

アレルギー性疾患治療剤

指定医薬品

アレロック[®]錠 2.5
アレロック[®]錠 5ALLELOCK[®] Tablets
塩酸オロパタジン錠

	2.5mg錠	5mg錠
承認番号	21200AMZ00645	21200AMZ00646
薬価収載	2001年2月	2001年2月
販売開始	2001年3月	2001年3月
国際誕生	1996年12月	

【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

※※【組成・性状】

1. 組成

品名	アレロック錠2.5	アレロック錠5
有効成分	1錠中塩酸オロパタジン 2.5mg	1錠中塩酸オロパタジン 5mg
添加物	エチルセルロース、黄色 三二酸化鉄、日局カルナ ウパロウ、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、 日局軽質無水ケイ酸、日 局結晶セルロース、日局 酸化チタン、三二酸化 鉄、日局ステアリン酸マ グネシウム、日局乳糖、 日局ヒドロキシプロピル メチルセルロース2910、 ポリビニルアルコール (部分けん化物)	黄色三二酸化鉄、日局カル ナウパロウ、クロスカル メロースナトリウム、 日局結晶セルロース、日 局酸化チタン、三二酸化 鉄、日局ステアリン酸マ グネシウム、日局乳糖、 日局ヒドロキシプロピル メチルセルロース2910、 ポリビニルアルコール (部分けん化物)

2. 製剤の性状

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
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)

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)

【用法・用量】

通常、成人には1回塩酸オロパタジンとして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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能低下患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照]
- 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 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十分注意すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、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。

3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、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。

4) 本剤の使用により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。

3. 副作用

承認時において、1,746例中、副作用の発現例は281例(発現率16.1%)で、328件であった。

主な副作用は眠気203件(11.6%)、倦怠感27件(1.5%)、口渇11件(0.6%)、腹痛9件(0.5%)等であった。

また主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇3.5%(54/1,536)、AST(GOT)上昇2.0%(31/1,538)等であった。

1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、AI-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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			紅斑等の発疹、 痒痒、浮腫(顔面・ 四肢等)、呼吸困難	
※精神神経系	眠気	倦怠感、口渇	頭痛・頭重感、 めまい、しびれ感、 集中力低下	不随意運動(顔面・ 四肢等)
※消化器		腹痛、 腹部不快感	嘔気、下痢、 口内炎・口角炎・ 舌痛、胸やけ、 食欲亢進、便秘	
肝臓		AST(GOT)、 ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、 AI-Pの上昇	総ビリルビンの 上昇	
血液		白血球、好酸球 の増多	白血球、リンパ球 の減少	
※腎臓・泌尿器		尿潜血、 尿蛋白陽性	血中クレアチニン、 BUNの上昇、 排尿困難	
※循環器			血圧上昇	動悸
※その他		血清コレステ ロール上昇、 尿糖陽性	胸部不快感、 体重増加	味覚異常、 月経異常、 ほてり、 筋肉痛、 関節痛

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

高齢者では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に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

8. 適用上の注意

1) 薬剤交付時

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報告されている。]

※※2) 薬剤分割時

分割したときは遮光下に保存すること。

9. その他の注意

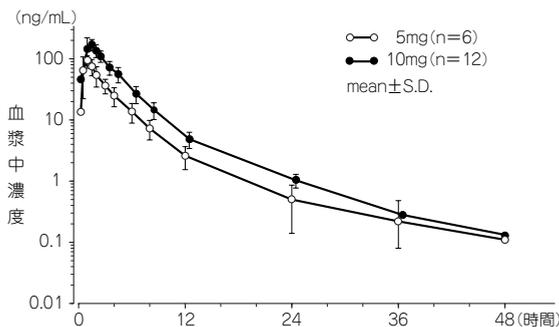
因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

1) 単回投与¹⁾

健康成人に塩酸オロパタジン5mg及び10mgを絶食下単回経口投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法(RIA法)により測定した。



薬物速度論的パラメータ

パラメータ 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
5mg	107.66 ±22.01	1.00 ±0.32	8.75 * ±4.63	326 * ±63
10mg	191.78 ±42.99	0.92 ±0.47	7.13 ** ±2.21	638 ** ±136

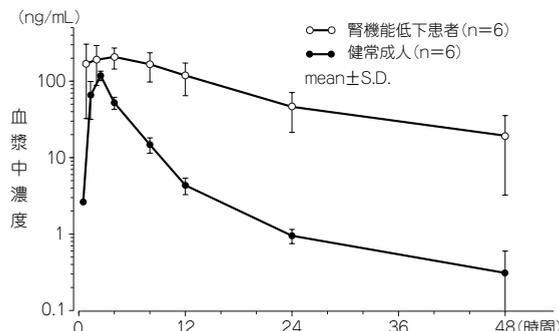
*: n=4, **: n=10

2) 反復投与¹⁾

健康成人8名に塩酸オロパタジン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、第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。(測定法: RIA法)

