査値異常変動(前後値揃ったもの)はそれぞれ眠気 37.5%(48/128 例)、ALT(GPT)上昇 5.3%(6/114 例)であった。

12) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 237-264

<小児>

① アトピー性皮膚炎<sup>5)</sup> [普通錠]

試験デザイン

二重盲検比較試験 (非劣性試験)

## 対 象

7歳以上16歳以下の小児アトピー性皮膚炎患者

## 試験方法

オロパタジン塩酸錠 5mg またはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1g を、1日2回、2週間投与した。

併用薬として、試験期間中0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏を1日1回以上皮膚炎の存在部位に塗布した。

## 症例数

305例：(オロパタジン塩酸塩群 152例、ケトチフェンフマル酸塩群 153例)

## 結 果

### ●非劣性検証

主要評価項目である「そう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)。

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 <sup>注)</sup> )
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) 投与群を要因、治験薬投与前のそう痒スコアを共変量とした共分散分析

### ●安全性

副作用は、オロパタジン塩酸塩群 11.8%(18/152例)、ケトチフェンフマル酸塩群 6.5%(10/153例)に発現した。オロパタジン塩酸塩群の主な副作用は傾眠 5.9%(9/152例)、ケトチフェンフマル酸塩群の主な副作用は傾眠 3.9%(6/153例)であった。

\*：各評価時点及び最終評価時における、日中、夜間のそれぞれ一番かゆみ症状が重い時のそう痒スコア(表②)の治験薬投与前からの変化量について評価した。

[表 ②]

スコア	程度	日中の症状	夜間の症状
4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3	中等度	かなりかゆく、人前でもかく	かゆくて目がさめる
2	軽度	時に手が行き、軽くかく	かけば眠れる
1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても、眠れる
0	なし	ほとんど、かゆみを感じない	ほとんど、かゆみを感じない

5)川島 眞ほか：西日皮膚. 2011; 73: 278-289



3) 安全性試験：

<成人>

① 長期投与試験<慢性じん麻疹><sup>22)</sup>〔普通錠〕

試験デザイン

オープン試験

対 象

慢性じん麻疹患者

主な登録基準および除外基準

慢性じん麻疹(前期第Ⅱ相試験)と同じ (P.21)

試験方法

オロパタジン塩酸塩 5mg を 1 日 2 回 (朝食後及び就寝前)、8 週間投与した。

症例数

82 例

結 果

● 概括安全度

安全性に問題なし	ほぼ安全	安全性に多少問題あり	安全性にかなり問題あり	解析対象例数	安全率 (安全性に問題なし) 95%信頼区間
66 (80.5)	12 (14.6)	3 (3.7)	1 (1.2)	82	70.3~88.4%

( ) : %

● 最終全般改善度、全般改善度の推移

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	解析対象例数	改善率 (改善以上) 95%信頼区間
41 (53.9)	25 (86.8)	4	4	2	76	77.1~93.5%

( ) : 累積%

改善率(「改善」以上)は、1 週後 64.2%(43/67 例)、2 週後 69.7%(46/66 例)、4 週後 80.6%(54/67 例)、6 週後 86.7%(52/60 例)、8 週後 91.7%(55/60 例)であり、日数の経過とともに改善率は上昇し、効果の減弱はみられなかった。

● 症状別消失率

長期投与により膨疹、紅斑、そう痒のいずれも消失率が上昇する傾向がみられ、8 週後はそれぞれ 68.3%(41/60 例)、51.7%(30/58 例)、63.3%(38/60 例)であった。

22) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 1996; 12: 1597-1614

<小児>

① 長期投与試験<通年性アレルギー性鼻炎><sup>4)</sup>〔普通錠〕

試験デザイン

多施設共同非盲検試験

対 象

7 歳以上 16 歳以下の小児通年性アレルギー性鼻炎患者

### 主な登録基準

- ・『鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年度版(改訂第 4 版)』<sup>21)</sup> のアレルギー性鼻炎の診断に従い、皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量のいずれかでハウスダスト陽性またはダニ陽性を示し、かつ鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数で陽性を示す 20kg 以上の通年性アレルギー性鼻炎患者
- ・観察期間中の鼻症状を小児通年性アレルギー性鼻炎二重盲検比較試験と同様に表① (P.24) 判定に基づき評価し、治験薬投与開始日直近 4 日分の鼻の 3 主徴合計スコアの平均が 3.0 点以上である患者

### 主な除外基準

- ・効果判定の妨げになる鼻疾患を合併する患者
- ・過去にオロパタジン塩酸塩を服用したことのある患者

### 試験方法

高体重群(30kg 以上)はオロパタジン塩酸塩 5mg、低体重群(20kg 以上、30kg 未満)はオロパタジン塩酸塩 2.5mg を各 1 日 2 回 12 週間投与した。低体重群の患者が投与 6 週後來院時に鼻の 3 主徴スコアが 3.0 以上であり、安全性上問題ないと医師が判断した場合は 5mg 錠 1 日 2 回投与に変更した。

### 症例数

50 例

### 主要評価項目

長期投与の安全性

### 主な副次的評価項目

- ・鼻の 3 主徴(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)を表① (P.24) によりスコア化し、その合計スコアの観察期からの変化量 (評価時点の合計スコアの平均－観察期合計スコアの平均)
- ・日常生活への支障度(勉強、睡眠、外出)を表① (P.24) によりスコア化し、観察期からの変化量 (評価時点スコアの平均－観察期スコアの平均)

### 結 果

#### ●主要評価項目 (安全性)

副作用は対象症例の 20.0%(10/50 例)に発現し、傾眠 14%(7/50 例)のほか、悪心、頭痛、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中カリウム上昇各 2.0%(1/50 例)であった。

#### ●副次的評価項目

- ・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 $-1.81 \pm 1.73$ 、投与 12 週後 $-2.27 \pm 2.14$  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。
- ・日常生活の支障度(勉強、睡眠、外出)のスコアの観察期からの変化量(mean ±S.D.)は、いずれの項目も投与 2 週後で減少した。また、その効果は投与 12 週間までの各来院日で確認された。

4) 大久保公裕：アレルギー・免疫. 2011; 18: 108-116

【本剤の承認された用法及び用量 (7 歳以上の小児)】:

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（顆粒の場合：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。（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

## ② 長期投与試験<通年性アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎><sup>10)</sup>〔顆粒剤〕

### 試験デザイン

多施設共同非盲検試験

### 対 象

2歳以上12歳以下の小児アレルギー性疾患患者

### 主な登録基準

通年性アレルギー性鼻炎

- ・『鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年度版(改訂第 5 版)』<sup>23)</sup> に従って通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者
- ・投与開始日の直前 3 日間(-1、-2、-3 日)の鼻の 3 主徴(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)の合計スコア(0 点：症状なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度)が「6 点以上」の患者

アトピー性皮膚炎

- ・『アトピー性皮膚炎の定義・診療基準(日本皮膚科学会)』<sup>24)</sup> に準じてアトピー性皮膚炎と診断された患者
- ・日中と夜間のうち高いほうの「そう痒スコア〔表③〕」(顔面、頭頸部以外の部位)が治験薬投与開始日の直前 3 日間(-1、-2、-3 日)とも「軽度」以上の患者

〔表 ③〕

スコア	程度	日中の症状	夜間の症状
4	高度	かゆくてじっとしてられず、しょっちゅうかきむしっている	かゆくてあまり眠っていない
3	中等度	かゆくて、よくかいている	かゆくてときどき目がさめている
2	軽度	時に手がゆき、軽くかいている	眠りながらときどきかいている
1	軽微	かゆいが、かかずにがまんできている	むずがっているが、かかずに眠っている
0	なし	かゆみを感じていない	すやすや眠っている

### 主な除外基準

- ・安全性上問題となる肝機能異常、腎機能異常を合併し、治験対象として不適切な患者
- ・薬物アレルギーの既往を有する患者

### 試験方法

2歳以上7歳未満

オロパタジン塩酸塩 2.5mg(顆粒剤として 0.5 g)を1日2回12週間投与した。来院時に増量の必要があり、且つ安全性に問題ないと医師が判断した場合は、

体重 15kg 以上 20kg 未満は 1 回 3.75mg を 1 日 2 回、体重 20kg 以上は 1 回 5mg を 1 日 2 回に増量可能とした。

#### 7 歳以上 12 歳以下

オロパタジン塩酸塩 5mg(顆粒剤として 1 g)を 1 日 2 回 12 週間投与した。来院時に減量の必要があると医師が判断した場合は、1 回 2.5mg を 1 日 2 回に減量可とした。

いずれの年齢でもアトピー性皮膚炎では、併用薬として試験期間中 0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏を 1 日 1 回以上皮膚炎の存在部位に塗布した。

#### 症例数

103 例：(通年性アレルギー性鼻炎 55 例、アトピー性皮膚炎 48 例)

	合計(例)	通年性アレルギー性鼻炎(例)	アトピー性皮膚炎(例)
全年齢	103	55	48
2 歳以上 7 歳未満	83	45	38
7 歳以上 12 歳以下	20	10	10

#### 主要評価項目

長期投与の安全性

#### 主な副次的評価項目

- ・そう痒スコア及び鼻の 3 主徴(くしゃみ発作・鼻汁・鼻閉)スコアの投与前からの変化量
- ・かゆみ及び鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)に対する保護者の印象

#### 結果

##### ●主要評価項目 (安全性)

副作用の発現割合は、全体では 1.9%(2/103 例)、通年性アレルギー性鼻炎では 1.8%(1/55 例)\*で「ALT(GPT)増加」及び「AST(GOT)増加」が認められ、アトピー性皮膚炎では 2.1%(1/48 例)\*\*で「傾眠」が認められた。

\*：7-12 歳で発現、\*\*：2-7 歳未満で発現

##### ●副次的評価項目

- ・そう痒スコアはおおむね薬剤投与 4 週間後まで経時的に減少し、治験薬投与 12 週間後まで持続していた。治験薬投与 2 及び 12 週後の治験薬投与前からの変化量(mean±S.D.)は、それぞれで $-0.33 \pm 0.58$  及び $-0.88 \pm 0.84$ であった。一方、鼻の 3 主徴合計スコアはおおむね薬剤投与 6 週間後まで経時的に減少し、治験薬投与 12 週間後まで持続していた。治験薬投与 2 及び 12 週後の治験薬投与前からの変化量(mean±S.D.)は、それぞれ $-1.43 \pm 1.90$  及び $-2.57 \pm 2.01$ であった。
- ・全体での保護者の印象において、薬剤投与 2 及び 12 週間後又は中止時における 2 点以上(4 点：とても良くなった、3 点：良くなった、2 点：少し良くなった)の割合(95%信頼区間)は、それぞれ 85.4%(77.1～91.6%)及び 97.1%(91.7～99.4%)であった。

10) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー患者を対象とした 12 週間経口投与試験 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.9)

【本剤の承認された用法及び用量 (2 歳以上 7 歳未満の小児)】：

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。（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

#### 4) 患者・病態別試験：

##### ①高齢者（65歳以上）への投与<sup>14, 25)</sup>〔普通錠〕

全臨床試験の症例を65歳以上(高齢者)と65歳未満(非高齢者)に分けてレトロスペクティブに副作用症状発現率を比較した結果、高齢者は22.5%(43例/191例)で、非高齢者15.3%(238例/1,555例)に比べ高い結果が得られた。これは、薬物動態上、高齢者ではC<sub>max</sub>及びAUCがやや上昇することによると考えられる（「VII. 1. (3). <高齢者>」の項参照）が、高齢者で多く見られた副作用は「眠気(12.0%)」、「消化管障害(腹痛、腹部不快感、下痢)(3.7%)」、「倦怠感・疲労感(3.7%)」、「中枢・末梢神経系障害(ふらつき、頭痛等)(2.6%)」である。

●項目別副作用発現率〔高齢者（65歳以上）〕

副作用の種類		発現件数	発現率 (%)
皮膚・ 皮膚付属器障害	全身発疹	1	0.5
	湿 疹	1	0.5
	紅 斑	1	0.5
中枢・ 末梢神経系障害	ふらつき	2	1.0
	頭痛・頭重感	3	1.6
自律神経系障害	口渇(感)	1	0.5
	口腔乾燥(感)	1	0.5
精神障害	眠 気	23	12.0
	集中力低下	1	0.5
消化管障害	腹 痛	4	2.1
	腹部不快感	1	0.5
	下 痢	2	1.0
心血管障害	血圧上昇	1	0.5
	心筋梗塞	1	0.5
呼吸器系障害	呼吸困難	1	0.5
泌尿器系障害	排尿困難	1	0.5
一般的全身障害	倦怠感・疲労感	7	3.7
	顔面・四肢等の浮腫	3	1.6
	胸 痛	1	0.5
	胸部不快感	2	1.0

注) 気管支喘息への使用も含む〔申請時社内集計〕

●高齢者における最終全般改善度

疾患	最終全般改善度 (%)
アレルギー性鼻炎	100% (2/2)
じん麻疹	80.6% (25/31)
皮膚疾患に伴うそう痒全体	58.3% (49/84)

「改善」以上の累積%で示す。

14) 社内資料：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（2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-5-2）

25) 小林真一ほか：臨床薬理. 1996; 27: 673-681

**【高齢者】：**

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。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。（「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照）

② 腎機能低下患者に対する安全性<sup>26)</sup>〔普通錠〕

**対 象**

透析導入前の腎機能低下患者(血清クレアチニン 2mg/dL 以上またはクレアチニンクリアランス 50mL/min 以下)及び血液透析患者

**試験方法**

10mg を単回投与し、薬物動態と安全性を検討した。

**症例数**

透析導入前の腎機能低下患者 6 例 血液透析患者 6 例

**結 果**

透析導入前の腎機能低下患者においては、健康成人の結果（高齢者における薬物動態試験）に比べ、 $C_{max}$  の上昇、 $t_{1/2}$  の延長、AUC の増加が認められ、未変化体排泄率、 $Cl_R$  は低下していた。本剤には透析性が認められるが、血液透析患者における透析日と非透析日の薬物動態にほとんど差は認められなかった。自覚症状として眠気が、透析導入前の腎機能低下患者において 3 例、血液透析患者 2 例に認められたが、重篤な臨床検査値異常は変動は認められなかった。

（「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度:<腎機能低下>」参照）

26) 越川昭三ほか：腎と透析. 1997; 42: 107-114

**【本剤の承認されている用法及び用量（成人）】：**

通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：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。

（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

**【腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）】：**

高い血中濃度が持続するおそれがある。（「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照）

(6) 治療の使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

安全性

1) 使用成績調査

本調査の安全性集計対象症例 7,874 例中、副作用は 634 例に 813 件認められた。副作用発現症例率は 8.05%（634/7,874 例）であり、承認時迄の結果 23.48%（410/1,746 例）に比し、有意に低かった（Fisher  $p < 0.0001$ ）。

副作用種類別では、承認時迄の結果と同様に傾眠（468 件 5.94%）が最も多く、また、重篤な副作用としては、喘息、間質性肺疾患、流産が各 1 件（0.01%）認められた。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行ったが、特記すべき事項は認められなかった。

特別な背景を有する患者としては、小児 227 例、高齢者 1,568 例、妊産婦 9 例、腎機能障害を有する患者 4 例、肝機能障害を有する患者 184 例に本剤が投与されていたが、いずれの患者群においても問題となる事象は認められなかった。

2) 特別調査「長期使用に関する調査」

本調査の安全性集計対象症例 685 例中、副作用は 58 例に 72 件認められた。副作用発現症例率は 8.47%（58/685 例）であり、使用成績調査の 8.05%（634/7,874 例）とほぼ同等であった。

主な副作用は傾眠（38 件 5.55%）、口渇（5 件 0.73%）、血中 LDH 増加（3 件 0.44%）であり、重篤な副作用や、長期使用による特異的な副作用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と考えられる要因について検討を行ったが、特記すべき事項は認められなかった。

3) 特定使用成績調査「小児<sup>※1</sup>に対する調査」

本調査の安全性解析対象 3,034 例における副作用発現症例率は 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副作用発現症例率は「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）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。

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症例率（4.3%）は承認時までの臨床試験の 14.9%（62/417 例）を上回る傾向は認められなかった。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、注意力障害 2 例 2 件、咽頭炎、副鼻腔炎、痙攣、便失禁、湿疹、そう痒症、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。

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。

本剤の安全性に関して、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

#### 4) 特定使用成績調査「低年齢児<sup>※2</sup>に対する調査」

本調査の安全性解析対象 758 例における副作用発現症例率は 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副作用発現症例率は「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症例率 1.3% は承認時までの臨床試験の副作用発現症例率 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。

本剤の安全性に関して、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

### 有効性

#### 1) 使用成績調査

本調査の有効性集計対象症例 7,345 例を使用理由別 (アレルギー性鼻炎 : 2,660 例、蕁麻疹 : 2,380 例、皮膚疾患に伴う痒痒 : 2,358 例、のべ 7,398 例) に検討したところ、有効率<sup>※3</sup> はアレルギー性鼻炎 69.14% (1,839/2,660 例)、蕁麻疹 82.52% (1,964/2,380 例)、皮膚疾患に伴う痒痒 79.64% (1,878/2,358 例) であった。

また、使用理由毎に有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行ったが、いずれも特記すべき事項は認められなかった。

#### 2) 特別調査「長期使用に関する調査」

本調査の有効性集計対象症例 643 例を使用理由別 (通年性アレルギー性鼻炎 : 250 例、慢性蕁麻疹 : 393 例) に検討したところ、有効率<sup>※3</sup> は通年性アレルギー性鼻炎 80.00% (200/250 例)、慢性蕁麻疹 90.59% (356/393 例) であった。

また、使用理由毎に有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行ったが、いずれも特記すべき事項は認められなかった。

#### 3) 特定使用成績調査「小児<sup>※1</sup>に対する調査」

本調査の有効性集計対象症例 2,744 例を使用理由別 (アレルギー性鼻炎 : 1,394 例、蕁麻疹 : 346 例、皮膚疾患に伴う痒痒 : 974 例、蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒 : 30 例) に検討したところ、疾患毎の総合評価による有効率<sup>※4</sup> は、アレルギー性鼻炎 95.0% (1,324/1,394 例)、蕁麻疹 98.3% (340/346 例)、皮膚疾患に伴う痒痒 97.1% (946/974 例)、蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒 96.7% (29/30 例) であった。

本剤の有効性に関して、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

#### 4) 特定使用成績調査「低年齢児<sup>※2</sup>に対する調査」



本調査の有効性解析対象症例 721 例を使用理由別（アレルギー性鼻炎：361 例、蕁麻疹：80 例、皮膚疾患に伴う瘙痒：268 例、蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒：12 例）に検討したところ、疾患毎の総合評価による有効率※4 は、アレルギー性鼻炎 96.7%（349/361 例）、蕁麻疹 98.8%（79/80 例）、皮膚疾患に伴う瘙痒 96.6%（259/268 例）及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒 91.7%（11/12 例）であった。

本剤の有効性に関して、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

※1：16 歳以下の小児（3 歳以上 6 歳以下の小児 59 例を含む）

※2：6 歳以下の小児（0 歳以上 1 歳以下の小児 6 例を含む）

※3：主治医判断による 5 段階評価（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）のうち、改善以上の割合を「有効率」として算出

※4：主治医判断による 2 段階評価（有効、無効）のうち、有効の割合を「有効率」として算出

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オキサトミド、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、セチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩、デスロラタジン、ルパタジンフマル酸塩等のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：肥満細胞、好中球、好酸球などのアレルギー性炎症性細胞  
アレルギー性炎症性細胞から遊離されたケミカルメディエーター、ケモカインの標的細胞  
アレルギー反応標的細胞のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体

作用機序：オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用(*in vitro* [ラット、モルモット組織])を主作用とし、さらにアレルギー性炎症性細胞から遊離されるヒスタミン(*in vitro* [ラット腹腔浸出細胞])、アラキドン酸産物であるトロンボキサン(*in vitro* [ヒト好中球])およびロイコトリエン(*in vitro* [ヒト好中球、ヒト好酸球、モルモット腹腔好酸球])、リン脂質である血小板活性化因子(PAF)(*in vitro* [ヒト好中球])等の化学伝達物質の産生・遊離抑制作用、インターロイキン-6(IL-6)やインターロイキン-8(IL-8)等のサイトカイン分泌抑制作用(*in vitro* [ヒト結膜上皮細胞])、血管内皮細胞における細胞接着分子の発現抑制作用(*in vitro* [HUVEC])、好酸球浸潤抑制作用(ラット)、神経伝達物質タキキニンの遊離抑制作用(*in vitro*)等の多彩な抗アレルギー作用が期待できる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1. ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用

