

## 審査報告書

平成 21 年 1 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	① ジルテックドライシロップ 1.25 %、② ジルテック錠 5
[一 般 名]	セチリジン塩酸塩
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 10 月 12 日（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症） 平成 20 年 5 月 28 日（アレルギー性鼻炎に係る再申請）
[剤型・含量]	① 1 g 中にセチリジン塩酸塩 12.5 mg を含有するドライシロップ剤、② 1 錠中にセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 21 年 1 月 21 日

[販 売 名] ① ジルテックドライシロップ 1.25 %、② ジルテック錠 5  
[一 般 名] セチリジン塩酸塩  
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 10 月 12 日 (アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・  
皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症))  
平成 20 年 5 月 28 日 (アレルギー性鼻炎に係る再申請)

### [審査結果]

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒に対する本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績から示されたと判断する。安全性については、現時点において類薬と比較して特段の問題はないと考えるが、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、小児における使用実態下での安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果] 〔成人〕

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

### 〔小児〕

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴う  
そう痒

(下線部追加)

### [用法・用量] ① 〔成人〕

通常、成人には 1 回 0.8 g (セチリジン塩酸塩として 10 mg) を 1 日 1 回、就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1.6 g (セチリジン塩酸塩として 20 mg) とする。

### 〔小児〕

通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 0.2 g (セチリジン塩酸塩として 2.5 mg) を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 0.4 g (セチリジン塩酸塩として 5 mg) を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

(下線部追加)

### ② 〔成人〕

通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10 mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20 mgとする。

〔小児〕

通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5 mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

(下線部追加)

## 審査報告（1）

平成 20 年 12 月 8 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	① ジルテックドライシロップ 1.25 %、② ジルテック錠 5
[一 般 名]	セチリジン塩酸塩
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 10 月 12 日（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症） 平成 20 年 5 月 28 日（アレルギー性鼻炎に係る再申請）
[剤型・含量]	① 1 g 中にセチリジン塩酸塩 12.5 mg を含有するドライシロップ剤、② 1 錠中にセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症
[申請時用法・用量]	① <u>[成人]</u> 通常、成人には 1 回 0.8 g（セチリジン塩酸塩として 10 mg）を 1 日 1 回、就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1.6 g（セチリジン塩酸塩として 20 mg）とする。 <u>[小児]</u> <u>通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 0.2 g（セチリジン塩酸塩として 2.5 mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 0.8 g（セチリジン塩酸塩として 10 mg）とする。</u> <u>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 0.4 g（セチリジン塩酸塩として 5 mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1.6 g（セチリジン塩酸塩として 20 mg）とする。</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p> ② <u>[成人]</u> 通常、成人にはセチリジン塩酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20 mg とする。 <u>[小児]</u> <u>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20 mg とする。</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

申請製剤の有効成分であるセチリジン塩酸塩（本薬）は、ユーシービー社（ベルギー）で開発されたヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬である。

本邦においては、本薬5 mg錠及び10 mg錠が1998年6月に、また、本薬ドライシロップ剤1.25%が2005年10月に、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」の効能・効果について、通常、成人に対して1日1回10 mgの用法・用量で承認を取得している。

海外においては、本薬は2008年11月現在、ベルギー、英国、米国等117の国と地域で、小児のアレルギー性鼻炎、アレルギーに起因するそう痒症及び蕁麻疹に係る適応で承認されている（成人については、118の国と地域で承認）。

本邦においては、20██年██月より小児に対する本薬の臨床開発が開始され、国内臨床試験成績等から小児の「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、20██年██月に本薬5 mg錠について7歳以上の小児への適応拡大に係る一部変更承認申請、本薬ドライシロップ剤1.25%について2歳以上の小児への適応拡大に係る一部変更承認申請がなされたが、審査の過程において、アレルギー性鼻炎に対する有効性の根拠が不十分であることが指摘され、当該適応に係る申請については20██年██月に取り下げられた。その間、アレルギー性鼻炎患児を対象とする国内第III相試験（A424試験）が追加実施され、有効性及び安全性が確認されたとして、2008年5月に改めてアレルギー性鼻炎の小児への適応拡大に係る一部変更承認申請が行われた。