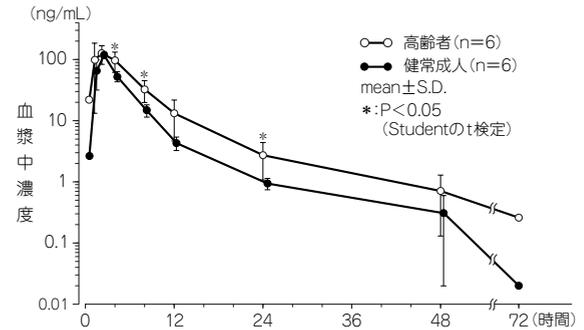
3) 腎機能低下患者(血液透析導入前)への単回投与²⁾

クレアチニンクリアランスが2.3~34.4mL/minの腎機能低下患者6名に塩酸オロパタジン10mgを朝食後単回経口投与した場合の血漿中濃度は、投与後1.0~8.0時間にC_{max}を示し、一相性に消失した。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。(測定法: RIA法)



4) 高齢者への単回投与³⁾

高齢者(70歳以上)6名に塩酸オロパタジン10mgを単回経口投与した場合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時間とおおむね同様であった。(測定法: RIA法)



2. 分布

● 体組織への分布(参考: ラットでのデータ⁴⁾)

ラットに¹⁴C-塩酸オロパタジン1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

● 通過性・移行性(参考: ラットでのデータ⁴⁾⁵⁾

血液-脳関門通過性	ラットに ¹⁴ C-塩酸オロパタジン1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、そのC _{max} は血漿中放射能のC _{max} の約1/25であった。
血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに ¹⁴ C-塩酸オロパタジン1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに ¹⁴ C-塩酸オロパタジン1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能のAUC _{0-∞} は、血漿中放射能のAUC _{0-∞} の約1.5倍であった。

● 蛋白結合率(in vitro 限外ろ過法⁶⁾)

添加濃度 (ng/mL)	0.1	10	1000
血清蛋白結合率 (%)	54.7	55.2	54.7

3. 代謝¹⁾⁷⁾

健康成人に塩酸オロパタジン80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-モノ脱メチル体約1%(未変化体とのAUC比)であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1%(48時間までの累積尿中排泄率)であった。

4. 尿中排泄¹⁾

健康成人に塩酸オロパタジン5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の累積尿中排泄率は、投与量の63.0~71.8%であった。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経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。

【臨床成績】

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1. アレルギー性鼻炎^{8)~10)}

国内42施設で実施された試験での有効率は62.9%(117/186)であった。

また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率(「改善」以上)は塩酸オロパタジン62.4%(53/85)、オキサトミド56.6%(47/83)であった。10%上乗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」)は塩酸オロパタジン68.0%(70/103)、オキサトミド61.4%(62/101)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; χ^2 検定)。

2. 蕁麻疹^{11)~14)}

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6%(225/279)であった。

また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率(「改善」以上)は塩酸オロパタジン77.7%(87/112)、フマル酸ケトチフェン66.9%(81/121)であった。主たる検定であるU検定において、塩酸オロパタジンはフマル酸ケトチフェンと比べ有意な改善を示した(p=0.019; U検定、p=0.093; χ^2 検定)。概括安全度の安全率(「安全性に問題なし」)は塩酸オロパタジン77.2%(95/123)、フマル酸ケトチフェン53.9%(69/128)であった。塩酸オロパタジンはフマル酸ケトチフェン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; χ^2 検定)。

3. 皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎、痒痒、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)¹⁵⁾

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6%(91/122)、痒痒に対する有効率は50.8%(31/61)、皮膚痒痒症に対する有効率は49.3%(33/67)、尋常性乾癬に対する有効率は52.8%(28/53)、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3%(15/18)であり、全体での有効率は61.7%(198/321)であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確認する成績が得られていない。

(高齢者(65歳以上)における臨床成績)¹⁶⁾

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、蕁麻疹31例、痒痒性皮膚疾患100例)における副作用発現率は22.5%(43/191)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2件(1.0%)、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)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)、アレルギー性鼻炎100%(2/2)、蕁麻疹80.6%(25/31)、皮膚疾患に伴う痒痒全体で58.3%(49/84)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