##### 1) ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体選択性 (*in vitro* [ラット、モルモット組織])<sup>27)</sup>

オロパタジン塩酸塩はムスカリン M<sub>1</sub> 受容体を含む 23 種類の受容体に対する親和性は低く、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に選択的で高い親和性を示した。ムスカリン M<sub>1</sub> 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。

受容体	Ki (nmol/L)		受容体	Ki (nmol/L)	
	オロパタジン塩酸塩	ケトチフェンフマル酸塩		オロパタジン塩酸塩	ケトチフェンフマル酸塩
H <sub>1</sub>	16±0.35	0.31±0.018	α <sub>1</sub>	4,900±190	2,100±120
H <sub>2</sub>	— <sup>a)</sup>	2,200±450	α <sub>2</sub>	—	3,600±100
M <sub>1</sub>	9,000±190	14±0.15	β	—	72,000±8,900
M <sub>2</sub>	19,000±330	120±3.0	A <sub>1</sub>	—	—
ニコチン	—	—	A <sub>2</sub>	—	—
5-HT <sub>1A</sub>	—	1,200±60	ベンゾジアゼピン	—	4,200±1,000
5-HT <sub>1B</sub>	—	—	ジヒドロピリジン	—	—
5-HT <sub>1D</sub>	—	13,000±1,700	GABA <sub>A</sub> <sup>b)</sup>	—	—
5-HT <sub>2A</sub>	630±0	23±1.5	NMDA <sup>c)</sup>	—	17,000±2,800
5-HT <sub>2c</sub>	2,800±400	150±26	PAF	—	—
5-HT <sub>3</sub>	—	280±12	TXA <sub>2</sub> /PGH <sub>2</sub> <sup>d)</sup>	—	—
D <sub>1</sub>	23,000±1,300	900±37	mean±S.E.		
D <sub>2</sub>	9,800±730	1,200±280			

a) IC<sub>50</sub> > 100,000nmol/L

b) GABA<sub>A</sub> : gamma amino butylic acid A

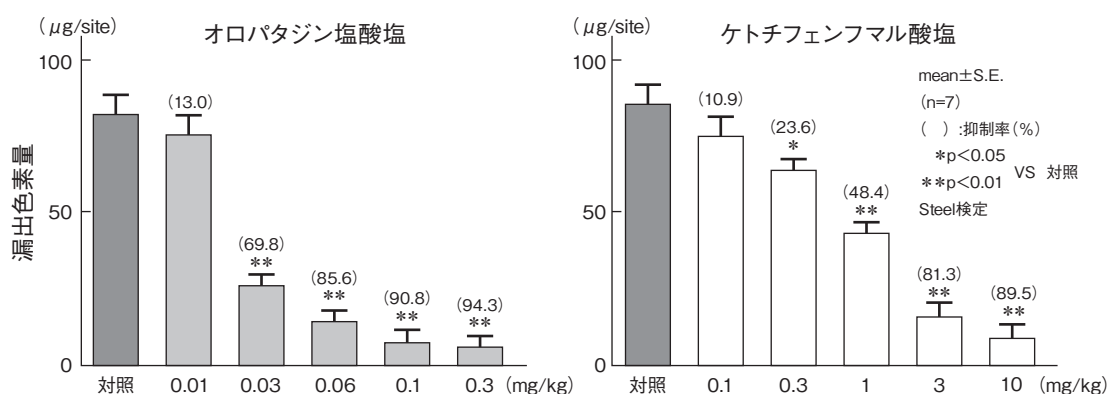
c) NMDA : N-methyl-D-aspartate

d) TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> : トロンボキサン A<sub>2</sub>/プロスタグランジン H<sub>2</sub>

実験方法：モルモットおよびラットの組織を用い、ヒスタミン(H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>)、ムスカリン(M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>)、ニコチン、セロトニン(5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>)、ドパミン(D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>)、アドレナリン(α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>、β)、アデノシン(A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>)、ベンゾジアゼピン、ジヒドロピリジン、GABA<sub>A</sub>、NMDA、PAF、TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>の24種類の受容体において、各薬剤の結合実験を行った。

## 2) ヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進への抑制作用 (ラット)<sup>28)</sup>

ヒスタミンによって誘発される皮膚血管透過性亢進反応に対するオロパタジン塩酸塩の効果を検討した。オロパタジン塩酸塩は0.03mg/kgから用量依存的に血管透過性亢進反応を抑制し、ID<sub>50</sub>値は0.02mg/kgであった。



実験方法：ラットに被験薬物を経口投与し、1時間後に背部皮内にヒスタミン 50μg を注射した。直後に尾静脈投与したエバンスブルー溶液の皮膚における漏出色素量を比色定量評価した。

### 3) ヒスタミン誘発気道収縮反応への抑制作用 (モルモット) <sup>28)</sup>

モルモットでのヒスタミン誘発気道収縮反応に対しオロパタジン塩酸塩は 3~30μg/kg の静脈内投与で用量依存的な抑制作用を示し、その ID<sub>50</sub> 値は 8.5μg/kg であった。

### 4) 小脳及び肺におけるヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体結合試験 (ex vivo [モルモット]) <sup>27)</sup>

オロパタジン塩酸塩の H<sub>1</sub> 受容体占有量の ID<sub>50</sub> 値は小脳で 5.3mg/kg、肺で 0.02mg/kg を示し、小脳と肺の ID<sub>50</sub> 比は 270 倍であった。

薬剤	ID <sub>50</sub> (mg/kg)		ID <sub>50</sub> 比 (小脳/肺)
	小脳	肺	
オロパタジン塩酸塩	5.3	0.020	270
ケトチフェンフマル酸塩	0.025	0.015	1.7
エメダスチンフマル酸塩	0.46	0.022	21
プロメタジン塩酸塩	0.94	0.051	18
テルフェナジン	> 300	8.7	> 34

実験方法：モルモットにオロパタジン塩酸塩あるいは対照薬を経口投与した。1時間後に小脳および肺を摘出し、[<sup>3</sup>H] 標識メピラミンをリガンドとして各薬剤の受容体占有率を測定した。

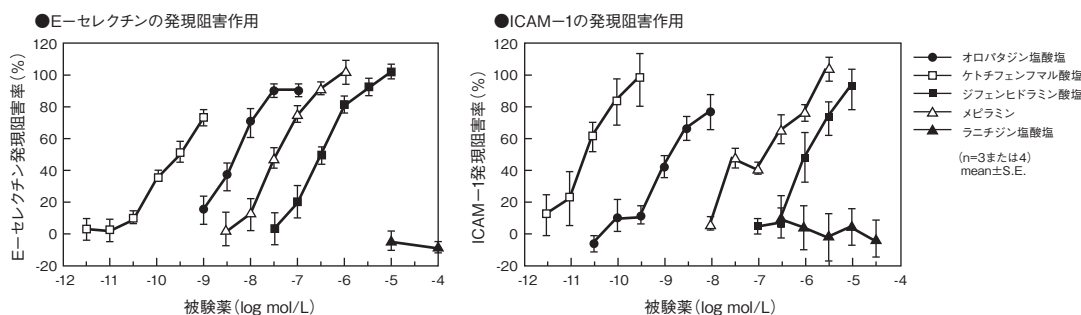
### 5) ヒスタミン誘発 IL-6 及び IL-8 分泌抑制に対する作用 (in vitro [ヒト結膜上皮細胞]) <sup>29)</sup>

培養ヒト結膜上皮細胞において、ヒスタミン刺激によりインターロイキン-6(IL-6)およびインターロイキン-8(IL-8)の分泌が亢進する。オロパタジン塩酸塩は、H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性が低いにも関わらず、IL-6、IL-8 の分泌亢進を低濃度から抑制した。

薬剤	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		H <sub>1</sub> 受容体結合能 Ki (nmol/L)
	IL-6	IL-8	
オロパタジン塩酸塩	5.5	1.7	36.0
エメダスチンフマル酸塩	2.5	4.0	1.22
レボカバスタチン塩酸塩	25.1	11.9	52.6

## 6) ヒスタミン誘発細胞接着分子 E-セレクチン及び ICAM-1 発現増強阻害作用 (in vitro [HUVEC])<sup>30)</sup>

ヒト臍帯静脈由来培養内皮細胞(HUVEC)において、TNF- $\alpha$  存在下でヒスタミン刺激により E-セレクチン及び ICAM-1 発現量が増加する。オロパタジン塩酸塩はこれらの接着分子発現を抑制した。



薬剤	E-セレクチン発現		ICAM-1 発現	
	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	n
オロパタジン塩酸塩	4.4±0.77	3	2.3±0.76	4
ケトチフェンフマル酸塩	0.30±0.058	4	0.024±0.0033	3
メピラミン	35±8.7	4	100±40	4
ジフェンヒドラミン塩酸塩	290±80	4	2,100±1,200	4

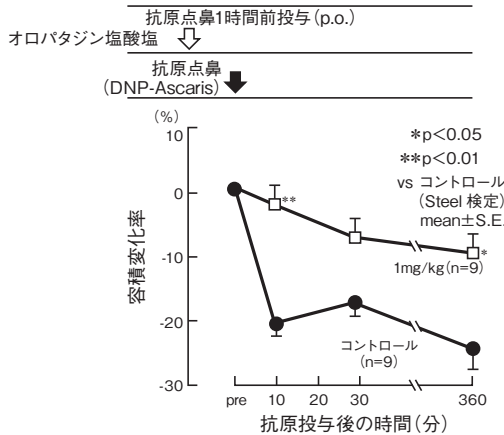
mean±S.E. n:例数

## 2. アレルギー炎症モデルにおける抗アレルギー作用

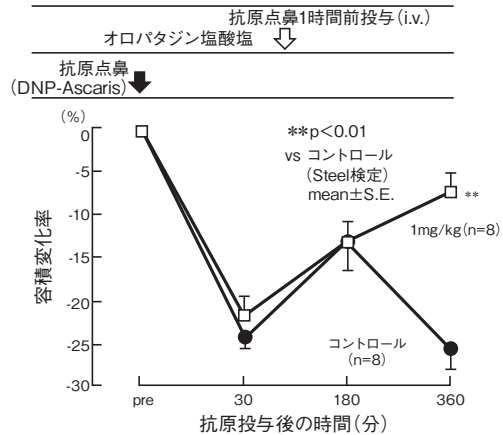
### 1) 実験的アレルギー性鼻炎モデルに及ぼす影響 (モルモット、ラット)<sup>31~34)</sup>

アレルギー性鼻炎モデル(能動感作モルモット)でオロパタジン塩酸塩は、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。また、抗原誘発 10 分後の即時型の鼻閉症状および抗原誘発 6 時間後の遅発型の鼻閉症状をともに有意に抑制した。また、抗原点鼻により即時型の鼻閉症状を誘発した後にオロパタジン塩酸塩を静脈内投与した誘発後投与実験では、遅発型鼻閉症状をオロパタジン塩酸塩は有意に抑制した。

抗原誘発前のオロパタジン塩酸塩投与



抗原誘発後のオロパタジン塩酸塩投与



※鼻腔内容積の変化はアコースティックライノメーターを用いて測定した。

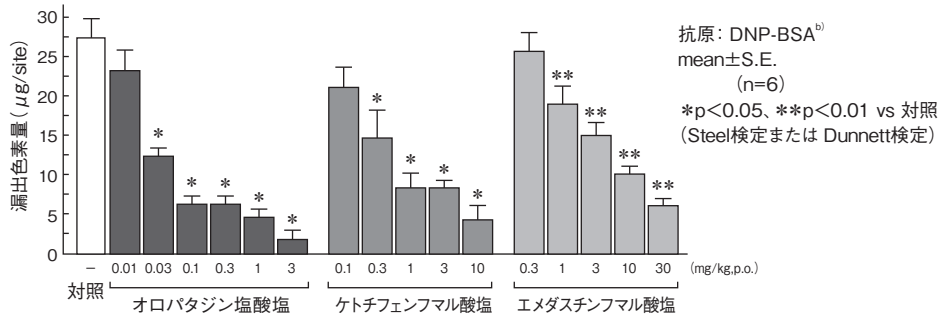
実験方法：モルモットに DNP-Ascaris(ジニトロフェニル化アスカリス)、水酸化アルミニウムゲルを腹腔内投与し、能動感作した。

前投与と試験ではオロパタジン塩酸塩 1mg/kg あるいは溶媒(対照)を抗原点鼻 1 時間前に経口投与し、また、抗原誘発後の投与はオロパタジン塩酸塩 1mg/kg を静脈内に投与した。

2) 受身皮膚アナフィラキシー(PCA)に及ぼす影響 (ラット) <sup>35)</sup>

実験的皮膚アレルギーモデル(抗 DNP-OA<sup>a)</sup> ラット抗血清、受動感作ラット)を用いて、ラット PCA 反応に及ぼすオロパタジン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、エメダスチンフマル酸塩の効果を検討した。

オロパタジン塩酸塩は 0.03mg/kg の低用量から PCA 反応を有意に抑制し、ID<sub>50</sub> 値は 0.04mg/kg であった。



a) DNP-OA : ジニトロフェニル化-卵白アルブミン

b) DNP-BSA : ジニトロフェニル化-ウシ血清アルブミン

実験方法：抗 DNP-OA ラット抗血清をラット背部皮内に注射し、受身感作した。DNP-BSA 抗原を投与する 1 時間前に被験薬は経口投与し、尾静脈内に投与した 1%エバンスブルー溶液の皮膚における漏出色素量を波長 620nm で比色定量することにより、ハプテン特異的な同種間 PCA に及ぼす効果を検討した。

### 3) 抗原誘発気道収縮反応に及ぼす影響 (モルモット) <sup>36, 37)</sup>

受動感作モルモットの抗原誘発気道収縮反応に対してオロパタジン塩酸塩は 0.01mg/kg から抑制作用を示し、その ID<sub>50</sub> 値は 0.06mg/kg であった。

また、能動感作モルモットにおいて、オロパタジン塩酸塩は抗原誘発 4 時間後の遅発型気道収縮反応と、気管支洗浄液中への炎症細胞浸潤を抑制した。

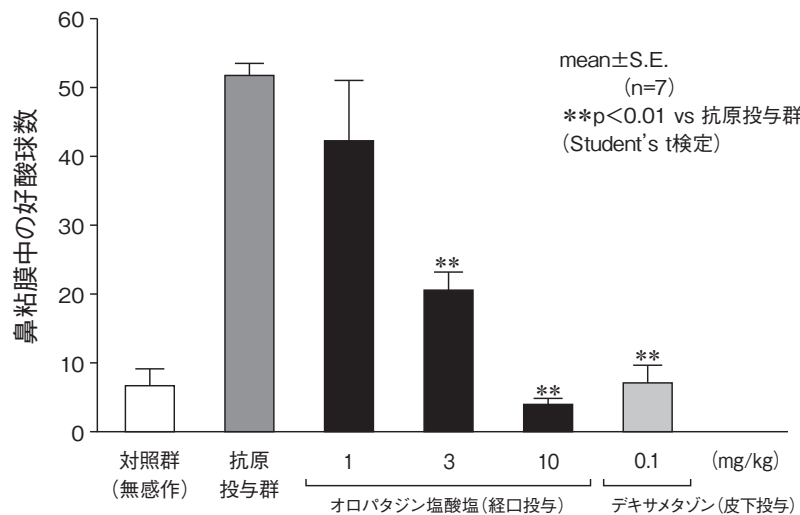
### 4) 血小板活性化因子(PAF)誘発気道過敏性に及ぼす影響 (モルモット) <sup>38)</sup>

PAF(600ng/kg)の持続注入後には、サブスタンス P 投与による気道収縮反応の亢進(気道過敏性)が観察されたが、オロパタジン塩酸塩(3,10mg/kg)の静脈内前投与によってその発現は抑制された。

### 5) 鼻粘膜局所への好酸球浸潤に及ぼす影響 (ラット) <sup>39)</sup>

実験的鼻アレルギーモデルラットを用いて抗原誘発による鼻粘膜局所への好酸球浸潤に対するオロパタジン塩酸塩の効果を検討した。

オロパタジン塩酸塩(3,10mg/kg)は鼻粘膜中に浸潤した好酸球数を有意に低下させた。



実験方法 : Brown Norway ラットを用いた抗原誘発鼻炎モデルにおいて、鼻粘膜局所への好酸球浸潤を調べた。被験薬オロパタジン塩酸塩は、感作期間中と抗原刺激日に 1 日 1 回投与した。

### 3. 化学伝達物質の産生・遊離に及ぼす影響

#### 1) 抗原抗体反応によるヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro* [ラット腹腔浸出細胞]) <sup>40)</sup>

能動感作あるいは受動感作したラットの肥満細胞を含む腹腔浸出細胞(PEC)をオロパタジン塩酸塩で前処置し、抗原刺激によるヒスタミン遊離を検討した。オロパタジン塩酸塩はいずれの PEC からのヒスタミン遊離も抑制した。

また、Calcium ionophore A-23187、Compound 48/80 誘発ヒスタミン遊離に対し、オロパタジン塩酸塩は濃度依存的なヒスタミン遊離抑制作用を示した。

	IC <sub>30</sub> (μmol/L)
能動感作ラット PEC*	72
受動感作ラット PEC*	110
A-23187 誘発	26
Compound 48/80 誘発	270