なお、今回の申請に際しては、「薬理試験に関する資料」、「毒性試験に関する資料」及び「薬物動態試験に関する資料」は新たに提出されていない。

### 2. 品質に関する資料

本申請においては、本薬ドライシロップ剤1.25%について、既承認のボトル品、0.8 g分包品に加えて、0.4 g分包品が新たに追加された。

機構は、0.4 g分包品の製造方法及び安定性について妥当であると判断した。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人小児を対象とした臨床試験から得られたデータによる母集団薬物動態解析結果（A316、A413 解析）が提出された。参考資料として、海外で実施された薬力学試験（A168試験）の成績が提出された。また、追加実施された国内臨床試験（A424試験）における血清中本薬濃度の測定結果も提出された。

国内臨床試験における血清中本薬濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) により測定された (定量下限: 0.5 ng/mL)。また、海外臨床試験では、高速液体クロマトグラフ法又はガスクロマトグラフ法により測定された。

## (1) 母集団薬物動態解析

### ① A316 解析 (5.3.3.5-2)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした試験 (A275 試験) 及びアレルギー性鼻炎、慢性呼吸器感染などのアレルギー素因を有する外国患児を対象とした 6 試験 (CTR-CDN-86013、86-N-0002、A089、A172、A176、9242/9319 試験) の計 7 試験より得られた 184 例 (0.5~15.0 歳、男児 133 例、女児 51 例、日本人 72 例、外国人 112 例)、908 測定点 (日本人 72 測定点、外国人 836 測定点) の血中本薬濃度データを用いて、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア: NONMEM (version ■■■■■)) による母集団薬物動態解析が実施された。クリアランス (CL/F) 及び分布容積 (V/F) に及ぼす変動要因として、年齢、体重、身長、体表面積 (BSA)、性別、民族及びクレアチニンクリアランス (CLcr) の影響が検討された結果、年齢はクリアランス (CL/F) 及び分布容積 (V/F)、民族は CL/F に影響を及ぼすことが示唆された (単変量解析ではすべての因子に有意差が認められたが、多変量解析では年齢と相関する体重、身長、BSA については考慮していない)。最終モデルに基づく薬物動態パラメータの母集団平均値は以下のとおりであった。

クリアランス (CL/F) (日本人小児) :  $1.020 + 0.103 \times \text{年齢} \text{ (L/h)}$

クリアランス (CL/F) (外国人小児) :  $0.745 + 0.103 \times \text{年齢} \text{ (L/h)}$

分布容積 (V/F) :  $3.88 + 1.34 \times \text{年齢} \text{ (L)}$

吸収速度定数 (ka) :  $2.05 + [(CL/F)/(V/F)] \text{ (h}^{-1}\text{)}$

母集団平均値からの個体間変動 (CV%) は CL/F : 30.4%、V/F : 16.4%、ka : 144%、薬物濃度の残差変動は 26.5% であった。母集団薬物動態解析の対象となった被験者の平均年齢は 8.5 歳であり、この年齢における CL/F の推定値は日本人小児 1.90 L/h、外国人小児 1.62 L/h、V/F は 15.3 L、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は日本人小児 5.6 h、外国人小児 6.5 h と算出された。

申請者は、この解析より、日本人小児では、外国人小児に比べ CL/F がやや高く、 $t_{1/2}$  がやや短かったが、日本人小児及び外国人小児 (高年齢層: 7~15 歳) に本薬 10 mg/日分 2 (5 mgBID) を投与した際の定常状態の最低血清中濃度 ( $C_{ss \text{ min}}$ ) 及び最高血清中濃度 ( $C_{ss \text{ max}}$ ) を予測したところ、日本人成人に既承認の用法・用量 (10 mg/日分 1 (10 mgOD)) を投与した際の  $C_{ss \text{ min}} \sim C_{ss \text{ max}}$  の範囲 (29.7~438 ng/mL) にほぼ含まれたことから、臨床上的影響は大きくはないものとする旨を説明している。また、0.5~6 歳の外国人小児に本薬 5 mg/日分 2 (2.5 mgBID)、6~12 歳の外国人小児に本薬 5 mgBID を投与した際の  $C_{ss \text{ min}}$  及び  $C_{ss \text{ max}}$  に大きな違いはなく、いずれも外国人成人に本薬 10 mgOD を投与した際の  $C_{ss \text{ min}} \sim C_{ss \text{ max}}$  の範囲内 (22~491 ng/mL) と予測されたことから、低年齢層の小児には高年齢層よりも低用量を投与することが適切と考えられたこと、さらに、日本人小児 (高年齢層: 7~15 歳) に本薬 5 mgBID を投与したときの  $C_{ss \text{ min}}$  及び  $C_{ss \text{ max}}$  は、日本人成人に本薬 10 mgOD を投与した際の  $C_{ss \text{ min}} \sim C_{ss \text{ max}}$  の範囲内であったが、10 mgOD を投与した際は、 $C_{ss \text{ max}}$  が日本人成人の値を上回り、また、外国人小児の特に低年齢層では、本薬を 1