塩酸オロパタジンは、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質(ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等)の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

2. 薬理作用

1) 抗ヒスタミン作用¹⁷⁾¹⁸⁾

受容体結合実験において、ヒスタミンH₁受容体に強い拮抗作用(K_i値: 16 nmol/L)を有するが、ムスカリンM₁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。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル(モルモット、ラット)において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。^{19)~21)} ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。²²⁾²³⁾ 能動感作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。²⁴⁾ また、モルモットにおいて、血小板活性化因子(PAF)による気道過敏性亢進を抑制した。²⁵⁾

3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響^{26)~28)}

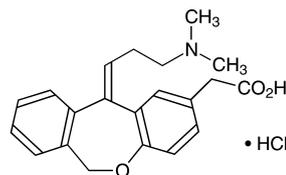
ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制(IC₅₀値: 72 μmol/L: 卵白アルブミン刺激、110 μmol/L: ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26 μmol/L: A-23187刺激、270 μmol/L: コンパウンド48/80刺激)するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン(IC₅₀値: 1.8 μmol/L)、トロンボキサン(IC₅₀値: 0.77 μmol/L)、PAF(産生: 10 μmol/Lで52.8%抑制、遊離: 10 μmol/Lで26.7%抑制)等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

4) タキキニン遊離抑制作用²⁹⁾³⁰⁾

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。塩酸オロパタジンは、モルモットの主気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキキニン関与の収縮反応を抑制(IC₅₀値: 5.0 μmol/L)した。その作用はカリウムチャネル(SKCaチャネル: small conductance Ca²⁺-activated K⁺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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 塩酸オロパタジン Olopatadine hydrochloride
化学名: (Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz[b, e]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride
分子式: C₂₁H₂₃NO₃·HCl=373.87
化学構造式:



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。
溶解性: 胃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。

融点: 約250℃(分解)

分配係数: logP^{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緩衝液

【包装】

アレロック錠2.5: [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

アレロック錠5: [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)、3000錠(10錠×300)

[バラ] 500錠

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(主要文献)	(文献請求No.)
1) 角尾道夫, 他: 基礎と臨床, 29 , (16), 4129, (1995)	013-372
2) 越川昭三, 他: 腎と透析, 42 , (1), 107, (1997)	013-356
3) 小林真一, 他: 臨床薬理, 27 , (4), 673, (1996)	013-357
4) 大石孝義, 他: 薬物動態, 10 , (5), 651, (1995)	013-374
5) 大石孝義, 他: 薬物動態, 10 , (5), 707, (1995)	013-375
6) 佐藤 隆, 他: 社内資料	
7) 藤田和浩, 他: 社内資料	
8) 奥田 稔, 他: 社内資料	013-350
9) 奥田 稔, 他: 社内資料	013-349
10) 奥田 稔, 他: 社内資料	013-348
11) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17 , (2), 191, (2001)	013-343
12) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17 , (2), 211, (2001)	013-344
13) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17 , (2), 237, (2001)	013-347
14) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 12 , (8), 1597, (1996)	013-345
15) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 12 , (8), 1615, (1996)	013-346
16) 米田 晃, 社内資料	
17) 野中裕美, 他: 薬理と臨床, 5 , (10), 1817, (1995)	013-361
18) 佐々木康夫, 他: 社内資料	013-370
19) 貝瀬俊彦, 他: アレルギー, 44 , (10), 1229, (1995)	013-371
20) C. Kamei, et al.: Arzheim.-Forsch/Drug Res., 45 , (I), 1005, (1995)	013-396
21) T. Kaise, et al.: Jpn. J. Pharmacol., 69 , 435, (1995)	013-395
22) 石井秀衛, 他: 日薬理誌, 106 , 289, (1995)	013-473
23) 石井秀衛, 他: 基礎と臨床, 29 , (14), 3543, (1995)	013-474
24) K.Ohmori, et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 110 , 64, (1996)	014-103
25) 佐々木康夫, 他: 日薬理誌, 106 , 347, (1995)	013-449
26) 佐々木康夫, 他: 薬理と臨床, 5 , (10), 1837, (1995)	013-369
27) T. Ikemura, et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 110 , 57, (1996)	013-394
28) 池村俊秀, 他: 社内資料	
29) T. Ikemura, et al.: Br. J. Pharmacol., 117 , 967, (1996)	013-492
30) 池村俊秀, 他: 社内資料	

(文献請求先)

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社 学術部

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2-5
電話 03 (3293) 3412
FAX 03 (3293) 3475
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)



製造発売元
協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1



プロモーション提携
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

DI