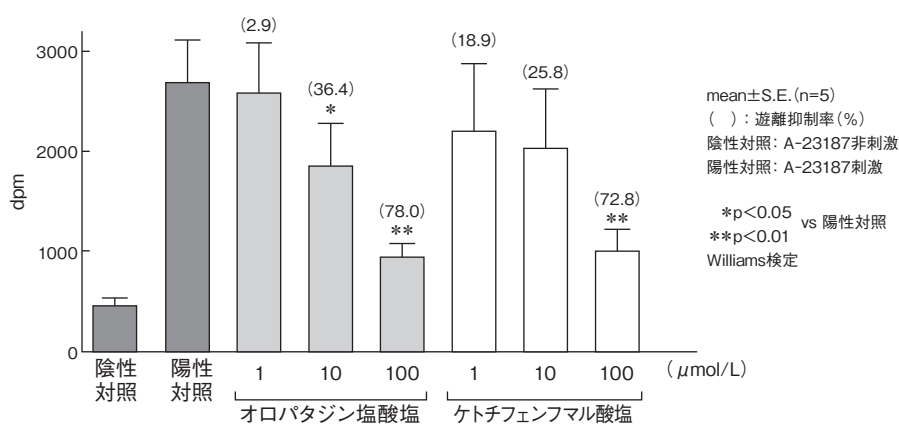
\*実験方法：卵白アルブミン(OA)で能動感作したラットから、肥満細胞を含む PEC を採取し、能動感作の PEC とした。また、非感作ラットから採取した PEC に抗 DNP-OA<sup>a)</sup> ラット抗血清を添加し、受動感作の PEC とした。被験薬で各々の PEC を前処置した後、抗原 OA または DNP-BSA<sup>b)</sup> で刺激し、ヒスタミン遊離量を蛍光法にて測定した。

a) DNP-OA：ジニトロフェニル化-卵白アルブミン

b) DNP-BSA：ジニトロフェニル化-ウシ血清アルブミン

## 2) アラキドン酸遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト好中球])<sup>41)</sup>

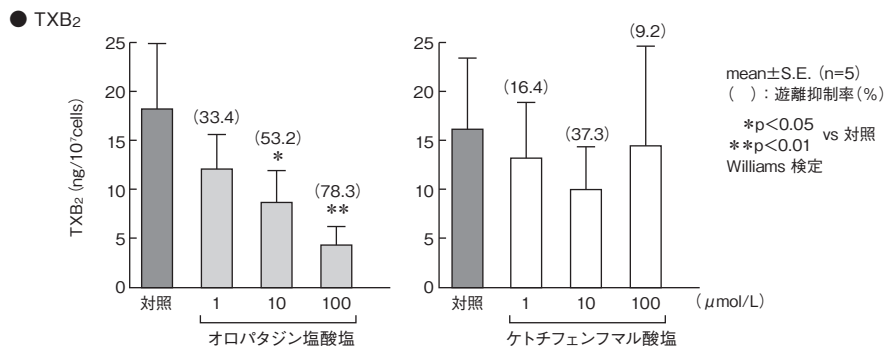
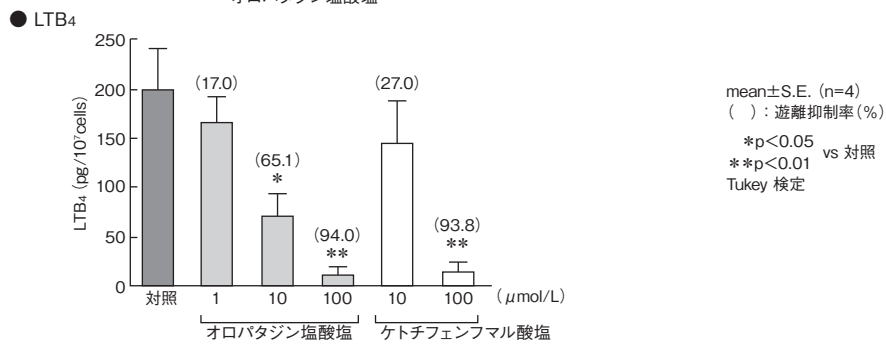
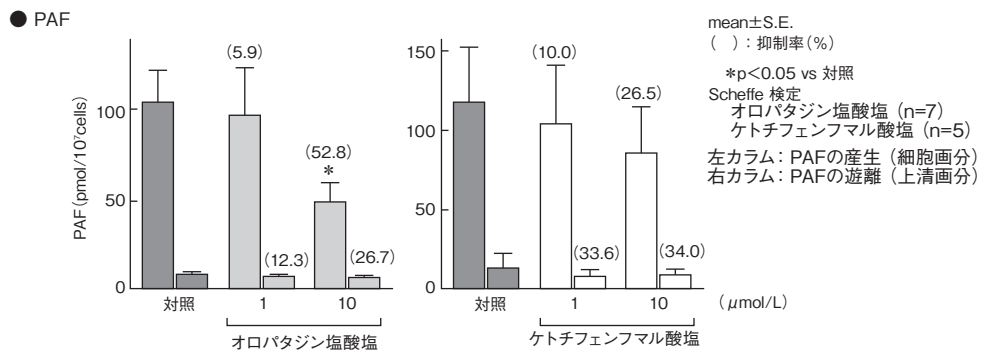
[<sup>3</sup>H] アラキドン酸を取り込ませたヒト好中球を、オロパタジン塩酸塩またはケトチフェンフマル酸塩で前処置し、カルシウムイオノフォア A-23187 の刺激により遊離した [<sup>3</sup>H] アラキドン酸遊離量を測定した結果、オロパタジン塩酸塩はアラキドン酸の切り出しを抑制することが示唆された。



## 3) 血小板活性化因子(PAF)の産生及び LTB<sub>4</sub>、TXB<sub>2</sub> 遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト好中球])<sup>41, 42)</sup>

ヒト好中球をオロパタジン塩酸塩またはケトチフェンフマル酸塩で前処置した後、カルシウムイオノフォア A-23187 で刺激し PAF 産生抑制作用、LTB<sub>4</sub>、TXB<sub>2</sub> 遊離抑制作用を検討した結果、オロパタジン塩酸塩ではいずれも用量依存的に抑制した。





#### 4) ペプチドロイコトリエン遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト好酸球])<sup>43)</sup>

ヒト好酸球をオロパタジン塩酸塩またはケトチフェンマル酸塩で前処置した後、A-23187で刺激しペプチドロイコトリエン遊離抑制濃度を検討した結果、オロパタジン塩酸塩のIC<sub>50</sub>は4.5μmol/Lであった。

	オロパタジン塩酸塩	ケトチフェンマル酸塩
IC <sub>50</sub> (μmol/L)	4.5	39.4

実験方法：前処置にはオロパタジン塩酸塩またはケトチフェンマル酸塩を0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100μmol/Lの各用量で用いた。

#### 5) ペプチドロイコトリエン及びロイコトリエン B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)遊離抑制作用 (*in vitro* [ラット腹腔浸出細胞])<sup>40)</sup>

非感作ラットから採取した腹腔浸出細胞(PEC)をオロパタジン塩酸塩で前処置し、A-23187で刺激によるペプチドロイコトリエン及びLTB<sub>4</sub>遊離に対する作用を検討した結果、オロパタジン塩酸塩はこれらの遊離を抑制した。

	IC <sub>30</sub> (μmol/L)
ペプチドロイコトリエン	100
LTB <sub>4</sub>	97

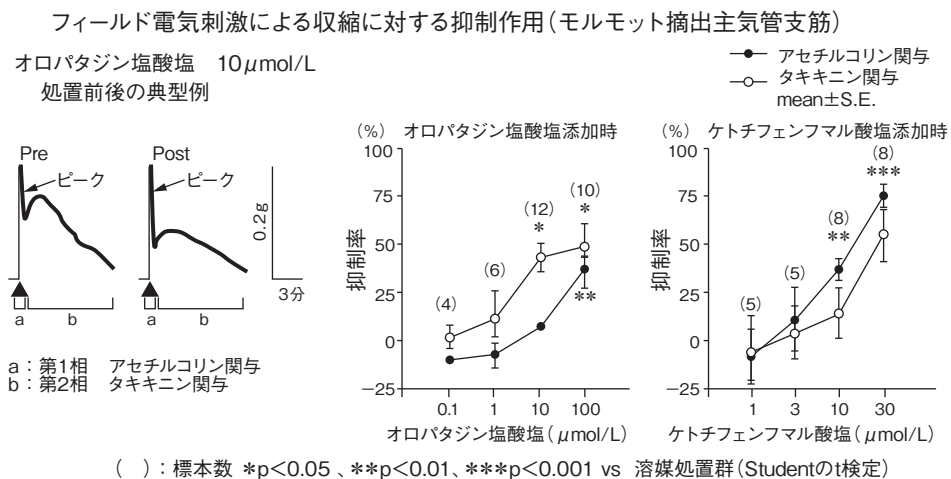
#### 4. タキキニン遊離抑制作用

##### 1) タキキニン関与の気管支筋収縮反応に及ぼす影響 (in vitro [モルモット摘出主気管支筋標本])<sup>44, 45)</sup>

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。

モルモット摘出主気管支筋標本を電気刺激したときに生じる2相性の収縮反応には、第1相がアセチルコリン、第2相がタキキニンが主に関与している。オロパタジン塩酸塩(1あるいは10μmol/L)は、第1相には影響せず、第2相の収縮反応のみ抑制した(IC<sub>30</sub>値:5.0μmol/L)。オロパタジン塩酸塩は外来性に投与したタキキニン由来の収縮反応に影響しないことから、タキキニン遊離抑制作用が示唆された。

その作用はカリウムチャネル(SKcaチャネル: small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>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。



##### (3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

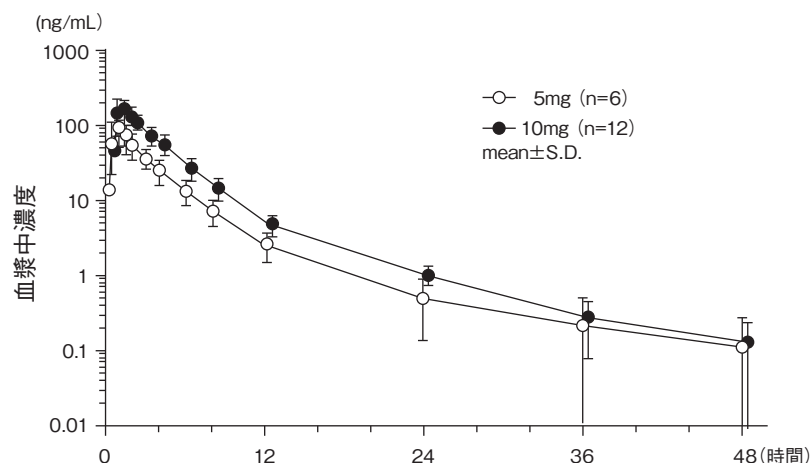
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

<健康成人>

● 単回投与〔普通錠〕

健康成人男性にオロパタジン塩酸塩 5mg 及び 10mg を絶食下单回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった<sup>16)</sup>。

健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5mg (n=6)	1.00 ± 0.32	107.66 ± 22.01	326 ± 63 <sup>a)</sup>	8.75 ± 4.63 <sup>a)</sup>
10mg (n=12)	0.92 ± 0.47	191.78 ± 42.99	638 ± 136 <sup>b)</sup>	7.13 ± 2.21 <sup>b)</sup>

a) n=4、b) n=10、mean±S.D.

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

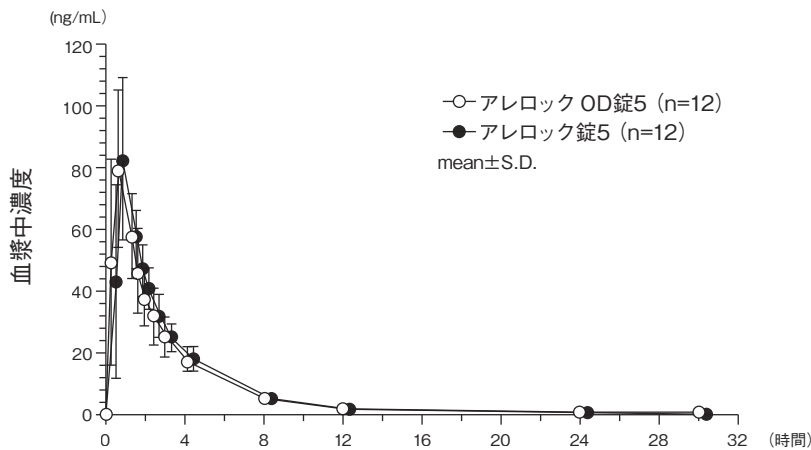
通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：顆粒剤として1g）を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

●単回投与〔OD錠(生物学的同等性)〕

健康成人男性にアレロック OD錠5(口腔内崩壊錠)及びアレロック錠5(普通錠)を絶食下にて水とともに単回経口投与したときの血漿中濃度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<sup>1)</sup>。

アレロック OD錠5 及びアレロック錠5 を水とともに単回経口投与したときの血漿中濃度推移



アレロック OD錠5 及びアレロック錠5 を水とともに単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng · h/mL)
アレロック OD錠5 (n=12)	$0.750 \pm 0.352$	$89.35 \pm 17.37$	$230 \pm 33$
アレロック錠5 (n=12)	$0.750 \pm 0.207$	$90.60 \pm 17.58$	$229 \pm 27$

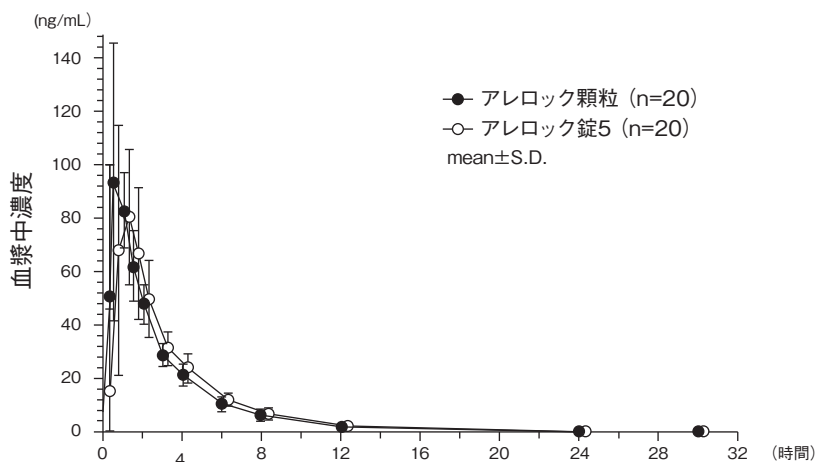
mean±S.D.

なお、アレロック OD錠5(口腔内崩壊錠)を絶食下にて水なしで単回経口投与した場合もアレロック錠5(普通錠)との生物学的同等性が確認された。

●単回投与〔顆粒剤(生物学的同等性)〕<sup>46)</sup>

健康成人男性にアレロック顆粒1g(オロパタジン塩酸塩として5mg)又はアレロック錠5(普通錠)を絶食下にて水とともに単回経口投与したときの血漿中濃度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。

アレロック顆粒及びアレロック錠5を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



アレロック顆粒及びアレロック錠5を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0\sim t}$ (ng · h/mL)
アレロック顆粒 (n=20)	0.76 ± 0.36	111.4 ± 34.1	272 ± 43
アレロック錠5 (n=20)	0.91 ± 0.45	99.18 ± 27.97	269 ± 47

mean±S.D.

### ●反復投与〔普通錠〕

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、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<sup>16)</sup>。

健康成人男性に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与時期	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0\sim 12}$ (ng · h/mL)	$AUC_{0\sim \infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与後	1.44 ± 0.50	131.10 ± 19.36	426 ± 68	455 ± 61 <sup>a)</sup>	10.50 ± 1.38 <sup>a)</sup>
最終投与後	1.56 ± 0.50	146.82 ± 44.37	479 ± 81	—	11.47 ± 2.95

— : 算出不可、 a) : n=4、 mean±S.D.

### 【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

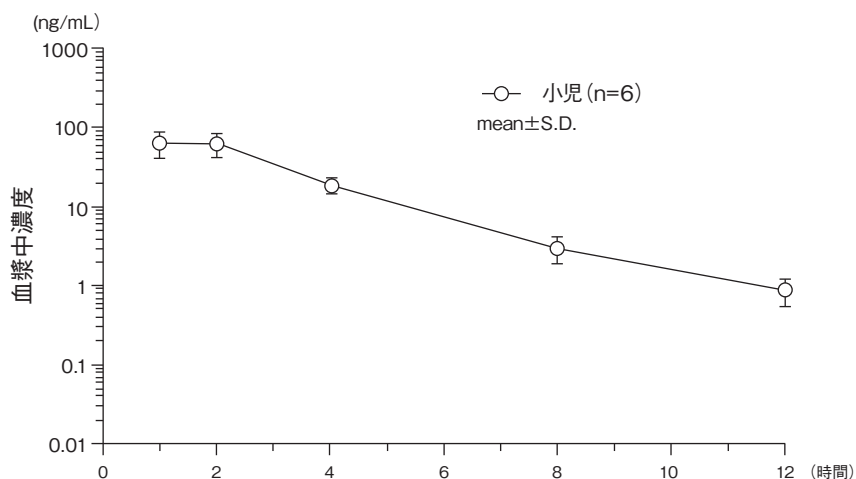
通常、成人には 1回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：顆粒剤として 1g）を朝及び就寝前の 1日 2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

<小児>

●小児単回投与（10～16歳）〔普通錠〕

小児アレルギー患者(10～16歳、40～57kg)にオロパジン塩酸塩錠 5mg を単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった<sup>47)</sup>。

小児アレルギー患者に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



小児アレルギー患者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

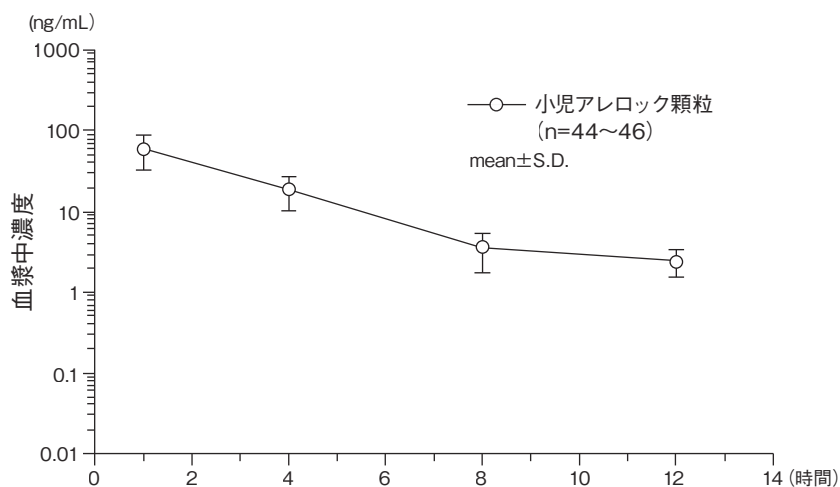
投与量	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0\sim12}$ (ng · h/mL)
5mg	1.33 ± 0.52	81.57 ± 9.91	228 ± 20

mean±S.D.

●小児反復投与（2～6歳）〔顆粒剤〕

小児アレルギー患者（2～6歳、91例）にアレロック顆粒 0.5g（オロパジン塩酸塩として 2.5mg）を1日2回14日間反復経口投与した。定常状態で各患児から1～2時点を採血したときの血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>48)</sup>。

小児アレルギー患者に反復経口投与したときの血漿中濃度推移

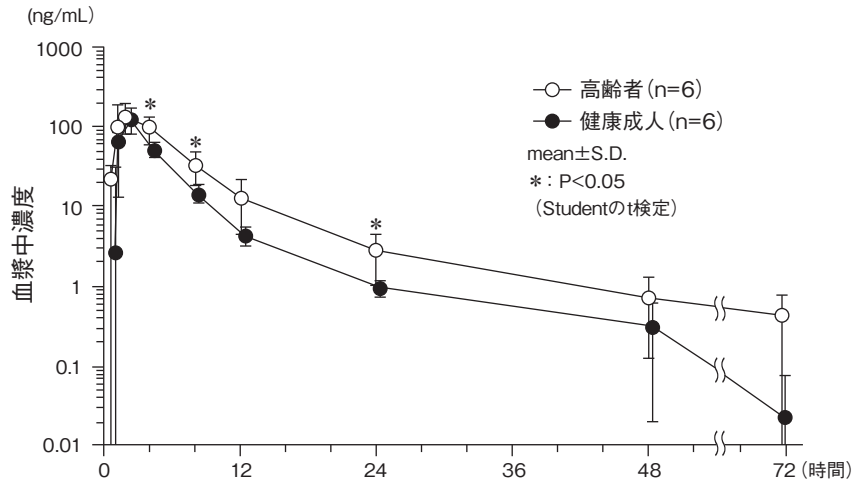


<高齢者>

●高齢者単回投与〔普通錠〕

高齢者（70歳以上）及び健康成人にオロパタジン塩酸塩錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移は以下のとおりであった。高齢者の血漿中濃度は健康成人に比べ高く推移し、 $C_{max}$  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 時間と同様であった<sup>25)</sup>。〔添付文書 9.8 参照〕

高齢者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



高齢者及び健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
高齢者	1.83 ± 1.17	159.34 ± 27.14*	875 ± 189*	10.7 ± 3.5
健康成人	1.83 ± 0.41	118.68 ± 13.92	499 ± 64 <sup>a)</sup>	10.2 ± 2.4 <sup>a)</sup>

\* :  $p < 0.01$  vs 健康成人 (Student の t 検定)、 a) :  $n=5$ 、 mean±S.D.

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒の場合：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。

（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

【高齢者】：

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。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。（「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照）

●高齢者反復投与〔普通錠〕

高齢男子(70歳以上)6名にオロパタジン塩酸塩 10mg を第 1 日目に 1 回、第 2 日目から第 5 日目で 1 日 2 回さらに第 6 日目に 1 回の計 10 回反復経口投与した場合の薬物動態パラメータは下記のとおりである。最終回投与後の  $C_{max}$  は初回投与後の  $C_{max}$  に比べ有意に高く、健康成人に比べ約 1.4 倍であった。血漿中濃度はおおむね反復開始 3 日目で定常状態に達した<sup>25)</sup>。

高齢者に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与時期	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
初回投与後	1.67 ± 0.52	164.89 ± 22.30	785 ± 168	—
最終回投与後	1.75 ± 0.61	201.56 ± 44.99*	898 ± 231	11.05 ± 3.11

\* :  $p < 0.05$  vs 初回投与時 (対応のある t 検定)、— : 計算不能、mean±S.D.