日1回投与した際の  $C_{ss\ min}$  が日2回投与した際と比較して顕著に低くなる傾向であったことから、小児においては日2回投与が妥当である旨を説明している。

## ② A413 解析 (5.3.3.5-1)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした臨床試験 (A381、A388 試験)、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験 (A387 試験) 及びアトピー性皮膚炎等の各種皮膚疾患患児を対象とした臨床試験 (A389 試験) の計4試験より得られた合計453例 (2~14歳、男児276例 (低年齢層69例、高年齢層207例)、女児177例 (低年齢層52例、高年齢層125例))、787測定点の血清中本薬濃度データを用いて、一次吸収及び一次消失を伴う1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、NONMEM (version ██████████) による母集団薬物動態解析が実施された。CL/F 及び V/F に及ぼす変動要因として年齢、体重、BSA、性別、疾患及び CLcr の影響が検討された結果、体重が CL/F 及び V/F に影響を及ぼすことが示唆された。最終モデルに基づく薬物動態パラメータの母集団平均値は以下のとおりであった。

$$CL/F : 2.07 \times (\text{体重}/28)^{0.482} \text{ (L/h)}$$

$$V/F : 15.8 \times (\text{体重}/28)^{0.774} \text{ (L)}$$

$$ka : 1.06 + [(CL/F)/(V/F)] \text{ (h}^{-1}\text{)}$$

母集団平均値からの個体間変動 (CV%) は CL/F : 12.5 %、V/F : 22.7 % であり、薬物濃度の残差変動は 34.6 % であった。2~6歳の日本人小児における母集団薬物動態パラメータの推定値は、体重を低年齢層における中央値である 18.0 kg としたとき、CL/F : 1.67 L/h、V/F : 11.2 L、ka : 1.21 h<sup>-1</sup>、また、7~14歳の日本人小児における推定値は、体重を高年齢層における中央値である 30.8 kg としたとき、それぞれ 2.17 L/h、17.0 L、1.19 h<sup>-1</sup> であった。

申請者は、この解析より、低年齢層の日本人小児 (2~6歳 : 体重 10~40 kg) に本薬 2.5 mg BID、高年齢層の小児 (7~14歳 : 体重 20~80 kg) に本薬 5 mg BID を投与した際の  $C_{ss\ min}$  及び  $C_{ss\ max}$  の予測値は、日本人成人に既承認の用法・用量 (10 mg OD) を投与した際の  $C_{ss\ min} \sim C_{ss\ max}$  (33~438 ng/mL) のほぼ範囲内であったことを説明している。

## (2) A424 試験における血清中本薬濃度について

追加実施されたアレルギー性鼻炎患児を対象とした A424 試験において、本薬の血清中濃度が測定された。申請者は、当該試験と A381 試験から得られた血清中本薬濃度を比較した結果、本薬 2.5 mg BID 又は本薬 5 mg BID を投与した際の血清中本薬濃度の分布に両試験間で大きな差はなかったと説明している。

## (3) 薬力学試験 (A168 試験) (5.3.4.1-1、参考資料)

5.5~13歳の外国人健康小児 (57例) を対象に、本薬 10 mg OD と 5 mg BID の抗ヒスタミン効果を評価するため、無作為化二重盲検クロスオーバー法によりヒスタミン誘発皮膚反応試験が実施された。本薬 10 mg OD 又は 5 mg BID を3日間投与し、初回投与前、初回投与4、8、12、24時間後及び最終投与12、24、36、48、60時間後にヒスタミン誘発皮膚反応試験を実施した結果、初回投与前に対するヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑の抑制率 ((投与前の表面積 - 投与後の各

測定時点の表面積) / 投与前の表面積×100) は、初回投与 24 時間後では、10 mgOD 投与でそれぞれ 49.3 %及び 61.4 %、5 mgBID 投与で 83.5 %及び 70.9 %、最終投与 12 時間後では、10 mgOD 投与で 47.8 %及び 60.7 %、5 mgBID 投与で 88.6 %及び 84.1 %であり、10 mgOD に比べ 5 mgBID の方が、効果が長時間持続することが示された。