※ (一部申請時資料参考)

【本剤の承認された用法及び用量 (成人)】:

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg (顆粒の場合: 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。

(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

【高齢者】:

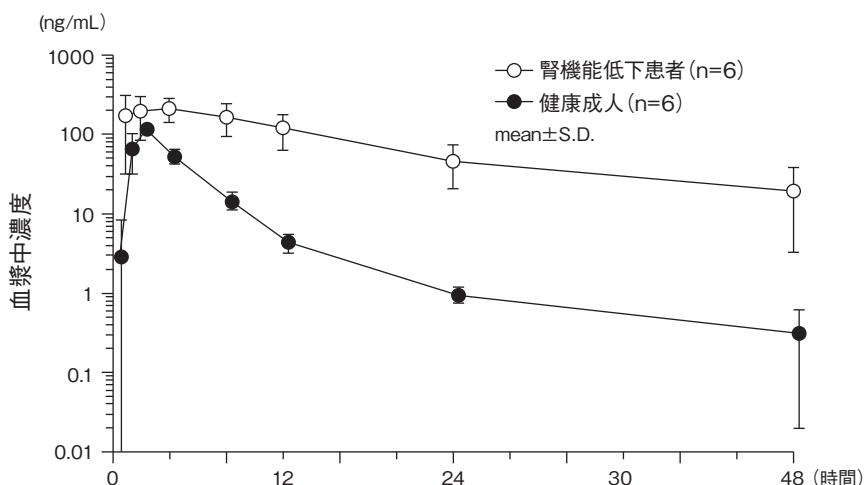
低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。(「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照)

<腎機能低下>

●腎機能低下患者 (血液透析導入前)<sup>26, 49)</sup> [普通錠]

クレアチンクリアランスが2.3~34.4mL/minの腎機能低下患者及び健康成人 (各6例) にオロパタジン塩酸塩錠10mgを朝食後単回経口投与したとき、健康成人と比較して、腎機能低下患者の $C_{max}$ は2.3倍、AUCは約8倍であった。[9.2.1 参照]

腎機能低下患者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移





腎機能低下患者及び健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血液透析 導入前患者	2.8 ± 2.8	276.69 ± 45.09	4,162 ± 1,691	13.43 ± 3.42
健康成人	1.83 ± 0.41	118.68 ± 13.92	499 ± 64 <sup>a)</sup>	10.2 ± 2.4 <sup>a)</sup>

a) : n=5、 mean±S.D.

※ (一部申請時資料参考)

【本剤の承認されている用法及び用量 (成人)】:

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg (顆粒の場合: 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。

(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

【腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)】:

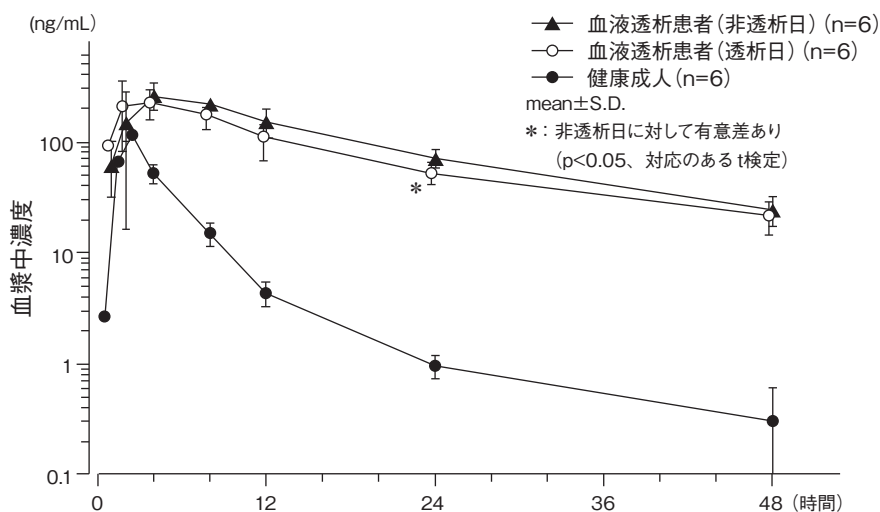
高い血中濃度が持続するおそれがある。(「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)

●血液透析患者<sup>26, 49)</sup> [普通錠]

血液透析患者6名にオロパタジン塩酸塩10mgを朝食後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る。

血液透析患者を対象とした経口投与試験は透析日と非透析日の2回行った。透析日試験の場合には投与直後から投与後4時間まで透析を行った。透析日の投与後24時間値の血漿中濃度は非透析日に比べ有意に( $p < 0.05$ )低かったが、その他の時点ではおおむね同値であった。透析日では投与後1~4時間に、非透析日では2~8時間に $C_{max}$ を示し、以後一相性に消失した。透析日及び非透析日の $AUC_{0-\infty}$ は透析日の方が0.87倍と有意に( $p < 0.05$ )小さかった。

血液透析患者及び健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



血液透析患者及び健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血液透析患者 非透析日	4.3 ± 2.0	295.56 ± 73.89	5,293 ± 846	14.48 ± 2.89
血液透析患者 透析日	2.8 ± 1.3	292.52 ± 65.93	4,608 ± 986*	17.88 ± 4.37
健康成人	1.83 ± 0.41	118.68 ± 13.92	499 ± 64 <sup>a)</sup>	10.2 ± 2.4 <sup>a)</sup>

\* :  $p < 0.05$  vs 非透析日 (対応のある t 検定)、 a) :  $n=5$ 、  $mean \pm S.D.$

※ (一部申請時資料参考)

【本剤の承認されている用法及び用量 (成人)】:

通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg (顆粒の場合: 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。

(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

【腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)】:

高い血中濃度が持続するおそれがある。(「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)

(4) 中毒域:

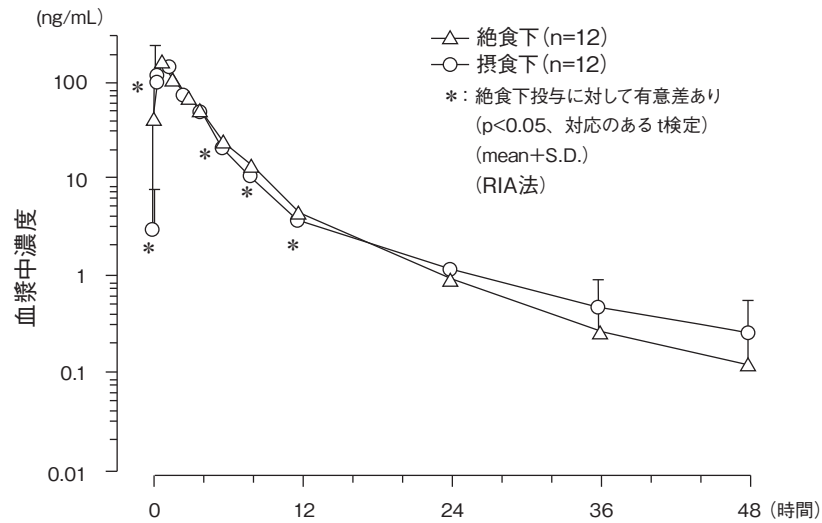
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響:

● 食事の影響<sup>16)</sup> [普通錠]

健康成人男子 12 名にオロパタジン塩酸塩 10mg を絶食下及び摂食下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る。摂食下投与では絶食下投与に比べ  $t_{max}$  の遅延(0.33 時間)、 $AUC_{0-\infty}$  の低下(約 16%)が認められた。摂食により吸収の遅延及び吸収量の低下が示唆されたが、その影響は小さかった。

健康成人に単回経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移（絶食下及び摂食下）



健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（絶食下及び摂食下）

食事の有無	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下投与	0.92 ± 0.47	191.78 ± 42.99	638 ± 136 <sup>a)</sup>	7.13 ± 2.21 <sup>a)</sup>
摂食下投与	1.25 ± 0.45*	170.80 ± 45.31	534 ± 104*	9.68 ± 4.45

\* : p < 0.05vs 絶食下投与 (対応のある t 検定)、 a) : n=10、 mean±S.D.

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】:

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：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。  
（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因<sup>50)</sup> :

小児患者及び健康成人での臨床試験で得られた血漿中本剤濃度を用いて母集団薬物動態解析（PPK解析）を実施した。その結果、体重あたりの見かけのクリアランスは、低年齢もしくは低体重の小児患者で大きくなることが示された。

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

モデルによらない解析により算出した

(2) 吸収速度定数〔普通錠〕:

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数<sup>16)</sup>〔普通錠〕：

健康成人男子(摂食下)12名にオロパタジン塩酸塩 10mg を単回経口投与したときの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、 $9.68 \pm 4.45$ hr (平均値±標準偏差) であった。なお、消失速度定数 (kel) は  $0.0716$ hr<sup>-1</sup> (平均値) であった。

(5) クリアランス<sup>16)</sup>〔普通錠〕：

健康成人男子(摂食下)12名にオロパタジン塩酸塩 10mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) は、 $19.33 \pm 3.57$ L/hr (平均値±標準偏差) であった。

(6) 分布容積<sup>25)</sup>〔普通錠〕：

健康成人男子(摂食下)5名にオロパタジン塩酸塩 10mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積 (Vd<sub>B</sub>/F) は、 $305 \pm 109$ L (平均値±標準偏差) であった。

(7) 血漿蛋白結合率：

<参考〔普通錠〕><sup>25)</sup>

健康成人男子(摂食下)6名にオロパタジン塩酸塩 10mg を単回経口投与後 2 時間及び 12 時間における血漿蛋白非結合率は、2 時間後 32.1%、12 時間後 34.4%であった。

<参考(放射能濃度での検討)><sup>51)</sup>

ヒト血清を用い限外濾過法(*in vitro*)における<sup>3</sup>H-オロパタジン塩酸塩の 0.1、10、1,000ng eq./mL の濃度における、血清蛋白結合率は 54.7%、55.2%、54.7%とおおむね一定であった。

【本剤の承認された用法及び用量(成人)】：

通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg (顆粒の場合：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。

(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

### 3. 吸収

<参考：ラット><sup>52, 53)</sup>

吸収：雄性ラットにオロパタジン塩酸塩 1mg/kg を経口投与ならびに静脈内投与し、オロパタジン塩酸塩の経口投与での生物学的利用率を求めたところ 60.8%であった。

吸収部位：主な吸収部位は十二指腸-空回腸中部と考えられた。雄性ラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩 1mg/kg を胃、小腸及び大腸の各結紮ループあるいは直腸内に投与し、2 時間後に測定した残存放射エネルギー及び組織内放射エネルギーから門脈血中への吸収率は、十二指腸 77.0±10.9%、空回腸中部 60.9±9.5%、空回腸上部 59.6±10.9%、空回腸下部 39.7±12.1%、直腸 22.9±6.3%、大腸 18.6±4.2%、胃 5.2±0.7%の順であった。また、ラット胆汁中に排泄された放射能は一部再吸収され、腸肝循環が認められた(放射能濃度での検討)。

## 4.分布

### (1) 血液-脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>53)</sup>

絶食下の雄性ラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩 1mg/kg 経口投与後の組織内放射能濃度を測定した。脳内放射能濃度は測定した組織の中で最も低く、その C<sub>max</sub> は血漿中放射能の C<sub>max</sub> の約 1/25 であった。<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩は血液-脳関門を比較的通過しにくいことが示唆された。

### (2) 血液-胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>54)</sup>

妊娠 12 日目及び 19 日目ラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩 1mg/kg を経口投与後、0.5 時間、4 時間及び 24 時間に各組織内放射能濃度を測定した。妊娠 12 日目において、投与後 0.5 時間では母体の血漿中放射能濃度に対する胎児内放射能濃度比は 0.18 と胎児移行性は低かった。母体では腎臓及び肝臓に血漿中より高い放射能が認められた。妊娠 19 日目において、胎児血漿及び各組織には母体の血漿中放射能濃度の 0.07～0.38 倍の放射能が検出されたが、胎児の組織内放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度とほぼ平行に減少した。胎児の脳内放射能濃度は母体の脳内放射能濃度より高かった。

### (3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>54)</sup>

授乳期のラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩 1mg/kg を経口投与後の乳汁中放射能濃度及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能は血漿中放射能より遅れて最高値を示し、その AUC<sub>0-∞</sub> は血漿中放射能の AUC<sub>0-∞</sub> の約 1.5 倍であった。また、乳児の血漿中放射能濃度は投与後 24 時間に最高値を示した。

授乳期のラットに非標識オロパタジン塩酸塩 1mg/kg を経口投与後の乳汁中及び血漿中濃度を RIA 法により測定した。乳汁中未変化体濃度は、投与後 0.25～24 時間まで血漿中未変化体濃度の 0.36～1.97 倍を示した。乳汁中及び血漿中未変化体の AUC<sub>0-24</sub> は、乳汁中及び血漿中放射能の AUC<sub>0-24</sub> に対して、それぞれ 66.3%及び 74.5%であったことから、オロパタジン塩酸塩は未変化体として比較的高い乳汁移行性を示すと考えられた。

### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞<sup>53)</sup>

絶食下の雄性ラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩 1mg/kg 経口投与後の組織内放射能濃度を測定した。放射能は各組織へ速やかに分布し、ほとんどの組織において最初の測定時間である投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。投与後 0.5 時間において、組織内放射能濃度は、小腸で最も高く、血漿中放射能濃度 (272.1ng eq./mL) の 22.2 倍であった。ついで胃、肝臓、腎臓、膀胱及び大腸の順に高く、血漿中放射能濃度の 1.2～8.4 倍を示した。ハーダー腺、副腎、血液、腸間膜リンパ節、膵臓、下垂体及び心臓では血漿中

放射能濃度と概ね同程度の濃度であった。投与後 24 時間までに肝臓、腎周囲の脂肪、脳及び皮膚は、投与後 0.5 時間に示した最高値の 2.2~4.9%に減少した。その他の組織は投与後 0.5 時間に示した最高値の 2.0%以下に減少した。

[雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -オロパタジン塩酸塩 1mg/kg経口投与後の組織内放射能濃度]

組織	放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
	0.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	272.1±56.0	73.7±13.3	26.5±7.4	5.1±0.8	1.5±0.5	N.D.
血液	235.2±50.1	55.7±13.0	18.1±5.5	3.5±0.5	1.3±0.3	N.D.
下垂体	222.0±56.7	42.7±16.7	N.D.	N.D.	6.6±13.2	N.D.
脳	10.7±3.5	3.2±0.6	2.1±0.7	0.3±0.7	N.D.	N.D.
眼球	33.2±9.8	9.4±2.7	3.1±1.3	N.D.	N.D.	N.D.
ハーパー腺	265.4±68.8	44.0±12.4	12.1±5.0	2.5±0.5	0.6±1.2	N.D.
顎下腺	201.6±47.7	35.8±12.6	8.8±3.2	1.6±0.4	0.4±0.5	N.D.
顎下リンパ節	170.4±37.6	28.8±10.3	7.8±2.7	0.6±1.2	N.D.	N.D.
甲状腺	169.0±42.7	44.5±11.3	8.0±9.3	N.D.	N.D.	N.D.
気管	194.3±135.2	28.7±6.4	9.0±5.6	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	179.2±47.2	29.8±8.5	7.2±3.1	1.5±0.3	0.6±0.6	N.D.
鼻粘膜	120.1±30.0	25.3±5.6	6.4±4.8	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	215.9±45.7	40.2±9.8	10.6±3.8	1.8±0.6	N.D.	N.D.
肺	250.1±41.9	48.8±12.2	13.7±4.8	2.7±0.3	1.3±0.4	N.D.
肝臓	1,934.0±418.0	618.2±162.9	299.0±26.2	94.5±10.2	57.7±8.0	12.0±3.1
腎臓	1,707.8±342.2	371.5±113.2	143.9±56.2	32.7±3.0	20.3±4.9	4.5±0.9
副腎	250.9±53.8	39.1±14.3	13.5±9.5	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	185.3±43.2	28.6±11.6	7.9±3.9	N.D.	1.1± 2.2	N.D.
膵臓	225.1±47.8	40.1±17.4	17.5±13.2	N.D.	N.D.	N.D.
筋肉	160.0±35.6	29.8±10.2	6.6±3.4	0.3±0.6	N.D.	N.D.
腎周囲脂肪	44.4±5.9	16.2±15.1	4.8±4.5	2.1±1.1	2.2±0.7	0.2±0.4
精巣	48.5±9.9	23.5±5.0	7.6±2.2	N.D.	N.D.	N.D.
精囊	174.1±85.8	34.6±9.5	14.2±2.8	1.4±1.1	0.3±0.6	N.D.
骨髄	182.2±39.6	32.0±12.9	10.1±8.0	N.D.	N.D.	0.5±0.9
皮膚	154.6±38.2	28.8±7.4	8.8±2.9	3.4±2.1	1.5±0.2	N.D.
前立腺	187.7±89.3	32.3±9.2	11.3±3.2	2.0±3.4	N.D.	N.D.
腸間膜リンパ節	231.0±33.8	68.2±26.4	37.2±28.4	1.0±1.2	N.D.	N.D.
膀胱	1,462.5±1,137.0	1,099.6±2,074.8	159.6±153.9	2.7±3.3	0.7±1.5	N.D.
胃	2,288.9±2,276.2	196.6±53.0	23.4±26.3	5.5±10.9	3.8±7.6	N.D.
小腸	6,050.9±1,701.4	3,837.9±2,122.6	306.1±325.6	28.2±22.3	8.4±7.8	0.7±1.4
大腸	333.8±57.2	1,569.3±437.2	5,181.7±2,165.1	88.9±42.5	39.7±28.4	N.D.

n=4、N.D. : 検出限界未満、mean±S.D.