## <審査の概略>

### (1) 母集団薬物動態解析について

機構は、国内外患児の薬物動態を評価した A316 解析について、日本人及び外国人患児を併合して母集団薬物動態解析を行うことの妥当性、また日本人患児における薬物動態を評価した A413 解析について、対象疾患が異なる患児のデータを併合して母集団薬物動態解析を行うことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、① A316 解析において、外国人患児だけの最終モデルから推定された血中濃度推移と、日本人患児の血清中濃度の実測値の重なりは良好であったことから、外国人及び日本人患児のデータを併合して解析することは妥当と考えられること、② A413 解析について、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした A381 と A388 試験(435 測定点)、皮膚疾患患児を対象とした A387 と A389 試験 (346 測定点) の 2 つの集団に分けて、疾患別での被験者の特性 (年齢、身長、BSA、CLcr) を比較したところ大きな違いは認められなかったこと、また、それぞれの疾患別集団と全被験者集団における解析結果を比較した結果、各疾患別集団ともに全被験者集団における値と比較して変動はやや大きかったものの、推定値、個体間変動及び残差変動に大きな差はなかったことなどから、疾患別データを併合して解析することに問題はないと考える旨を説明した。

機構は、A413 解析については、上記の回答を了承し、疾患別データを併合した解析に特段の問題は認められないものと判断した。一方、A316 解析については、日本人症例数及び測定点が少ないこと等から、A316 解析のみをもって国内外患児における本薬の薬物動態の異同について詳細な議論をすることはできないと考えるものの、A316 及び A413 解析で検討された日本人と外国人患児の被験者背景や血中濃度及び母集団薬物動態解析に係る各種診断プロット等も含めて解析過程を確認し、A316 解析から推定された日本人及び外国人患児の血清中濃度範囲及び実測値は成人で有効性が認められている血清中濃度の範囲に概ね含まれ、また A413 解析に基づく血清中濃度範囲とも大きな相違はないことから、日本人患児の薬物動態を推定する上で、大きな問題はないと判断した。

### (2) 小児における用法・用量と臨床薬理学的考察について

機構は、本申請では、外国人患児における臨床試験及び日本人患児を含めた薬物動態の成績を根拠に国内第Ⅲ相試験の用法・用量が設定されているが、用法・用量設定の指標とした薬物動態パラメータとして、 $C_{ss\ max}$  及び  $C_{ss\ min}$  を選択した根拠を、本薬の薬物動態パラメータと有効性及び安全性との関連を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、本薬の最低有効血中濃度並びに安全域の血中薬物濃度を検討した試験は、国内外で実施していないことを説明した上で、小児は成人と比べ、特に低年齢層では体格に違いはあるものの、病態及び薬剤に対する反応性に大きな違いはなく、既承認である成人での曝露量と同程度



の曝露により成人と同様な有効性及び安全性が得られる、すなわち成人と同程度の  $C_{ss\ min}$  が維持されていれば小児においても有効性が示され、 $C_{ss\ max}$  が成人より小児で高くなる場合は、安全性に問題が生じる可能性が高くなると考え、小児の用法及び用量設定に際しては、成人の  $C_{ss\ max}$  及び  $C_{ss\ min}$  を指標とした旨を説明した。また、申請者は、臨床試験結果より本薬の血中濃度と有効性との間に明らかな相関はないと考えられるものの（臨床的有効性の項参照）、 $C_{ss\ max}$  及び  $C_{ss\ min}$  は用法・用量設定の指標の一つとなると考えている旨を説明した。

機構は、母集団薬物動態解析における変動要因として年齢と体重が示されていることを踏まえ、小児における用量を体重ではなく年齢で区分すること、また、7歳を境に用量を変更することの妥当性について、薬物動態の面から説明するよう求めた。

申請者は、A413 解析の被験者は日本人小児の各年齢における一般的な体重の分布範囲内に含まれることを説明した上で、A413 解析では CL/F と体重、V/F と体重の間に相関関係が認められたものの、実際に組み入れられた被験者の体重を参考に、2.5 mg BID（2～6歳）では 10～40 kg、5 mg BID（7～14歳）では 20～80 kg の体重範囲（10 kg 刻み）について  $C_{ss\ min}$  及び  $C_{ss\ max}$  を推定したところ、各体重層ともに日本人成人に 10 mg OD を投与した際の範囲にほぼ一致したことから、日本人小児に対して、本薬の用量を体重ではなく年齢層で区分することは薬物動態の観点からも妥当と考えると説明した。さらに申請者は、A413 解析のデータセットにより疾患別に推定した母集団薬物動態パラメータを用い、2～14歳の各年齢 1000 例ずつ合計 13000 例の血清中濃度推移を推定し、 $C_{ss\ max}$  及び  $C_{ss\ min}$  の中央値、5 及び 95 パーセンタイル値を、日本人成人男性に 10 mg OD を投与した際の  $C_{ss\ max}$ 、 $C_{ss\ min}$  の 5 及び 95 パーセンタイル値と比較したところ、7歳を境に用量を変えることにより、2歳から 14歳の  $C_{ss\ max}$  を成人での有効性が確認されている  $C_{ss\ max}$  範囲内にほぼ維持できることが示唆され、皮膚疾患患児の 7歳児で  $C_{ss\ max}$  がやや高くなったものの、この年齢層で有害事象が特に多く発現したという結果はこれまでに得られておらず、臨床的には問題のない範囲と考えられること、また、 $C_{ss\ min}$  についても同様に成人の  $C_{ss\ min}$  の範囲に近似する濃度を維持できることが示唆された旨を説明した。

機構は、日本人患児を対象とした A413 解析の結果は新たに提出された追加試験（A424 試験）にも適用可能であるのか検討した上で、臨床現場への情報提供を念頭に日本人患児における薬物動態情報を整理するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。A413 解析で得られた結果を参考として、A413 解析に用いた国内 4 試験（A381、A388、A387 及び A389 試験）に、A424 試験を加えた母集団薬物動態解析を行うことに問題はないことを確認した上で、日本人患児計 570 例（2～15歳、男児 362 例<低年齢層 88 例、高年齢層 274 例>、女児 208 例<低年齢層 59 例、高年齢層 149 例>）から得られた 994 測定点の血清中本薬濃度データを用いて解析を行った（A432 解析）。A432 解析に基づく薬物動態パラメータの母集団平均値は以下のとおりであった。

$$CL/F : 2.01 \times (\text{体重}/28)^{0.464} \text{ (L/h)}$$

$$V/F : 16.4 \times (\text{体重}/28)^{0.731} \text{ (L)}$$

$$ka : 1.13 + [(CL/F)/(V/F)] \text{ (h}^{-1}\text{)}$$

母集団平均値からの個体間変動（CV%）は CL/F : 15.9%、V/F : 37.0% であり、薬物濃度の残差変動は 28.8% であった。

また申請者は、A432 解析により推定された薬物動態パラメータ及び  $C_{ss\ max}$ 、 $C_{ss\ min}$ 、 $AUC_{0-\tau}$  は下表のとおりであり、これらについて、添付文書に記載して情報提供する旨を説明した。

表 各年齢層における薬物動態パラメータの推定値

年齢 (歳)	体重 (kg)	CL/F (L/h)	V/F (L)	ka (h <sup>-1</sup> )
2-6	18	1.64	11.9	1.22
7-14	31	2.11	17.7	1.20

表 シミュレーションにより推定した日本人小児の各年齢層の定常状態における  $C_{ss\ max}$ 、 $C_{ss\ min}$  及び  $AUC_{0-\tau}$

年齢層	用量		$C_{ss\ max}$ (ng/mL)	$C_{ss\ min}$ (ng/mL)	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng.h/mL)
2-6 歳	2.5 mg BID	平均値	214	58	1565
		標準偏差	50	25	301
		中央値	209	57	1539
		5 パーセントイル	148	20	1127
		95 パーセントイル	309	102	2115
7-14 歳	5 mg BID	平均値	308	100	2397
		標準偏差	74	40	517
		中央値	302	98	2353
		5 パーセントイル	199	39	1646
		95 パーセントイル	445	169	3336

機構は、本薬の患児における血清中濃度と有効性及び安全性との関係は必ずしも明らかではないものの、申請者の回答より、成人の  $C_{ss\ max}$  及び  $C_{ss\ min}$  を指標の一つとし、国内第Ⅲ相試験の用法・用量を設定したことに大きな問題はないと考える。しかしながら、低年齢層患児（2～6 歳）における血清中濃度は高年齢層患児（7～14 歳）と比較して低い傾向が認められることから、特に低年齢層における用法・用量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える（臨床的有效性・安全性の項参照）。