## 5.代謝

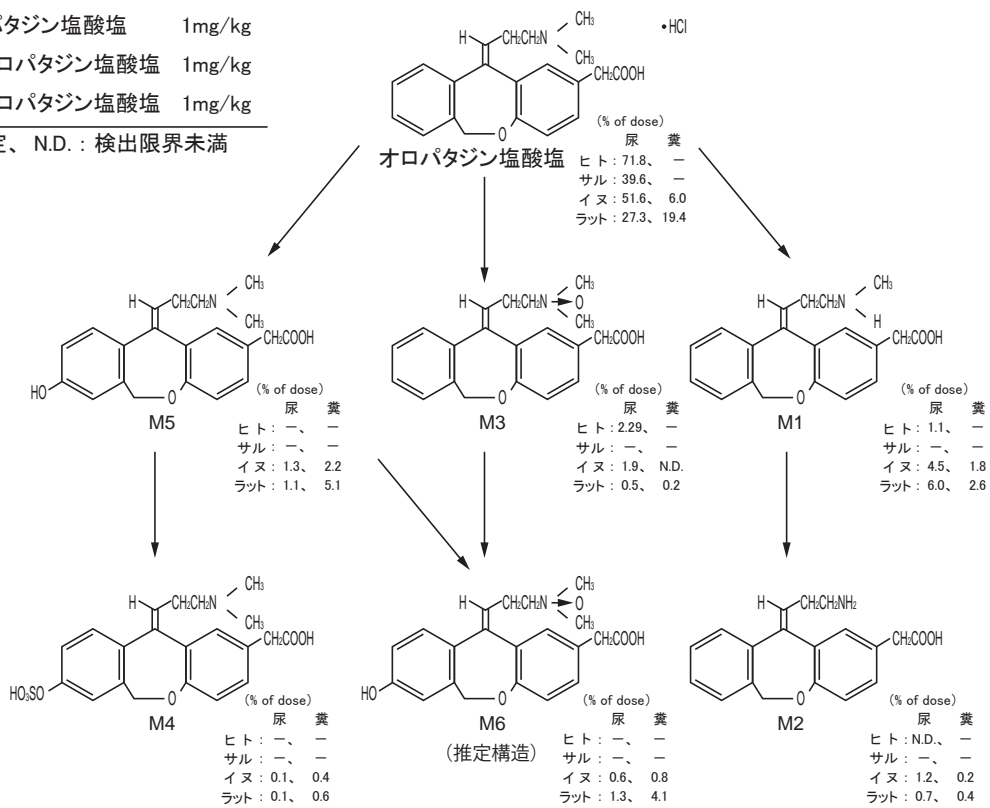
### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>16, 52, 55, 56)</sup> :

代謝部位：肝臓と推定される

代謝経路：ヒト、サルにオロパタジン塩酸塩、イヌ、ラットに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩を経口投与時の主な推定代謝反応は①側鎖のN-脱メチル化、②ジベンズオキセピン環の水酸化、③その硫酸抱合化、④側鎖のNの酸化と推定された。

経口投与	投与量
ヒト：オロパタジン塩酸塩	10mg
サル：オロパタジン塩酸塩	1mg/kg
イヌ： <sup>14</sup> C オロパタジン塩酸塩	1mg/kg
ラット： <sup>14</sup> C オロパタジン塩酸塩	1mg/kg

—：未測定、N.D.：検出限界未満



ラット、イヌに<sup>14</sup>C-オロパタジン塩酸塩経口投与時の血漿中、尿中及び糞中放射能の主な存在形態は未変化体であった。代謝物としては上記代謝経路①によるN-モノ脱メチル体(M1)、②による水酸化体(M5)及び④による側鎖のNの酸化体(M3)などが主に認められた。

ラット肝臓、腎臓、肺、小腸及び脳ホモジネートの9,000×g上清及び血漿を用いた *in vitro* 実験において、肝臓ホモジネートの上清においてのみオロパタジン塩酸塩の代謝が認められた。主代謝物はM1及びM5であった。

雌性ラットにオロパタジン塩酸塩0.1、1及び25mg/kg1日1回7日間反復経口投与後、いずれの投与量においても、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系には影響を与えなかった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種<sup>57)</sup> :

代謝物 M1 の生成に関する主なチトクローム P-450 分子種は CYP3A4 であることが推定された。オロパタジン塩酸塩から N-モノ脱メチル体(M1)の生成に関与するチトクローム P-450 の推定を選択的阻害剤により阻害効果をみる試験及びヒト P-450 発現系マイクロソームを用いる試験により検討した。CYP3A4 の選択的阻害剤であるトロレアンドマイシン及びケトコナゾールにより M1 の生成は強く阻害された。

なお、代謝物(M1)の生成はごく微量であることから、臨床使用上では CYP3A4 の阻害薬との併用による薬物相互作用発現の懸念は低いと考えられる。

<参考>ヒト肝マイクロソームにおける薬物代謝反応への影響

ヒト肝マイクロソームを用いて薬物代謝酵素チトクローム P-450 1A2、2C8-9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 のそれぞれの代表的な基質であるフェナセチン、トルブタミド、S-メフェニトイン、プフラロール、クロルゾキサゾン、テストステロンの代謝に及ぼすオロパタジン塩酸塩の影響を検討した。それぞれの選択的阻害剤として、フラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン、ジエチルジチオカルバメート及びケトコナゾールを用いて阻害効果をオロパタジン塩酸塩と比較した結果、これらのチトクローム分子種が関与する薬物代謝反応にオロパタジン塩酸塩は影響を及ぼさなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

<参考><sup>16)</sup>

ヒトに経口投与すると投与量の 58.7~73.4%が未変化体として尿中に排泄されることから、吸収は良好でかつ代謝を受けにくい薬剤であることが示唆されている。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>16)</sup> :

健康成人男子にオロパタジン塩酸塩(普通錠)を経口投与すると血漿中代謝物として M1 及び M3 が検出される。

代謝物をラットに静脈内投与したときの PCA に対する作用において、オロパタジン塩酸塩、M1、M3 の ID<sub>50</sub> はそれぞれ 0.053mg/kg、0.026mg/kg、0.62mg/kg であり、M1 はオロパタジン塩酸塩の約 2 倍、M3 は約 1/10 の抑制作用が認められている。

また、代謝物をモルモットに静脈内投与したときのヒスタミン誘発気道収縮反応に対する作用においては、オロパタジン塩酸塩、M1、M3 の ID<sub>50</sub> はそれぞれ 0.013mg/kg、0.013mg/kg、0.17mg/kg であり、M1 はオロパタジン塩酸塩と同様の、M3 は 1/10 以下の抑制作用が認められている。

また健康成人男子にオロパタジン塩酸塩(普通錠)を 80mg 単回経口投与したときの未変化体の AUC に対する代謝物の AUC 比は、M1 では約 1%、M3 では約 7%と大部分が未変化体として存在し、代謝物は少ない。

以上の結果をもとに、ヒトでも未変化体と代謝物の薬理活性比が同一であると仮定し、AUC を活性比で補正し、代謝物が臨床効果に寄与する割合を計算した (オロパタジン塩酸塩の活性に対する代謝物の活性比×代謝物の AUC×100/(オロパタジン塩酸塩の活性比(1)×オロパタジン塩酸塩の AUC+代謝物の活性比×代謝物の AUC))。

PCA に対する活性比から計算した場合は 2.8%(M1 : 約 2.1%、M3 : 約 0.7%)、ヒスタミン誘発気道収縮反応に対する活性比から計算した場合は 1.8%(M1 : 約 1.1%、M3 :



約 0.7%)となり、オロパタジン塩酸塩を経口投与後の臨床効果に代謝物 M1 及び M3 の寄与する程度は低く、オロパタジン塩酸塩を経口投与後の臨床効果はほとんど未変化体で説明可能であることが推察された。

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

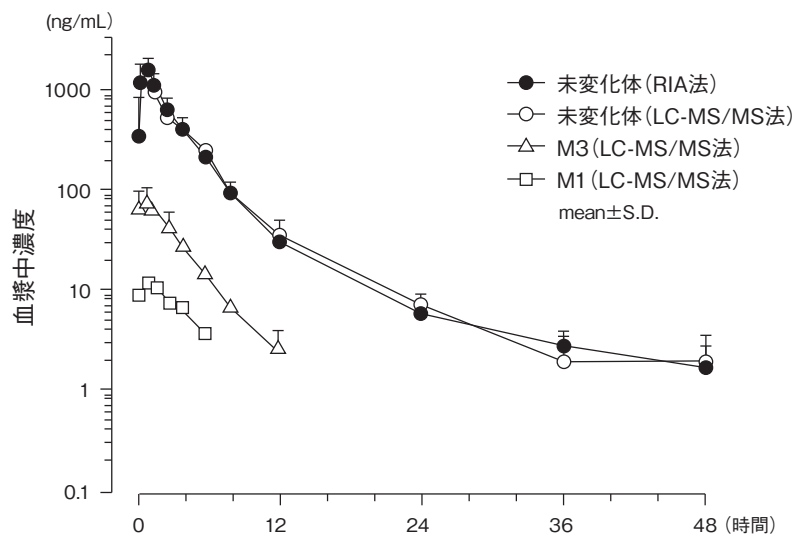
通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：顆粒剤として1g）を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
 （「V.2. 用法及び用量」の項参照）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>58)</sup>〔普通錠〕：

健康成人男子にオロパタジン塩酸塩 80mg 経口投与後の未変化体、M1、M2 及び M3 濃度を測定した。

M3 及び M1 濃度は未変化体濃度とおおむね平行に推移し、AUC 比でそれぞれ未変化体の約 7 及び 1%であった。M2 濃度は検出限界未満であった。

<血漿中薬物濃度の推移>



<薬物動態パラメータ>

代謝物	パラメータ	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-6}$ (ng · h/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng · h/mL)	AUC ratio
未変化体		1,522.85 ± 314.14	1.00 ± 0.45	3,816 ± 528	4,382 ± 637	—
M1		12.05 ± 3.34	1.50 ± 0.45	41 ± 9	—	0.011 ± 0.001
M3		85.38 ± 17.84	1.42 ± 0.20	—	289 ± 57	0.066 ± 0.006

mean±S.D.、n=6、—：算出不能あるいは算出せず

【本剤の承認された用法及び用量（成人）】：

通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒の場合：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。  
 （「V.2. 用法及び用量」の項参照）

## 6.排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>16, 59)</sup> :

主に尿中ならびに糞中

### (2) 排泄率 :

#### <健康成人男子><sup>16)</sup> [普通錠]

健康成人男子にオロパタジン塩酸塩 5、10、20、40、80mg を単回経口投与後 48 時間までの未変化体の平均尿中累積排泄率は投与量の 58.7~73.4%であった。M1 及び M3 の平均尿中排泄率は、それぞれ 0.17~1.67%及び 2.23~4.62%であった。M2 は検出されなかった。

投与量 (mg)	例数	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)		
		未変化体	M1	M3
5 <sup>a)</sup>	6	68.4 ± 15.2	0.82 ± 1.42	4.62 ± 2.93
10 <sup>a)</sup>	12	71.8 ± 5.1	1.10 ± 1.62	2.29 ± 1.35
10 <sup>b)</sup>	12	63.0 ± 10.4*	0.17 ± 0.23	2.23 ± 1.26
20 <sup>a)</sup>	6	73.4 ± 3.3	1.67 ± 0.89	2.39 ± 1.25
40 <sup>a)</sup>	6	62.2 ± 3.4	1.20 ± 0.61	3.52 ± 0.65
80 <sup>a)</sup>	6	58.7 ± 10.1	1.00 ± 0.13	3.44 ± 0.43

mean±S.D.、a) 絶食下投与、b) 摂食下投与

\* : p < 0.05 vs 絶食下投与 (対応のある t 検定)

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投与後の尿中排泄率と同程度であった。

#### 【本剤の承認された用法及び用量 (成人)】:

通常、成人には 1回オロパタジン塩酸塩として 5mg (顆粒の場合 : 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。

(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

#### <小児><sup>47)</sup> [普通錠]

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。

### (3) 排泄速度 :

該当資料なし

## 7.トランスポーターに関する情報<sup>60)</sup>

オロパタジンはP糖タンパク質の基質となる可能性が示唆されている。

## 8.透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度 血液透析患者」の項参照

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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

#### 〔解説〕

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分(有効成分、添加物)に過敏症の既往のある患者には投与を避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### <効能共通>

8.1 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に十分注意すること。

8.2 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。

#### 〔解説〕

8.1 承認時（成人）及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）で 9,620 例中 674 件（7.0％）に眠気の副作用が発現している。なお、使用成績調査・特別調査（長期使用調査）においては 6 歳以上 15 歳未満の小児 227 例に本剤が使用されており、8 件（3.5％）に眠気の副作用が認められた。小児での国内の臨床試験では、417 例中 22 件（5.3％）に眠気の副作用が認められた。

「VIII. 8. 副作用」の項を参照のこと。

8.2 本剤の効果が認められない場合は、長期にわたり漫然と投与せず、他の治療方法を考慮すること。

#### 8. 重要な基本的注意

##### <アレルギー性鼻炎>

8.3 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。

〔解説〕

8.3 鼻アレルギー診療ガイドラインには、季節性アレルギー性鼻炎に対する治療として、花粉飛散 1～2 週間前より遊離抑制薬または第 2 世代抗ヒスタミン薬で治療を開始し（季節前投与、予防投与、初期療法、早期治療などとよばれている）、季節終了時まで続けることが記載されている。治療の目安として考慮すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

〔解説〕

9.1.1 ステロイド療法を受けている患者では、ステロイドを減量することにより、症状のリバウンドや副作用症状があらわれることがあるため注意すること。

### (2) 腎機能障害患者：

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎機能低下患者（クレアチンクリアランス 30mL/min 未満）

高い血中濃度が持続するおそれがある。〔16.6.1 参照〕

〔解説〕

9.2.1 本剤は主に腎排泄によって血中から消失する薬剤である。従って、腎機能低下患者においては高い血中濃度が持続するおそれがあり、残腎機能、患者の状態等を考慮の上、低用量から投与を開始するなど慎重な投与をすること。

(ア) 健康成人を対象とした薬物動態試験で本剤を 5mg～80mg 単回投与した場合の投与後 48 時間目までの未変化体の平均尿中累積排泄率は投与量の 58.7%～73.4%（5mg の場合は 68.4%）であり、大部分が肝臓での代謝を受けず、未変化体のまま腎臓において排泄されることが示唆される<sup>16)</sup>。

(イ) 腎機能低下患者（ $C_{Cr}$ ：2.3～34.4mL/min）に本剤 10mg を単回投与した場合、健康成人と比較して最高血中濃度（ $C_{max}$ ）の上昇（2.3 倍）、血中濃度半減期（ $t_{1/2}$ ）の延長（1.3 倍）、血中濃度曲線下面積（AUC）の増加（8 倍）が認められている<sup>26)</sup>。

※：腎機能低下患者及び健康成人に本剤 10mg 単回経口投与後の血漿中濃度推移については、「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(ウ) 血液透析患者の透析日\*及び非透析日に本剤 10mg を単回投与した場合、血漿中濃度に大きな差は認められなかった。しかし、血液透析患者では健

康成人と比較して最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) の上昇 (2.5 倍)、血中濃度曲線下面積 (AUC) の増加 (約 10 倍) が認められている<sup>26)</sup>。

\*透析日：本剤投与直前から投与後 4 時間までの透析を実施

※：腎機能低下患者及び健康成人に本剤 10mg 単回経口投与後の血漿中濃度推移については、「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(エ)使用成績調査・特別調査 (長期使用調査) [アレロック錠 (普通錠)]7,874 例のうち、腎障害を有する患者については、「クレアチニン値 1.5mg/dL 以上の患者」4 例、「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。この 34 例において、6 例 9 件 (眠気 3 件、便秘、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球減少各 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。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

〔解説〕

肝機能異常を有する患者では、医薬品の副作用が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら慎重な投与をすること。

(ア)承認時 (成人) までの臨床試験においては、重篤な肝機能障害を有する患者への投与例はないが、本剤投与以前より肝機能検査値 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビン] に異常が認められ、投与後に肝機能検査値が悪化した症例が 15 例 (20 件) 報告された。そのうち AST (GOT)、ALT (GPT) が投与後 100U/L 以上に上昇した 4 症例は以下のとおりである。

症例	検査項目	投与前 (U/L)	投与後 (U/L)	追跡値 (検査日)
1	AST (GOT)	167	305	103 (中止 11 日後)
2	ALT (GPT)	94	111	不明
3	ALT (GPT)	93	214	69 (中止 25 日後)
4	ALT (GPT)	66	127	111 (中止 27 日後)

(イ)使用成績調査・特別調査 (長期使用調査) [アレロック錠 (普通錠)]7,874 例において、肝機能障害を有する患者については、184 例が収集された。肝機能障害のある患者の副作用発現率は 15.8% (29/184 例) で、肝機能障害のない患者の 7.9% (605/7,690 例) に比べて高い結果が得られている。肝機能障害を有する患者において発現した主な副作用は眠気 10 件のほか、肝機能検査値異常が 30 件 (AST(GOT)上昇及び  $\gamma$ -GTP 上昇各 7 件、ALT(GPT)上昇 6 件、LDH 上昇及び Al-P 上昇各 4 件、総ビリルビン上昇 2 件) で、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覚症状は認められなかった。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

【解説】

承認時（成人）までに実施した国内の臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施していない。

(ア)ラットにおける妊娠前及び妊娠初期の投与試験では、オロパタジン塩酸塩 400mg/kg 投与群で母動物の一般状態の悪化が原因と考えられる受胎率の低下傾向が認められている。胎児においては 400mg/kg 投与群でも影響は認められなかった<sup>61)</sup>。

(イ)ラットにおける胎児の器官形成期投与試験ではオロパタジン塩酸塩 600mg/kg 投与群において、対照群に比べ胎児体重の低下が認められている。また、内臓異常の頻度は 200mg/kg 以上投与した群で対照群と比較して上昇傾向がみられたものの、自然発生頻度の範囲内であった<sup>62)</sup>。ウサギにおける同様の試験ではオロパタジン塩酸塩 400mg/kg 投与群においても、胎児の発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった<sup>63)</sup>。

(ウ)ラットにおける周産期及び授乳期投与試験では、母動物においてオロパタジン塩酸塩 600mg/kg 投与群で哺育期間中に摂餌量の減少及び体重増加抑制傾向が認められているが、妊娠期間、出生率の異常は認められなかった。また、出生児では 4mg/kg 以上投与した群で体重増加抑制、60mg/kg 以上投与した群で 4 日生存率の低下が認められ、600mg/kg 投与群において、離乳率の低下、膣開口の遅れが認められた。しかし、他の発育・形成及び生殖能力に関する検査では異常は認められなかった。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

【解説】

授乳期のラットにオロパタジン塩酸塩 1mg/kg を経口投与後の乳汁中及び血漿中濃度を測定したところ、乳汁中未変化体濃度は、投与後 24 時間では血漿中未変化体濃度の 1.97 倍であり、乳汁中未変化体の AUC<sub>0-24</sub> は (844.6ng・h/mL) で血漿中未変化体の AUC<sub>0-24</sub> (817.2ng・h/mL) とほぼ等しく、比較的高い乳汁移行性を示した<sup>54)</sup>。また、同じくラットで乳汁移行との関連性は不明だが出生児の体重増加抑制が確認されている。

尚、病理組織学的検査より母動物の乳腺発育抑制が示唆されており、出生児体重増加抑制に関しては、哺乳期間中の乳腺の発育抑制が関与している可能性が考えられる。

(7) 小児等：

9.7 小児等

■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック OD 錠 2.5・5

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

■アレロック顆粒 0.5%

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

国内の臨床試験で幼児（2歳以上7歳未満）及び小児（7歳以上16歳以下）での使用経験が集積されている。しかし、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する使用経験は少なく、これらの児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

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。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。〔16.6.2、17.1.4 参照〕

〔解説〕

高齢者では腎機能等の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な投与をすること。

(ア) 高齢者（年齢70～77歳、Ccr：平均5.3L/h（88.3mL/min）における薬物動態を健康成人と比較したところ、オロパタジン塩酸塩10mg単回投与において、高齢者では最高血中濃度（ $C_{max}$ ）の上昇（1.3倍）、血中濃度曲線下面積（AUC）の増加（1.8倍）が認められている<sup>25)</sup>。

※：高齢者及び健康成人に本剤10mg単回投与後の血漿中濃度推移については、「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(イ) 承認時（成人）までの臨床試験〔アレロック錠（普通錠）〕で高齢者（65歳以上）への使用経験は191例で、副作用発現率は22.5%（43/191例）であり、65歳未満での発現率15.3%（238/1,555例）に比べ高い結果が得られている。高齢者で多く見られた副作用は「眠気（12.0%）」「消化器系障害（腹痛、腹部不快感、下痢等）（3.7%）」「倦怠感（3.7%）」「中枢・末梢神経系障害（ふらつき、頭痛等）（2.6%）」であり、65歳未満と発現傾向に違いは認められなかった。

※：高齢者（65歳以上）における臨床成績については、「V.3.(2) 臨床効果」「V.3.(5) 4 患者・病態別試験」の項参照

(ウ) 使用成績調査・特別調査（長期使用調査）〔アレロック錠（普通錠）〕7,874例のうち、高齢者（65歳以上）への使用経験1,568例における副作用発現率は8.2%（128/1,568例）であり、65歳未満での副作用発現率8.0%（506/6,306例）と同程度であった。



高齢者で多く見られた副作用は「眠気（4.6%）」「倦怠感（0.6%）」「口渇（0.4%）」で、65歳未満と発現傾向に違いは認められなかった。

## 7.相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由：

設定されていない

<参考>

薬物相互作用

本剤は薬物相互作用に関しては特に設定していない。

ヒト肝ミクロゾームを用いた試験

- 1) ヒト肝ミクロゾームを用いてオロパタジン塩酸塩による薬物代謝酵素の阻害試験を0～100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲において実施したところ、薬物代謝にかかわるチトクローム P-450 のいずれのサブタイプにおいても、オロパタジン塩酸塩による阻害作用は認められなかった。この結果より、オロパタジン塩酸塩は主に肝代謝により血中から消失する薬物の血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

試験は各サブタイプの代表的な基質を用い、対照薬として各サブタイプの選択的阻害薬を用いてオロパタジン塩酸塩との阻害効果を比較することで行った。

チトクローム P-450 サブタイプ	基質	対照薬		本剤
		選択的阻害薬	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )
CYP1A2	フェナセチン	フラフィリン	7.03	100 <
CYP2C8-9	トルブタミド	スルファフェナゾール	$\leq 0.5$	100 <
CYP2C19	S-メフェニトイン	トラニルシプロミン	22.0	100 <
CYP2D6	ブフラロール	キニジン	3.9	100 <
CYP2E1	クロルゾキサゾン	ジエチルジチオカルバメート	30.6	100 <
CYP3A4	テストステロン	ケトコナゾール	$\leq 0.1$	100 <