また、機構は、A432 解析で得られた日本人患児での薬物動態情報を添付文書等を通じて適切に情報提供すべきと考える。

以上に加えて、機構は、国内の小児の皮膚疾患及びアレルギー性鼻炎治療における併用薬及び合併症の治療薬と本薬との薬物相互作用の可能性について説明を求め、現時点で、成人に比べて小児において临床上問題となるような薬物相互作用が発現する可能性は低いと判断した。しかしながら、小児での薬物相互作用に関する情報は十分ではないことから、製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相検証試験 3 試験（A275 試験 <5.3.5.1-3>、A424 試験 <5.3.5.1-1> 及び A381 試験 <5.3.5.1-2>）及び長期投与試験（A388 試験 <5.3.5.2-1>）、また、小児における代表的な皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎の日本人患児を対象とした第Ⅲ相検証試験（A387 試験 <5.3.5.1-1>）及びアトピー性皮膚炎等の各種皮膚疾患患児を対象とした長期投与試験（A389 試験 <5.3.5.2-1>）の成績が提出された。

### (1) アレルギー性鼻炎を対象とする試験

本薬については、日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相検証試験として20●●年●●月よりケトチフェンフマル酸塩（KTF）との比較試験である A275 試験が実施されたが、本薬群の有効性が KTF 群を下回り、非劣性が検証されなかったため、KTF との比較試験である A381 試験が20●●年●●月より追加実施された。A381 試験においても、本薬群の KTF 群に対する非劣性は検証されなかったが、申請者は本薬の有効性は臨床的に KTF と同程度であると主張可能と判断し、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患とともに小児への適応拡大が2006年10月に申請された。しかしながら、審査の過程において、アレルギー性鼻炎に対する本薬の有効性の根拠は不十分であるとの結論に至り、当該適応に係る申請は取下げられ、20●●年●●月よりプラセボを比較対照とする A424 試験が追加実施された。

#### ① 第Ⅲ相実薬対照比較試験（A275 試験）（5.3.5.1-3 : <20●●年●●月～20●●年●●月>）

7歳以上15歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児（目標症例数150例<本薬10mg/日分1（10mgOD）群45例、本薬10mg/日分2（5mgBID）群45例、KTF群60例>）を対象に、本薬の用法、有効性及び安全性を検討するため、KTFを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬10mg錠1日1回（就寝前）（10mgOD）、本薬5mg錠1日2回（朝食後、就寝前）（5mgBID）、又はKTFドライシロップ（ケトチフェンとして1.0mg）1日2回（朝食後、就寝前）をダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は2週間とされた。

有効性の主要評価項目である治療期終了時（投与2週間後又は中止時）の総合症状スコア<sup>1</sup>の観察期からの変化量の解析においては、本薬群全体の KTF 群に対する非劣性が検証された場合、10mgOD群と5mgBID群の群間差とその95%信頼区間を算出して比較検討することとされた。

総投与症例数149例（10mgOD群43例、5mgBID群43例、KTF群63例）全例がFAS（Full Analysis Set）とされ、安全性解析対象とされた。治験実施計画書からの逸脱症例7例（治験早期中止4例、服薬量不良2例、選択・除外基準違反1例）を除く142例（10mgOD群42例、5mgBID群42例、KTF群58例）がPPS（Per Protocol Set）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である治療期終了時の総合症状スコアの観察期からの変化量（調整済み平均値<sup>2</sup>±標準誤差）は、本薬群全体で0.64±0.20（10mgOD群0.49±0.28、5mgBID群0.79±0.28）、KTF群1.26±0.24、本薬群全体とKTF群の群間差とその両側95%信頼区間は-0.63 [-1.24, -0.01]であり、両側95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である-1.0を下回ったことから、本薬群全体の KTF 群に対する非劣性は検証されなかった。なお、非劣性限界値は、総合症状スコアの最大合計スコア（12）の約10%であり、被験者間の差の最小値である1と設定されていた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本薬群全体66.3%（57/109例）（10mgOD群62.8%<27/43例>、5mgBID群69.8%<30/42例>）、KTF群55.6%（35/63例）に認められ、主な事象は次表のとおりであった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中