- 2) オロパタジン塩酸塩の代謝物の中で N-モノ脱メチル体 ( $M_1$ ) の生成には CYP3A4 が関与している。しかしながら、 $M_1$  の生成はごく微量なことから、チトクローム P-450 阻害作用を有する薬剤と併用しても、オロパタジン塩酸塩の血漿中濃度に大きな影響はないと考えられる。

尚、オロパタジン塩酸塩を健康成人に 20mg 単回投与した場合、48 時間までの  $M_1$  の血漿中濃度は定量限界 (2ng/mL) 以下であった。

また、本剤は主に腎排泄によって血中から消失する薬剤であり、このことから肝代謝に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

## 8.副作用

### 11.副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 $\gamma$ -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。

#### 〔解説〕

11.1.1 劇症肝炎については、2000年12月の承認後から2011年4月までに本剤との関連性が否定できない症例が2例（いずれも死亡例）集積されたことから、本項に追記した。また、肝機能障害発現症例では黄疸、倦怠感、発熱等の症状を伴う症例が報告されており、AST（GOT）、ALT（GPT）が1000U/L以上に上昇した症例や入院治療を要した症例もあったが、転帰が追跡できなかった症例を除き、本剤の中止及び加療によりいずれも軽快・回復している。

#### (2) その他の副作用：

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		紅斑等の発疹	浮腫（顔面・四肢等）、 そう痒、呼吸困難	
精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・ 頭重感、めまい	集中力低下、しびれ 感	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（ALT、 AST、LDH、 $\gamma$ -GTP、 Al-P、総ビリルビン上 昇）		
血液		白血球増多、好酸球 増多、リンパ球減少	白血球減少、血小板 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、頻尿、排尿 困難	
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) 発現頻度はアレロック錠における成人の使用成績調査及び特別調査、アレロック錠、OD錠及び顆粒における小児の特定使用成績調査を含む。

## 〔解説〕

### 《特記すべき副作用》

#### 『眠気』

眠気の発現は本剤のヒスタミン H1 受容体拮抗作用に基づくものと考えられる。

承認時（成人）までの臨床試験 [アレロック錠（普通錠）] 1,746 例において、眠気の副作用が 203 件（11.6%）、使用成績調査・特別調査（長期使用調査） [アレロック錠（普通錠）] の 7,874 例においては 471 件（6.0%）発現している。なお、使用成績調査・特別調査（長期使用調査）においては 6 歳以上 15 歳未満の小児 227 例に本剤が使用されており、眠気の副作用が 8 件（3.5%）発現しており、小児での国内の臨床試験 [アレロック錠（普通錠）及び顆粒] の 621 例においては、24 件（3.9%）発現した。

多くの症例で本剤投与開始直後に発現し、投与を中止することなく回復している。また、長期投与による症状の重症化などは認められなかった。

#### 『肝機能異常』

承認時（成人）までの臨床試験 [アレロック錠（普通錠）] の 1,746 例において、肝機能異常として ALT (GPT) 上昇 54 件（3.1%）、AST (GOT) 上昇 31 件（1.8%）が発現し、使用成績調査・特別調査（長期使用調査） [アレロック錠（普通錠）] の 7,874 例において、ALT (GPT) 上昇 14 件（0.2%）、AST (GOT) 上昇 15 件（0.2%）が発現している。

また、小児における国内臨床試験 [アレロック錠（普通錠）及び顆粒] の 621 例においては、ALT (GPT) 上昇 20 件（3.2%）、AST (GOT) 上昇 9 件（1.5%）が発現している。

肝機能異常は、転帰が追跡できなかった症例を除き、いずれも回復又は軽快している。また、黄疸等の自他覚症状は認めず、長期投与による症状の重症化なども認められなかった。

#### 『呼吸困難』

承認時までの成人における痒疹性皮膚疾患に対する一般臨床試験 [アレロック錠（普通錠）] において呼吸困難の副作用が 1 例発現している。また、使用成績調査・特別調査（長期使用調査） [アレロック錠（普通錠）] の 7,874 例において、呼吸困難の副作用が 3 件（0.04%）発現しているが、その程度はいずれも軽微～中等度と判断されており、回復又は軽快している。

症例内容：女性・60 歳代

本剤投与開始 2 日目の朝より顔面及び四肢の浮腫、軽度呼吸困難が出現し、自ら投与を中止。呼吸困難は同日軽快。浮腫は翌日軽快、翌々日消失。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現症例一覧

(アレロック錠〔普通錠〕の承認時(成人)及び使用成績調査・特別調査(長期使用調査))

調査対象症例数 <sup>a)</sup>	9,620
副作用発現例数 発現率(%)	1,056 (10.98)
副作用発現件数	1,402

	承認時まで	使用成績調査及び特別調査
調査症例数 <sup>a)</sup>	1,746	7,874
副作用等の発現症例数	410	646
副作用等の発現件数	574	828
副作用等の発現症例率(%)	23.48	8.20

副作用等の種類	承認時まで 発現件数 発現率(%)	使用成績調査及び特別調査 発現件数 発現率(%)
代謝および栄養障害	1 (0.06)	2 (0.03)
食欲亢進	1 (0.06)	2 (0.03)
精神障害	-	1 (0.01)
* 不快気分	-	1 (0.01)
* 不眠症	-	1 (0.01)
神経系障害	216 (12.37)	491 (6.24)
注意力障害	2 (0.11)	2 (0.03)
浮動性めまい	7 (0.40)	11 (0.14)
体位性めまい	-	1 (0.01)
味覚異常	-	3 (0.04)
頭痛	8 (0.46)	10 (0.13)
感覚鈍麻	2 (0.11)	1 (0.01)
傾眠	203 (11.63)	471 (5.98)
眼障害	1 (0.06)	1 (0.01)
* 眼の異常感	-	1 (0.01)
眼瞼浮腫	1 (0.06)	-
耳および迷路障害	1 (0.06)	1 (0.01)
* 耳鳴	1 (0.06)	1 (0.01)
心臓障害	1 (0.06)	2 (0.03)
* 心筋梗塞	1 (0.06)	-
動悸	-	2 (0.03)
血管障害	-	1 (0.01)
潮紅	-	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.23)	7 (0.09)
* 喘息	-	1 (0.01)
* 咳嗽	1 (0.06)	-
呼吸困難	1 (0.06)	3 (0.04)
* 鼻出血	1 (0.06)	-
* 間質性肺疾患	-	1 (0.01)
* 鼻閉	-	2 (0.03)
* 鼻乾燥	1 (0.06)	1 (0.01)
* 喘鳴	1 (0.06)	-

副作用等の種類	承認時まで		使用成績調査及び特別調査	
	発現件数	発現率(%)	発現件数	発現率(%)
胃腸障害	35	(2.00)	43	(0.55)
腹部不快感	8	(0.46)	5	(0.06)
腹部膨満	-		1	(0.01)
腹痛	9	(0.52)	4	(0.05)
上腹部痛	-		3	(0.04)
口唇炎	1	(0.06)	1	(0.01)
便秘	1	(0.06)	7	(0.09)
下痢	5	(0.29)	7	(0.09)
口内乾燥	2	(0.11)	-	
消化不良	2	(0.11)	2	(0.03)
* 胃腸障害	-		1	(0.01)
舌痛	1	(0.06)	-	
口唇乾燥	-		1	(0.01)
悪心	5	(0.29)	5	(0.06)
胃不快感	1	(0.06)	9	(0.11)
口内炎	1	(0.06)	1	(0.01)
口の感覚鈍麻	1	(0.06)	-	
肝胆道系障害	-		2	(0.03)
肝機能異常	-		2	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	10	(0.57)	11	(0.14)
* 冷汗	-		1	(0.01)
* 皮膚乾燥	1	(0.06)	-	
湿疹	1	(0.06)	1	(0.01)
紅斑	2	(0.11)	1	(0.01)
* 寝汗	-		1	(0.01)
痒痒症	3	(0.17)	2	(0.03)
紫斑	1	(0.06)	-	
発疹	2	(0.11)	3	(0.03)
全身性皮疹	1	(0.06)	-	
蕁麻疹	-		2	(0.03)
腎および尿路障害	1	(0.06)	1	(0.01)
排尿困難	1	(0.06)	-	
頻尿	-		1	(0.01)
妊娠、産褥および周産期の状態	-		1	(0.01)
* 流産	-		1	(0.01)
全身障害および投与局所様態	42	(2.41)	56	(0.71)
胸部不快感	2	(0.11)	1	(0.01)
* 胸痛	1	(0.06)	-	
顔面浮腫	3	(0.17)	3	(0.04)
* 顔面痛	1	(0.06)	-	
疲労	1	(0.06)	-	
倦怠感	26	(1.49)	26	(0.33)
浮腫	1	(0.06)	2	(0.03)
末梢性浮腫	2	(0.11)	1	(0.01)
口渇	9	(0.52)	24	(0.30)
臨床検査	158	(9.05)	80	(1.02)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	54	(3.09)	14	(0.18)

副作用等の種類	承認時まで		使用成績調査及び特別調査	
	発現件数	発現率(%)	発現件数	発現率(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	(1.78)	15	(0.19)
* 好塩基球数増加	3	(0.17)	3	(0.04)
血中ビリルビン増加	6	(0.34)	3	(0.04)
* 血中クロール減少	1	(0.06)	-	
* 血中クロール増加	-		1	(0.01)
血中コレステロール増加	9	(0.52)	9	(0.11)
血中クレアチニン増加	4	(0.23)	4	(0.05)
* 血中免疫グロブリンE増加	-		1	(0.01)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	-		1	(0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	10	(0.57)	14	(0.18)
* 血中カリウム減少	-		1	(0.01)
* 血中カリウム増加	3	(0.17)	6	(0.08)
* 血圧低下	-		1	(0.01)
血圧上昇	1	(0.06)	-	
* 血中ナトリウム増加	-		1	(0.01)
* 血中尿素減少	-		2	(0.03)
血中尿素増加	3	(0.17)	6	(0.08)
* C-反応性蛋白増加	-		1	(0.01)
* 好酸球数減少	-		2	(0.03)
好酸球数増加	17	(0.97)	11	(0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(0.46)	12	(0.15)
尿中ブドウ糖陽性	7	(0.40)	2	(0.03)
* ヘマトクリット減少	2	(0.11)	10	(0.13)
* ヘマトクリット増加	1	(0.06)	1	(0.01)
尿中血陽性	15	(0.86)	1	(0.01)
* ヘモグロビン減少	3	(0.17)	13	(0.17)
リンパ球数減少	7	(0.40)	9	(0.11)
* リンパ球数増加	2	(0.11)	1	(0.01)
* 単球数増加	9	(0.52)	3	(0.04)
好中球数減少	2	(0.11)	1	(0.01)
好中球数増加	2	(0.11)	7	(0.09)
* 血小板数減少	1	(0.06)	-	
* 総蛋白減少	2	(0.11)	4	(0.05)
* 赤血球数減少	-		10	(0.13)
* 赤血球数増加	1	(0.06)	2	(0.03)
体重増加	2	(0.11)	-	
白血球数減少	4	(0.23)	4	(0.05)
白血球数増加	15	(0.86)	4	(0.05)
* 血小板数増加	2	(0.11)	3	(0.04)
尿中蛋白陽性	7	(0.40)	-	
* 尿中ウロビリルン陽性	2	(0.11)	1	(0.01)
* 血中アルカリホスファターゼ減少	1	(0.06)	-	
血中アルカリホスファターゼ増加	11	(0.63)	8	(0.10)
肝酵素上昇	-		1	(0.01)

a) 使用成績調査・特別調査（長期使用調査）：6歳以上15歳未満の小児227例が含まれている。

\* 「使用上の注意」から予測できない副作用（調査当時）

注) 副作用等の種類は、MedDRA Ver.9.1で集計した。

副作用発現症例一覧

(アレロック錠〔普通錠、OD錠〕の小児※における承認時及び特定使用成績調査)

※：7歳以上の小児

調査対象症例数 <sup>a)</sup>	3,451
副作用発現例数 発現率(%)	193 (5.59)
副作用発現件数	211

	承認時までの状況	特定使用成績調査の累計
調査症例数 <sup>a)</sup>	417	3,034
副作用等の発現症例数	62	131
副作用等の発現件数	78	133
副作用等の発現症例率(%)	14.87	4.32

副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査の累計
	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	-	2 (0.07)
* 咽頭炎	-	1 (0.03)
* 副鼻腔炎	-	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.24)	-
* 貧血	1 (0.24)	-
神経系障害	24 (5.76)	122 (4.02)
* 痙攣	-	1 (0.03)
注意力障害	-	2 (0.07)
頭痛	2 (0.48)	-
傾眠	22 (5.28)	120 (3.96)
胃腸障害	3 (0.72)	4 (0.13)
腹痛	1 (0.24)	-
下痢	1 (0.24)	1 (0.03)
* 便失禁	-	1 (0.03)
悪心	2 (0.48)	2 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.24)	2 (0.07)
湿疹	-	1 (0.03)
そう痒症	-	1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.24)	-
腎および尿路障害	1 (0.24)	1 (0.03)
頻尿	-	1 (0.03)
蛋白尿	1 (0.24)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (0.03)
* 発熱	-	1 (0.03)
臨床検査	34 (8.15)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.32)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.92)	-
血中ビリルビン増加	1 (0.24)	-
* 血中カリウム増加	1 (0.24)	-
血中尿素増加	1 (0.24)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.72)	-
尿中血陽性	2 (0.48)	-
白血球数増加	7 (1.68)	-

副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査の累計
	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
* 尿沈渣陽性	1 (0.24)	-
* 血小板数増加	3 (0.72)	-
尿中蛋白陽性	1 (0.24)	-
* リンパ球形態異常	1 (0.24)	-

a) 承認時までの臨床試験結果：7歳以上16歳以下の小児（6歳の小児2例を含む）

特定使用成績調査：16歳以下の小児（3歳以上6歳以下の小児59例を含む）

\* 「使用上の注意」から予測できない副作用（調査当時）

注)副作用等の種類は、MedDRA/J Ver.17.0で集計した。

## 副作用発現症例一覧

(アレロック顆粒の低年齢児※における承認時及び特定使用成績調査)

※：2歳以上7歳未満の小児

	承認時までの状況	特定使用成績調査の累計
調査対象症例数 <sup>a)</sup>	204	758
副作用発現例数 発現率(%)	7(3.43)	10(1.32)
副作用発現件数	9	11

副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査の累計
	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	-	3 (0.40)
* 急性副鼻腔炎	-	2 (0.26)
* 副鼻腔炎	-	1 (0.13)
神経系障害	2 (0.98)	5 (0.66)
傾眠	2 (0.98)	5 (0.66)
胃腸障害	-	2 (0.26)
腹痛	-	1 (0.13)
便秘	-	1 (0.13)
下痢	-	1 (0.13)
臨床検査	5 (2.45)	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.98)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.49)	-
血中ビリルビン増加	1 (0.49)	-
血中尿素増加	2 (0.98)	-
尿中血陽性	1 (0.49)	-

a) 承認時までの臨床試験結果：2歳以上6歳以下の小児（7歳以上の小児20例を含む）

特定使用成績調査：6歳以下の小児（0歳以上1歳以下の小児6例を含む）

\* 「使用上の注意」から予測できない副作用（調査当時）

注)副作用等の種類は、MedDRA Ver.18.0で集計した。



基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別 副作用発現状況一覧表

(アレロック錠〔普通錠〕の使用成績調査；抜粋)

背景因子		症例数	副作用発現		
			症例数	症例率 (%)	
性	男	3,271	190	5.81	
	女	4,603	444	9.65	
年齢*1	～24歳	1,462	83	5.68	
	25～34歳	1,557	118	7.58	
	35～44歳	1,240	115	9.27	
	45～54歳	1,051	93	8.85	
	55～64歳	996	97	9.74	
	65歳～	1,568	128	8.16	
使用理由	アレルギー性鼻炎	2,883	228	7.91	
	蕁麻疹	2,525	242	9.58	
	皮膚疾患に伴う痒痒	2,519	169	6.71	
	その他*2	3	1	33.33	
重症度	耳鼻科領域	最重症	262	19	7.25
		重症	876	66	7.53
		中等症	1,386	108	7.79
		軽症	331	33	9.97
		無症状	23	0	0.00
		不明・未記載	6	2	33.33
	皮膚科領域	重症	440	38	8.64
		中等症	3,710	296	7.98
		軽症	839	72	8.58
		不明・未記載	1	0	0.00
1日投与量*3	5mg以下	250	22	8.80	
	5mg超～10mg以下	7,615	612	8.04	
	10mg超	9	0	0.00	
合併症	無	5,539	402	7.26	
	有	2,333	231	9.90	
	不明・未記載	2	1	50.00	

\*1：6歳～98歳

\*2：承認適応外使用 耳鼻科領域「非アレルギー性鼻炎」(1例)  
皮膚科領域「疥癬の疑い」(1例)、「疥癬」(1例)

\*3：2.5mg～20mg

注)使用成績調査・特別調査(長期使用調査)：6歳以上15歳未満の小児227例が含まれている。

患者背景別 副作用発現状況一覧表

(アレロック錠〔普通錠、OD錠〕、アレロック顆粒の特定使用成績調査「小児※に対する調査」；抜粋)

※：7歳以上の小児

背景因子		症例数	副作用発現		
			症例数	症例率 (%)	
性	男	1,822	74	4.1	
	女	1,212	57	4.7	
年齢	0～6歳	59	0	0	
	7～12歳	2,394	94	3.9	
	13～16歳	581	37	6.4	
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	
	皮膚疾患に伴う痒痒のみ	1,067	56	5.2	
	蕁麻疹+皮膚疾患に伴う痒痒	35	1	2.9	
	その他 <sup>a)</sup>	2	0	0	
重症度	耳鼻科領域	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
	皮膚科領域	重症	118	3	2.5
		中等症	1,053	54	5.1
軽症		303	13	4.3	
合併症	無	1,779	69	3.9	
	有	1,255	62	4.9	
平均1日 投与量	5mg以下	484	9	1.9	
	5mg超～10mg以下	2,529	122	4.8	
	10mg超	6	0	0	
	不明	15	0	0	

a)：承認適応外使用 耳鼻科領域「血管運動性鼻炎」(1例)  
皮膚科領域「水痘」(1例)

注)特定使用成績調査：3歳以上6歳以下の小児59例が含まれている。

## 患者背景別 副作用発現状況一覧表

(アレロック顆粒の特定使用成績調査「低年齢児※に対する調査」；抜粋)

※：2歳以上7歳未満の小児

背景因子		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
性	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
使用理由	アレルギー性鼻炎		6	1.5
	蕁麻疹のみ		1	1.3
	皮膚疾患に伴う痒疹のみ		3	1.1
	蕁麻疹+皮膚疾患に伴う痒疹		0	0
重症度	鼻領域	最重症	18	5.6
		重症	108	0
		中等症	206	2.4
		軽症	57	0
	皮膚領域	無症状	0	—
		重症	20	0
		中等症	232	1.3
	軽症	117	0.9	
合併症	無		5	1.3
	有		5	1.3
	不明		0	0
平均1日投与量*	0.5g以下		0	0
	0.5g超～1g以下		10	1.4
	1g超		0	0
	不明		0	0

\*：顆粒剤として（アレロック顆粒0.5%は1g中目局オロパタジン塩酸塩5mgを含有する）  
（有効成分の含量については、「IV.2. 製剤の組成」の項を参照の事）

注）特定使用成績調査：0歳以上1歳以下の小児6例が含まれている。

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

### 12.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルギー皮膚内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮膚内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

#### 〔解説〕

本剤はアレルギー反応を抑制するので、アレルギーの確認に支障を来すおそれがある。

## 10.過量投与

設定されていない

<参考> <sup>16)</sup>

アレロック錠(普通錠)の第 I 相試験において健康成人男子 6 例に 80mg を単回投与した場合、4 例に眠気、1 例に倦怠感(眠気併発)、1 例に“頭がボーッとする感じ”が発現している。

## 11.適用上の注意

### ■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック OD 錠 2.5・5

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

##### ■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕

14.1.2 分割したときは遮光下に保存すること。

##### ■アレロック OD 錠 2.5・5

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

#### 〔解説〕

14.1.1 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)の申し合わせ事項により設定している。

##### 14.1.2 ■アレロック錠 2.5・5〔普通錠〕

本剤の 5mg 錠は二分割が可能な割線入りの錠剤である。分割した場合は、遮光下に保存すること。

##### ■アレロック OD 錠 2.5・5

OD 錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能である。ただし、口腔内では吸収されないため、唾液または水で飲み込む必要がある。

## 12.その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかではないが、オロパタジン塩酸塩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。

〔解説〕

成人における癢痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験 [アレロック錠 (普通錠)] において、因果関係が完全には否定できない心筋梗塞症例が報告されたため設定した<sup>13)</sup>。

症例内容：男性・70歳代。本剤 5mg×2回/日投与にて投与7日目に心筋梗塞発症。投与を中止し、PTCAを施行（狭窄 LAD#7 100%→25%）。中止19日後軽快退院。

循環器科主治医の見解：CAGの所見から年齢的に動脈硬化が進行しているところへ、当日の多忙とストレスが重なり、偶発に発症したと考える。

治験担当医の見解：心筋梗塞は偶然の併発の可能性が高いが、根拠が明確でないため関連性は不明と考えていたが、循環器科医師の見解と総合すると治験薬との関連性は極めて薄いと考える。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>64~68</sup>：

試験項目	動物種	投与経路	結果
一般症状観察	マウス	経口	100mg/kg で呼吸数の増加、300mg/kg で鎮静、呼吸数増加、眼瞼下垂、筋緊張度の低下
<b>中枢神経系に及ぼす影響</b>			
自発運動量	マウス	経口	300mg/kg で自発運動量減少
協調運動障害	マウス	経口	影響なし
麻酔増強（ペントバルビタール）	マウス	経口	影響なし
抗痙攣（ペンテトラゾール,電撃）	マウス	経口	影響なし
鎮痛（Phenyl benzoquinone writhing）	マウス	経口	影響なし
正常体温	ラット	経口	300mg/kg で軽度体温低下
自発脳波	ウサギ	静脈内	影響なし
脳波覚醒反応	ウサギ	静脈内	影響なし
脊髄反射	ネコ	静脈内	影響なし
レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス	経口	影響なし
フィズスチグミン致死	マウス	経口	300mg/kg で1匹生存
瞳孔径	マウス	経口	100, 300mg/kg で軽度拡大作用
瞬膜収縮	ネコ	静脈内	影響なし
<b>体性神経系に及ぼす影響</b>			
神経筋接合部（前脛骨筋標本）	ウサギ	静脈内	影響なし
（横隔膜神経筋標本）	ラット	<i>in vitro</i>	影響なし
筋弛緩（懸垂法,斜面法）	マウス	経口	影響なし
局所麻酔（表面麻酔）	モルモット	点眼	影響なし
（浸潤麻酔）	モルモット	皮内	影響なし
<b>自律神経系および平滑筋に及ぼす影響</b>			
摘出回腸（自発運動）	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> mol/L で抑制
（アセチルコリン収縮）	モルモット	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> mol/L 以上で抑制
（ブラジキニン収縮）			影響なし
（セロトニン収縮）			3×10 <sup>-6</sup> mol/L 以上で抑制
（ヒスタミン収縮）			10 <sup>-9</sup> mol/L 以上で抑制
摘出子宮（自発運動）	ラット	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> mol/L で軽度に抑制
（オキシトシン収縮）			10 <sup>-5</sup> mol/L 以上で抑制

試験項目	動物種	投与経路	結果
生体位子宮	ラット	静脈内	1及び5mg/kgで軽度抑制
摘出輸精管（ノルアドレナリン収縮）	モルモット	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-4}$ mol/L以上で抑制
<b>呼吸・循環器系に及ぼす影響</b>			
呼吸, 血圧, 心拍数, 血流量, 心電図（麻酔下）	イヌ	静脈内	5mg/kgで呼吸数と心拍数の増加、平均血圧の軽度な減少、心電図に対して影響なし
心電図, 心拍数, 血圧（無麻酔）	イヌ	経口	100mg/kgでQTcの延長と心拍数の増加（ $\Delta$ QT間隔の延長は認められない）
itraconazoleと併用時の心電図, 心拍数, 血圧（無麻酔）	イヌ	経口	心電図、心拍数、血圧に影響なし
血流量（大腿動脈） （腎動脈）	イヌ	静脈内	0.3mg/kgで減少、1及び5mg/kgで増加
	イヌ	静脈内	影響なし
血圧反応（アセチルコリン降圧） （ノルアドレナリン昇圧） （ヒスタミン降圧） （イソプロテレノール降圧） （アンジオテンシン昇圧）	イヌ	静脈内	影響なし
	イヌ	静脈内	0.1mg/kgで増強
			0.1mg/kg以上で抑制
			0.3mg/kg以上で増強
1mg/kgで影響なし			
心房標本	モルモット	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-5}$ mol/L以上で収縮力を軽度増加
右心室乳頭筋標本	モルモット	<i>in vitro</i>	$2 \times 10^{-4}$ mol/LでVmaxを27%低下
単離心室筋細胞	モルモット	<i>in vitro</i>	影響なし
<b>消化器系に及ぼす影響</b>			
腸管輸送能（炭末法）	マウス	経口	影響なし
唾液分泌	マウス	経口	300mg/kgで抑制
<b>水および電解質代謝に及ぼす影響</b>			
尿量 尿中Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> 量	ラット	経口	影響なし 300mg/kgで尿中K <sup>+</sup> 排泄量増加
<b>血液系に及ぼす影響</b>			
血液凝固	ウサギ	<i>in vitro</i>	影響なし
溶血性	ヒト静脈血	<i>in vitro</i>	$10^{-4}$ g/mL以上で溶血

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>69)</sup> :

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	投与経路	経口	静注
	マウス	雄	1,150
	雌	1,830	—
ラット	雄	3,000~5,000	127.5
	雌	3,870	144.1
イヌ	雄	> 5,000 <sup>a)</sup>	300 <sup>a)</sup>

a) : 概略の致死量

### (2) 反復投与毒性試験<sup>70~75)</sup> :

動物種、投与量	結果
ラット 20、60、200、600mg/kg 4週間経口投与	60mg/kg以上で異常呼吸音。200mg/kg以上で流涙、体重増加抑制と摂餌量の減少、尿蛋白の増加。600mg/kgで瞳孔散大、被毛の汚れ、尿のpH低下、精囊及び前立腺の萎縮と重量減少、盲腸の膨満と重量増加、肝細胞の腫大及び淡明化。 無毒性量：20mg/kg
イヌ 2、10、50、250mg/kg 4週間経口投与	50mg/kg以上で嘔吐、瞳孔散大、鼻端の乾燥。250mg/kgで流涎及び雄で体重減少、摂餌量、飲水量の減少。250mg/kgで胆嚢の腫大。 無毒性量：10mg/kg
ラット 6、25、100、400mg/kg 13週間経口投与	400mg/kgで死亡。100mg/kg以上で異常呼吸音、陰嚢発赤、辜丸下垂等。25mg/kg以上で体重増加抑制と摂餌量の減少。400mg/kgでAl-P及びCh-Eの上昇とTGの減少、尿中Naの増加、前立腺の分泌物減少等。 無毒性量：6mg/kg
イヌ 0.6、10、40、160mg/kg 13週間経口投与	160mg/kgで雌1例死亡。40mg/kg以上で鼻端や口腔粘膜の乾燥、腎臓の肥大。160mg/kgで散瞳、嘔吐、食欲不振、腎臓の尿細管上皮に脂肪変性等。 無毒性量：10mg/kg
ラット 1、10、100mg/kg 52週間経口投与	100mg/kgで異常呼吸音、体重増加抑制及び摂餌量の減少。Al-Pの上昇、尿中Naの増加等、肝細胞の空胞変性と小肉芽腫の例数増加。 無毒性量：10mg/kg
イヌ 0.6、5、40mg/kg 52週間経口投与	40mg/kgで鼻端や口腔粘膜の乾燥、雄では体重増加抑制が認められた。 無毒性量：5mg/kg



(3) 生殖発生毒性試験<sup>61~63, 76)</sup> :

試験項目	動物種、投与量	結果
妊娠前及び妊娠初期投与	ラット 6、50、400mg/kg (経口)	親動物：50mg/kg 以上で散瞳、睾丸下垂、400mg/kg で異常呼吸音、体重増加抑制、摂餌量の減少。受胎率の低下傾向、黄体数、着床数、着床率の低下。交尾率異常なし。胎児：異常なし。
器官形成期投与試験	ラット 60、200、600mg/kg (経口)	母動物：200mg/kg 以上で異常呼吸音、摂餌量の減少。600mg/kg で瞳孔散大、体重増加抑制。胎児：600mg/kg で胎児体重の低下。催奇形性なし。
	ウサギ 25、100、400mg/kg (経口)	母動物：400mg/kg で異常呼吸音と流涙。胎児：異常なし。催奇形性なし。
周産期及び授乳期投与試験	ラット 2、4、6、20、60、200、600mg/kg (経口)	母動物：20mg/kg 以上で摂食量減少。600mg/kg で体重増加抑制。 新生児：4mg/kg 以上で体重増加抑制。次世代の生殖能力異常なし。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性<sup>77)</sup>

マウスを用いて 24 時間受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験を実施したところ、抗原性は認められなかった。

また、モルモットを用いて能動性全身アナフィラキシー(ASA)試験、4 時間受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験及び受身赤血球凝集反応(PHA)試験を検討したところ、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2) 変異原性<sup>78~80)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験により変異原性を検討したが、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

3) がん原性<sup>81, 82)</sup>

マウスを用いて 78 週間のがん原性試験及びラットを用いて 104 週間のがん原性試験を実施したところ、いずれの試験においても腫瘍性病変の発生増加はみられず、がん原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：規制区分なし

有効成分：規制区分なし

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### ■アレロック®OD錠 2.5・5

#### 20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はない。

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

#### (3) 調剤時の留意点について：

アレロック錠及びアレロック OD錠には複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

販売名	PTP の色調
アレロック®錠 2.5	赤色
アレロック®錠 5	青色
アレロック®OD錠 2.5	オレンジ色
アレロック®OD錠 5	緑色

（各製品の色調、外形については「IV.1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照）

### 5. 承認条件等

該当しない

## 6.包装

### ■アレロック®錠 2.5〔普通錠〕：

[PTP] 100錠 (10錠×10)

### ■アレロック®錠 5〔普通錠〕：

[PTP] 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、  
700錠 (14錠×50)、1000錠 (10錠×100)

### ■アレロック®OD錠 2.5：

[PTP] 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

### ■アレロック®OD錠 5：

[PTP] 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、1000錠 (10錠×100)

### ■アレロック®顆粒 0.5%：

[分包、乾燥剤入り] 0.5g×200包、0.5g×600包

[バラ、乾燥剤入り] 100g

## 7.容器の材質

### ■アレロック®錠 2.5・5〔普通錠〕

[PTP] 表面：ポリプロピレン、裏面：アルミ箔

### ■アレロック®OD錠 2.5・5

[PTP] 表面：塩化ビニール、裏面：アルミ箔、ピロー袋：ポリエチレン/アルミ箔

### ■アレロック®顆粒 0.5%

[分包] 分包シート：セロファン/ポリプロピレン、バンド：ポリエチレン、  
ピロー袋：ポリエチレン/アルミ箔

[バラ] 容器：ポリエチレン、蓋：ポリプロピレン、中蓋：ポリエチレン

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：パタノール®点眼液 0.1%

同効薬：オキサトミド、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、セチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩、デスロラタジン、ルパタジンフマル酸塩等のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬

## 9.国際誕生年月日

1996年12月18日（米国での点眼剤としての承認年月日）

### 10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
アレロック <sup>®</sup> 錠 2.5	2000年12月22日	21200AMZ00645000
アレロック <sup>®</sup> 錠 5		21200AMZ00646000
アレロック <sup>®</sup> OD錠 2.5	2010年5月10日	22200AMX00345000
アレロック <sup>®</sup> OD錠 5		22200AMX00344000
アレロック <sup>®</sup> 顆粒 0.5%	2011年7月1日	22300AMX00595000

### 11.薬価基準収載年月日

アレロック<sup>®</sup>錠 2.5・5 : 2001年2月2日  
 アレロック<sup>®</sup>OD錠 2.5・5 : 2010年11月19日  
 アレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5% : 2011年9月12日

### 12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

#### ■アレロック<sup>®</sup>錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック<sup>®</sup>OD錠 2.5・5

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能又は効果	2010年7月23日	小児：アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
用法及び用量		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。

### 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

#### ■アレロック<sup>®</sup>錠 2.5・5〔普通錠〕

再審査結果通知年月日	再審査結果
2009年12月21日	成人： 「薬事法（昭和35年法律第145号）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」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

#### ■アレロック<sup>®</sup>錠 2.5・5〔普通錠〕、アレロック<sup>®</sup>OD錠 2.5・5、アレロック<sup>®</sup>顆粒 0.5%

再審査結果通知年月日	再審査結果
2015年9月17日	7歳以上の小児： 「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（昭和35年法律第145号）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」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

## ■アレロック®顆粒 0.5%

再審査結果通知年月日	再審査結果
2017年3月30日	2歳以上7歳未満の小児： 「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（昭和35年法律第145号）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」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

### 14.再審査期間

成人（アレロック錠）：

6年間（2000年12月22日～2006年12月21日）

7歳以上の小児（アレロック錠、アレロックOD錠、アレロック顆粒\*）：

4年間（2010年7月23日～2014年7月22日）

\*：顆粒剤についてはアレロック錠、アレロックOD錠からの残余期間

2歳以上7歳未満の小児（アレロック顆粒）：

4年間（2011年7月1日～2015年6月30日）

### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 医薬品収載コード	レセプト電算 コード
アレロック®錠 2.5	114383601	4490025F1023	610443066
アレロック®錠 5	114384301	4490025F2020	610443067
アレロック®OD錠 2.5	120141301	4490025F3026	622014101
アレロック®OD錠 5	120142001	4490025F4022	622014201
アレロック®顆粒 0.5%	120903701	4490025D1022	622090301

### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

### 1. 引用文献

文献請求 No

- 1) 社内資料：OD錠の生物学的同等性について(2010年5月10日承認、申請資料概要ホ-I-1-1)
- 2) 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(2011年7月1日承認、CTD2.7.1.2.2.1)
- 3) 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(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 大久保公裕：アレルギー・免疫. 2011; 18: 108-116 [019-380]
- 5) 川島 眞ほか：西日皮膚. 2011; 73: 278-289 [019-735]
- 6) 社内資料：顆粒剤の小児における薬物動態(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) Okubo K, et al. : Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1657-1665 [019-177]
- 8) 社内資料：小児アレルギー患者を対象とした薬物動態および安全性の検討(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 9) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー患者を対象とした用法・用量確認試験(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.8)
- 10) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー患者を対象とした12週間経口投与試験(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.9)
- 11) 社内資料：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-(2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-2-3)
- 12) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 237-264 [013-347]
- 13) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 1996; 12: 1615-1640 [013-346]
- 14) 社内資料：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(2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要ト-I-5-2)
- 15) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー性疾患患者を対象とした長期投与試験(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.9)
- 16) 角尾道夫ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4129-4147 [013-372]
- 17) 社内資料：通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第II相試験
- 18) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 191-209 [013-343]
- 19) 社内資料：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-
- 20) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 2001; 17: 211-236 [013-344]
- 21) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症-2002年版(改訂第4版). 東京: ライフ・サイエンス
- 22) 西山茂夫ほか：臨床医薬. 1996; 12: 1597-1614 [013-345]

- 23) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005年版（改訂第5版）．東京：ライフ・サイエンス
- 24) 古江増隆ほか：日皮会誌. 2004; 114: 135-142 [028-762]
- 25) 小林真一ほか：臨床薬理. 1996; 27: 673-681 [013-357]
- 26) 越川昭三ほか：腎と透析. 1997; 42: 107-114 [013-356]
- 27) 野中裕美ほか：薬理と臨床. 1995; 5: 1817-1824 [013-361]
- 28) 佐々木康夫ほか：薬理と臨床. 1995; 5: 1825-1835 [013-370]
- 29) Yanni JM, et al. : Arch of Ophthalmol. 1999; 117: 643-647 (PMID: 10326962) [013-380]
- 30) Miki I, et al. : Cellular Immunol. 1996; 171: 285-288 (PMID:8806799) [013-392]
- 31) Kamei C, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1995; 45: 1005-1008 (PMID: 7488300) [013-396]
- 32) Kaise T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1995; 69: 435-438 (PMID:8786648) [013-395]
- 33) 貝瀬俊彦ほか：アレルギー, 1998; 47: 1098 [013-402]
- 34) 貝瀬俊彦ほか：アレルギー. 1995; 44: 1229-1233 [013-371]
- 35) 石井秀衛ほか：日薬理誌. 1995; 106: 289-298 [013-473]
- 36) 石井秀衛ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 3543-3559 [013-474]
- 37) Ohmori K, et al. : Int Arch Allergy Immunol. 1996; 110: 64-72 (PMID: 8645980) [014-103]
- 38) 佐々木康夫ほか：日薬理誌. 1995; 106: 347-357 [013-449]
- 39) 赤木 正明ほか：Jpn Pharmacol Ther. 2001; 29: 187-191 [014-216]
- 40) 佐々木康夫ほか：薬理と臨床. 1995; 5: 1837-1850 [013-369]
- 41) Ikemura T, et al. : Int Arch Allergy Immunol. 1996; 110: 57-63 (PMID: 8645979) [013-475]
- 42) 池村俊秀ほか：アレルギー. 1994; 43: 1087 [014-217]
- 43) Miyake K, et al. : Allergol Int. 2001; 50: 113-116 [013-492]
- 44) Ikemura T, et al. : Br J Pharmacol. 1996; 117: 967-973 (PMID:8851519)
- 45) 社内資料：タキキニンの遊離に及ぼす影響（2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要ホ-II-25.）
- 46) 社内資料：顆粒剤と錠剤を用いた2剤2時期クロスオーバー試験（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.6）
- 47) 社内資料：小児における薬物動態試験（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.1）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 48) 社内資料：顆粒剤の小児における用法・用量確認試験（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
- 49) 重山千夏ほか：臨床薬理. 1996; 27: 165-166 [014-112]
- 50) 社内資料：臨床薬理試験（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.3.1.2/2.7.2.3.2.2）
- 51) 社内資料：血清蛋白結合率(*in vitro*)（2000年12月22日承認、アレロック錠申請資料概要へ-II-25.）
- 52) 栗原 隆ほか：薬物動態. 1995; 10: 722-735 [013-373]
- 53) 大石孝義ほか：薬物動態. 1995; 10: 651-668 [013-374]

- 54) 大石孝義ほか：薬物動態. 1995; 10: 707-721 [013-375]
- 55) 大石孝義ほか：薬物動態. 1995; 10: 689-706 [013-376]
- 56) 大石孝義ほか：薬物動態. 1995; 10: 669-682 [013-378]
- 57) Kajita J, et al. : Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1504-1511 (PMID: 12433826) [018-781]
- 58) 社内資料：国内第 I 相単回投与試験における代謝物の検討 (2000 年 12 月 22 日承認、アレロック錠申請資料概要へ-III-1 1.)
- 59) 社内資料：薬物動態試験 (非臨床) (2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.6.4.6)
- 60) Mimura N, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2008; 23: 106-114 (PMID: 18445990) [017-831]
- 61) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4803-4814 [013-365]
- 62) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4815-4839 [013-364]
- 63) 納屋聖人ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4841-4852 [013-363]
- 64) 石井秀衛ほか：薬理と臨床. 1995; 5: 1421-1440 [013-360]
- 65) 石井秀衛ほか：薬理と臨床. 1995; 5: 2155-2174 [013-358]
- 66) Tanaka H, et al. : Gen Pharmacol. 1996; 27: 337-340 (PMID:8919653) [013-390]
- 67) 社内資料：心電図、心拍数および血圧に対する KW-4679 の作用
- 68) Kato Y, et al. : Jpn J Pharmacol. 1996; 70: 199-202 (PMID:8866759) [013-391]
- 69) 佐伯幸司ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4727-4747 [013-362]
- 70) 社内資料：KW-4679 の反復投与毒性試験 (ラット：4 週)
- 71) 社内資料：KW-4679 の反復投与毒性試験 (イヌ：4 週)
- 72) 池上二郎ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4749-4767 [013-368]
- 73) 池上二郎ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4769-4786 [013-367]
- 74) 社内資料：KW-4679 の反復投与毒性試験 (ラット：52 週)
- 75) 池上二郎ほか：基礎と臨床. 1995; 29: 4787-4801 [013-366]
- 76) 社内資料：KW-4679 の周産期および授乳期投与試験 (ラット)
- 77) 社内資料：KW-4679 の抗原性試験
- 78) 社内資料：KW-4679 の復帰変異試験
- 79) 社内資料：KW-4679 の培養細胞を用いる染色体異常試験
- 80) 社内資料：KW-4679 の骨髄小核試験 (マウス)
- 81) 社内資料：KW-4679 のがん原性試験 (マウス)
- 82) 社内資料：KW-4679 のがん原性試験 (ラット)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

《経口剤》

アレロック錠(普通錠)は韓国及び中国において発売されている。(2021年9月現在)

概要を以下に示す。

#### 韓国

販売名	ALLELOCK tab. 5
会社名	韓国協和キリン株式会社
効能又は効果	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） 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
用法及び用量	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。 10歳以上の小児：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。
発売開始	2003年8月

#### 中国

販売名	阿洛刻 (ALLELOCK)
会社名	Astellas Pharma China, Inc.
効能又は効果	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）
用法及び用量	本品は経口錠剤である。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。
発売開始	2011年3月

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし（オロパタジン塩酸塩経口剤は米国及びオーストラリアでは発売されていない）

《参考：点眼剤での状況》

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであるが、オロパタジン塩酸塩点眼剤におけるFDA分類、オーストラリアの分類を参考までに記載する。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010年12月 米国添付文書 <sup>※1</sup> )
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 <sup>※2</sup> (2021年4月 database)

※1 : Pataday<sup>®</sup> : オロパタジン塩酸塩の点眼剤

米国添付文書（2010年12月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/pataday.pdf>（2021年9月13日アクセス）

※2 : Drug Name ; olopatadine, Category ; B1, Classification Level 1 ; Ophthalmic Drugs

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category Definitions

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : ( An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2)小児等に関する海外情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎：

※：有効成分の味は苦い（「III.1.(1) 外観・性状」の項参照）

#### ■アレロック錠 2.5

保存形態：シャーレ（開放）

保存条件	試験項目	保存期間			
		Initial	7日	15日	30日
40℃	外観	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	重量変化率(%)	0	-1	-1	0
	残存率(%)	100	99.6	98.8	99.0
25℃ 1000lx	外観	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	重量変化率(%)	0	1	1	1
	残存率(%)	100	99.4	98.1	96.3
25℃ 75%RH	外観	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	重量変化率(%)	0	1	1	1
	残存率(%)	100	99.7	99.2	98.4

#### 【本剤の承認された用法及び用量】：

##### ■アレロック錠〔普通錠〕

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。

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。

■アレロック OD 錠 5

保存形態：無色澄明瓶（開放）

Lot	保存条件	試験項目	保存期間			
			Initial	7日	15日	30日
A	40℃	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	-0.4	-0.3	-0.4
		残存率(%)	100	98.8	101.3	101.2
	25℃ 1000lx	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	-0.3	-0.4	-0.4
		残存率(%)	100	100.8	101.2	100.4
	25℃ 75%RH	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	1.2	1.1	1.1
		残存率(%)	100	102.1	100.9	100.5
B	40℃	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	-0.2	-0.3	-0.2
		残存率(%)	100	102.0	100.3	101.5
	25℃ 1000lx	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	-0.1	-0.1	-0.1
		残存率(%)	100	100.3	102.4	102.3
	25℃ 75%RH	外観	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末	ごくうすい 黄色粉末
		重量変化率(%)	0	1.3	1.4	1.4
		残存率(%)	100	101.4	101.4	101.0

【本剤の承認された用法及び用量】：

■アレロック OD 錠

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。

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。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

## 2.その他の関連資料

<参考>

### [アレロック顆粒 0.5%一分包安定性試験]

- ここに記載している分包安定性試験結果は参考情報である。
- 保存状態ほか試験条件により結果が異なる場合がある。

#### ●試験方法

保存条件：25°C/60%RH、40°C/75%RH、40°C

包装形態：ガラス瓶開放又は下表の3包材（PPE、グラシン、セロポリ）

包材名（□は略号）	構成	透湿度（g/m <sup>2</sup> /24hr）
ラミネート加工セロファン〔PPE〕	セロファン/ポリプロピレン	22.3
ラミネート加工グラシン紙〔グラシン〕	グラシン/ポリエチレン	40.9
ラミネート加工セロファン〔セロポリ〕	セロファン/ポリエチレン	4.0

配合量：アレロック顆粒の1回最大投与量（1g）

観察期間：配合直後、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月

測定項目：外観（色、流動性）、重量増加率（%）、残存率（%）※1

外観の判定基準：下表に示す判定基準に従った

スコア	観察結果
－	全く変化のないもの
±	変化の有無が疑わしいもの
+	明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えないもの（膨潤が認められたり、流動性の変化などがある）
++	調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの（潮解あるいは凝集などがある）

※1) 試料中のオロパタジン塩酸塩含量を算出し、開始直後のオロパタジン塩酸塩含量を100%とした時の残存率を算出した。  
オロパタジン塩酸塩の含量はHPLC法により測定した

包材名	条件	項目	開始直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
ガラス瓶 開放	25°C/ 60%RH	外観	淡黄赤色	－	－	－
		重量増加率（%）	0	0.6	0.5	0.6
		残存率（%）	100	100.9	100.8	99.6
	40°C/ 75%RH	外観	淡黄赤色	－	－	－
		重量増加率（%）	0	0.9	1.1	0.8
		残存率（%）	100	100.6	101.0	99.6
	40°C	外観	淡黄赤色	－	－	－
		重量増加率（%）	0	0.0	-0.1	-0.1
		残存率（%）	100	100.2	100.7	100.2

包材名	条件	項目	開始直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
PPE	25°C/ 60%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.5	0.5	0.5
		残存率 (%)	100	101.0	100.1	99.5
	40°C/ 75%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	1.0	1.0	1.0
		残存率 (%)	100	100.0	99.5	98.6
	40°C	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.0	0.0	0.0
		残存率 (%)	100	100.5	99.4	98.8
グラシン	25°C/ 60%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.5	0.5	0.6
		残存率 (%)	100	101.0	101.2	100.6
	40°C/ 75%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	1.0	0.9	1.0
		残存率 (%)	100	100.6	100.4	99.4
	40°C	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.2	0.0	0.0
		残存率 (%)	100	100.6	100.5	101.0
セロポリ	25°C/ 60%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.5	0.4	0.5
		残存率 (%)	100	101.6	101.1	100.4
	40°C/ 75%RH	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	1.0	1.0	1.1
		残存率 (%)	100	101.4	101.2	100.0
	40°C	外観	淡黄赤色	-	-	-
		重量増加率 (%)	0	0.1	0.1	0.1
		残存率 (%)	100	101.0	101.0	100.0

## [アレロック顆粒 0.5%－他剤との配合変化試験]

- ここに記載している配合試験結果は参考情報であり、配合を推奨するものではない。
- 本試験結果は、アレロック顆粒 0.5%と他剤とを配合した際のアレロック顆粒 0.5%の外観、重量増加率ならびに残存率を示したものであり、他剤の残存率等の測定は実施していない。
- 調製方法や保存状態ほか、試験（配合）条件により結果が異なる場合がある。
- 処方にあたっては、各薬剤の製品添付文書も参照のこと。
- 製品名は試験実施時（2011年9月～2012年9月）のものを記載している。

### ●試験方法

保存条件：25°C/75%RH

包装形態：ポリラミネートグラシン紙

配合量：アレロック顆粒の1回最大投与量（1g）/他剤の1日最大投与量<sup>\*1</sup>

観察期間：配合直後、7日、14日、30日

測定項目：外観（色、流動性）<sup>\*\*2</sup>、重量変化率（%）、残存率（%）<sup>\*\*3</sup>

外観の判定基準：下表に示す判定基準に従った

スコア	観察結果
－	全く変化のないもの
±	変化の有無が疑わしいもの
+	明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えないもの（膨潤が認められたり、流動性の変化などがある）
++	調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの（潮解あるいは凝集などがある）

※1) ①年齢区分別用量設定の場合：小児の最高年齢区分の用量

②体重換算による用量設定の場合：

小児上限がある場合は上限用量

小児の上限用量がない場合は15歳の男女平均体重56kg\*を用いた用量算定（ただし、最大用量は成人の最低用量とする）

\*：平成12年乳幼児身体発育調査（厚生労働省）、平成19年学校保健統計調査（文部科学省）より

※2) アレロック顆粒 0.5%のみ観察

※3) 配合試料中のオロパタジン塩酸塩含量を算出し、配合直後の配合試料中のオロパタジン塩酸塩含量を100%とした時の残存率を算出した。オロパタジン塩酸塩の含量はHPLC法により測定した

配合薬剤			項目	保存期間（日）			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
抗ヒスタミン薬・ 抗アレルギー薬	アイピーディ ドライシロップ 5%	6.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	－	－	－
			重量増加率(%)	0	0.7	0.9	1.0
			残存率(%)	100	99.1	99.4	99.3
	アタラックス-P ドライシロップ 2.5%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	－	－	－
			重量増加率(%)	0	0.6	0.5	0.5
			残存率(%)	100	100.4	100.8	100.3
	アレギサル ドライシロップ 0.5%	4.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	－	－	－
			重量増加率(%)	0	0.3	0.4	0.4
			残存率(%)	100	98.6	99.0	98.6
	アレジオン ドライシロップ 1%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	－	－	－
			重量増加率(%)	0	1.4	1.8	2.3
			残存率(%)	100	100.7	99.9	99.3

配合薬剤			項目	保存期間（日）			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
抗ヒスタミン薬・ 抗アレルギー薬	インターール細粒 10%	4.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.8	0.9
			残存率(%)	100	100.3	101.1	99.9
	オノン ドライシロップ 10%	4.5	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.9	0.9	0.9
			残存率(%)	100	100.0	99.8	100.4
	クラリチン ドライシロップ 1%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.6	0.6	0.6
			残存率(%)	100	101.5	101.0	101.4
	ザジテン ドライシロップ 0.1%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.8	0.8
			残存率(%)	100	101.2	99.3	98.7
	ジルテック ドライシロップ1.25%	0.8	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.9	1.9	1.9
			残存率(%)	100	99.2	99.3	100.3
	ゼスラン小児用 細粒 0.6%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.9	0.9	1.0
			残存率(%)	100	100.3	99.9	99.9
	セルテクト ドライシロップ 2%	2.1	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.0	0.2	0.3
			残存率(%)	100	98.3	99.1	99.0
	タベジール散 1%	0.2	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.6	0.9	0.4
			残存率(%)	100	99.7	99.2	99.3
	テルギンG ドライシロップ 0.1%	1.3	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.5	0.4	0.4
			残存率(%)	100	100.1	99.0	100.4
	ヒベルナ散 10%	0.15	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.6	0.9
			残存率(%)	100	100.8	99.6	99.8
ピレチア細粒 10%	0.15	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	1.2	1.1	0.9	
		残存率(%)	100	99.5	99.2	100.5	
ベリアクチン散 1%	0.4	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	0.5	0.8	1.7	
		残存率(%)	100	100.4	99.5	99.5	
ポララミン散 1%	0.2	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	1.2	1.0	1.3	
		残存率(%)	100	100.5	100.9	99.8	
ポララミン ドライシロップ 0.2%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	0.5	0.5	1.0	
		残存率(%)	100	100.3	100.7	100.2	
リザベン細粒 10%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	0.2	0.4	0.6	
		残存率(%)	100	98.4	98.7	97.9	



配合薬剤			項目	保存期間（日）			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
抗ヒスタミン薬・ 抗アレルギー薬	リザベン ドライシロップ 5%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.4	0.4	0.6
			残存率(%)	100	99.7	99.3	99.2
気管支拡張剤	テオドール ドライシロップ 20%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.9	0.9
			残存率(%)	100	99.1	98.8	100.1
	テオドール顆粒 20%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.1	1.2	1.1
			残存率(%)	100	100.5	100.7	101.9
	ベラチン ドライシロップ 小児用 0.1%	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.4	0.3	0.3
			残存率(%)	100	100.5	99.4	100.0
	ホクナリン ドライシロップ 0.1% 小児用	2.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.3
			残存率(%)	100	99.2	98.5	99.0
	メブチン ドライシロップ0.005%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.3
			残存率(%)	100	98.8	99.4	98.3
去たん剤	ピソルボン細粒 2%	0.6	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	±
			重量増加率(%)	0	2.2	3.3	5.7
			残存率(%)	100	100.2	100.2	100.5
	ムコサル ドライシロップ 1.5%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.9	1.2	1.5
			残存率(%)	100	99.8	98.6	98.7
	小児用ムコソルバン DS1.5%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.7	0.8	0.9
			残存率(%)	100	99.8	100.2	100.2
	ムコダイン細粒 50%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	2.1	2.2	2.6
			残存率(%)	100	100.4	99.7	100.6
	ムコダイン DS50%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.6	2.0	2.1
			残存率(%)	100	99.9	99.1	99.6
鎮咳去たん剤	アスピリン散 10%	0.6	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.9	1.0
			残存率(%)	100	100.0	99.3	100.5
	アスピリン ドライシロップ 2%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	±
			重量増加率(%)	0	1.0	1.4	2.7
			残存率(%)	100	99.8	99.4	99.5
	コデインリン酸塩 散 1%「第一三共」	6.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.1	0.1	0.1
			残存率(%)	100	99.8	99.6	100.3
鎮咳剤	メジコン散 10%	0.15	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.9	1.7
			残存率(%)	100	100.2	99.4	99.9

配合薬剤			項目	保存期間 (日)			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
鎮咳剤	ニチコデ配合散	2.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.3
			残存率(%)	100	101.2	100.6	101.6
抗生物質	オラスポア小児用 ドライシロップ 10%	16.8*1	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.8	0.8	0.9
			残存率(%)	100	99.8	97.6	98.4
	オラパネム 小児用細粒 10%	6.7*2	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	1.6	1.8	2.0
			残存率(%)	100	96.2	97.7	97.4
	エリスロシン ドライシロップ 10%	8.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.6	0.8	1.1
			残存率(%)	100	99.8	99.8	99.5
	エリスロシン ドライシロップW20%	4.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	1.1	1.2	1.3
			残存率(%)	100	100.6	99.2	98.9
	クラリス ドライシロップ 10%小児用	4.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	2.4	2.9	3.4
			残存率(%)	100	99.3	99.9	99.4
	ケフラル細粒 小児用 100mg	7.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.7	0.7	0.7
			残存率(%)	100	99.9	99.2	99.4
	ケフレックス シロップ用細粒 100	10.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.3
			残存率(%)	100	99.4	99.0	99.4
	ケフレックス シロップ用細粒 200	5.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.7	0.7	0.6
			残存率(%)	100	99.2	99.4	98.9
	ジスロマック 細粒小児用 10%	5.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	1.0	1.2	1.3
			残存率(%)	100	99.3	98.9	99.7
	セフゾン細粒 小児用 10%	3.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.5	0.5	0.5
			残存率(%)	100	99.5	100.5	99.6
	トミロン 細粒小児用 10%	1.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-
			重量増加率(%)	0	0.9	0.8	0.9
			残存率(%)	100	100.0	100.3	100.9
	パセトシン細粒 10%	7.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	±	±	±
			重量増加率(%)	0	0.8	0.8	0.9
			残存率(%)	100	99.2	100.0	100.0
バナナ ドライシロップ 5%	4.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	±	±	±	
		重量増加率(%)	0	3.3	4.2	5.5	
		残存率(%)	100	98.8	99.5	98.4	
ファロム ドライシロップ 小児用 10%	4.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	-	-	-	
		重量増加率(%)	0	0.5	0.5	0.6	
		残存率(%)	100	99.4	99.6	98.8	

\*1 : オラスポア小児用ドライシロップ 10% 4.2g に対し、アレロック顆粒剤 0.25g の 1/4 スケールで試験を実施

\*2 : オラパネム小児用細粒 10% 3.35g に対し、アレロック顆粒剤 0.5g の 1/2 スケールで試験を実施

配合薬剤			項目	保存期間（日）			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
抗生物質	フロロモックス 小児用細粒 100mg	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	2.3	2.7	3.7
			残存率(%)	100	100.5	99.5	100.7
	ホスミシン ドライシロップ 200	10.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.0	1.5	1.8
			残存率(%)	100	101.9	101.2	99.8
	ホスミシン ドライシロップ 400	5.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.5	1.9	2.1
			残存率(%)	100	99.8	98.6	98.2
	メイアクトMS 小児用細粒 10%	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	2.6	2.6	2.6
			残存率(%)	100	98.6	100.1	100.4
	リカマイシン ドライシロップ 200	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.9	0.9
			残存率(%)	100	101.2	101.0	101.7
合成抗菌剤	オゼックス 細粒小児用 15%	2.4	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.4	0.4	0.4
			残存率(%)	100	99.9	100.3	102.6
	クラビット細粒 10%	5.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.2	0.2	0.3
			残存率(%)	100	100.1	100.0	99.5
総合感冒剤	幼児用 PL 配合顆粒	12.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.2
			残存率(%)	100	99.5	99.8	99.0
抗ウイルス剤	ゾピラックス 顆粒 40%	2.5	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.2	1.3	1.2
			残存率(%)	100	100.0	98.7	99.1
止しゃ剤, 整腸剤	ビオフェルミン R 散	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	±	±	±
			重量増加率(%)	0	4.6	6.4	7.8
			残存率(%)	100	99.0	99.7	100.0
	ビオフェルミン 配合散	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	5.4	7.1	8.7
			残存率(%)	100	99.0	98.6	99.7
	ミヤBM細粒	1.5	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.8	2.0	1.9
			残存率(%)	100	100.1	98.8	98.9
	ラックビー R 散	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	5.6	6.7	7.6
			残存率(%)	100	100.5	100.5	99.8
ラックビー微粒 N	3.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	—	
		重量増加率(%)	0	5.8	7.4	8.4	
		残存率(%)	100	98.6	98.4	99.8	
健胃消化剤	ミルラクト細粒 50%	1.0	外観（色・流動性）	淡黄赤色	—	—	±
			重量増加率(%)	0	1.8	2.1	3.3
			残存率(%)	100	99.5	99.4	98.8

配合薬剤			項目	保存期間 (日)			
薬効分類	製品名	配合量(g)		配合直後	7	14	30
消化管運動機能改善剤	ナウゼリン細粒 1%	3.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.8	2.1	2.2
			残存率(%)	100	99.3	99.5	99.4
	ナウゼリンドライシロップ 1%	3.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.4	0.4	0.4
			残存率(%)	100	100.0	98.8	99.3
酵素製剤	アクディーム細粒 10%	2.7	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.4	1.4	1.6
			残存率(%)	100	100.5	99.7	100.3
	アクディーム細粒 45%	0.6	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	2.3	2.4	2.8
			残存率(%)	100	99.6	99.4	99.0
	ノイチーム顆粒 10%	0.6	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	2.0	1.9	1.8
			残存率(%)	100	99.5	99.3	100.2
副腎ホルモン剤	プレドニゾン散「タケダ」 1%	0.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.8	1.6	2.3
			残存率(%)	100	100.1	99.8	100.1
	リンデロン散 0.1%	0.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.8	0.7	0.6
			残存率(%)	100	99.5	99.3	100.3
ビタミン剤	ピオチン・ドライシロップ 0.1%「ホエイ」	0.5	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.6	0.6	0.7
			残存率(%)	100	100.4	99.4	98.6
	ピオチン散 0.2%「ホエイ」	0.25	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	1.0	1.0	1.0
			残存率(%)	100	99.7	98.9	98.1
止血剤	トランサミン散 50%	4.0	外観 (色・流動性)	淡黄赤色	—	—	—
			重量増加率(%)	0	0.3	0.3	0.2
			残存率(%)	100	99.4	99.5	98.9



協和キリン株式会社

ALK0001AJB22C