<sup>1</sup> 被験者又は代諾者が記入した日記に基づき、くしゃみ発作、鼻汁の1日平均回数及び鼻閉の平均スコアを集計し、鼻鏡検査及び来院時の診察結果を総合的に勘案して補正した値の合計。

<sup>2</sup> 観察期の総合症状スコアを共変量とした共分散分析。

止に至った有害事象は、5 mg BID 群 1 例（発疹）及び KTF 群 1 例（急性副鼻腔炎/下痢/変色痰、咳嗽/浮動性めまい、傾眠/頭痛各 1 例）であり、下痢、浮動性めまい、発疹及び傾眠は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも回復した。

表 A275 試験における発現率 5%以上の有害事象

	10 mg OD 群 (43 例)	5 mg BID 群 (43 例)	KTF 群 (63 例)
鼻咽頭炎	11.6 (5)	11.6(5)	15.9(10)
頭痛	7.0 (3)	18.6(8)	9.5(6)
傾眠	14.0(6)	4.7(2)	11.1(7)
咳嗽	11.6(5)	4.7(2)	4.8(3)
腹痛	2.3 (1)	11.6 (5)	9.5 (6)
下痢	7.0(3)	2.3 (1)	3.2(2)
口渇	0(0)	9.3 (4)	0 (0)

% (発現例数)

因果関係の否定できない有害事象(副作用)は本薬群全体 27.9%(24/109 例) (10 mg OD 群 30.2% (13/43 例)、5 mg BID 群 25.6% (11/42 例))、KTF 群 28.6% (18/63 例) に認められた。

申請者は、本薬群の KTF 群に対する非劣性が検証されなかった理由について、① 観察期の総合症状スコア (平均値±標準偏差) が 10 mg OD 群 (5.02±1.09) では 5 mg BID 群 (5.64±1.59)、KTF 群 (5.41±1.09) と比較して低かったため、治療による症状軽減の余地が少なく、スコア変化量が他群と比較して小さくなった可能性があること、② 患者日記は就寝前に 1 日の鼻症状を午前及び午後に分けて記録することとしていたが、本薬 10 mg OD 群では血中濃度のトラフ時に症状を評価することとなり、小児では成人と比較して  $t_{1/2}$  が短いことも勘案すれば、症状の改善が明確に評価されなかった可能性があること、③ 患者日記を原則として患児本人に記録させたため、正確な評価が困難であった可能性が考えられること等を考察している。

なお、当該結果を踏まえ、A381 試験の実施に際しては、① 明らかな鼻炎症状を有する患児が組み入れられるよう、A275 試験では「くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉のうち、少なくとも 1 症状を有すること」を組み入れ条件としていたのに対し、A381 試験ではくしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感の合計スコアに基づく重症度スコアを選択基準とする、② 小児において有効性が優る可能性が示唆された 1 日 2 回投与を本薬の投与方法として採用する、③ 日記の記入者を原則として代諾者とする、④ A275 試験ではくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の 3 症状を評価したが、A381 試験では FDA のガイダンス案を踏まえて、鼻内そう痒感を加えた 4 症状を採用し、日差変動を考慮して全治療評価期間の平均値により有効性を評価する等の試験方法の見直しが図られている。

## ② 第Ⅲ相実薬対照比較試験 (A381 試験) (5.3.5.1-2 <20 年 月～20 年 月>)

3 歳以上 15 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児 (目標症例数 286 例 (各群 143 例 <低年齢層 20 例、高年齢層 123 例>)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、KTF を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬ドライシロップ (セチリジン塩酸塩として、低年齢層<3～6 歳>で 2.5 mg、高年齢層<7～14 歳>で 5 mg) 又は KTF ドライシロップ (ケトチフェンとして、低年齢層<3～6

歳>で 0.6 mg、高年齢層<7～14 歳>で 1.0 mg) を 1 日 2 回朝食後及び就寝前にダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 440 例 (本薬群 223 例<低年齢層 43 例、高年齢層 180 例>、KTF 群 217 例<低年齢層 39 例、高年齢層 178 例>) 全例が FAS とされ、安全性解析対象とされた。鼻アレルギー日記記載者の患児・代諾者間の変更 17 例、治験薬服薬不遵守 11 例、併用禁止薬違反 1 例を除く 411 例 (本薬群 209 例<低年齢層 41 例、高年齢層 168 例>、KTF 群 202 例<低年齢層 38 例、高年齢層 164 例>) が PPS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全治療評価期間における総合鼻症状スコア<sup>3</sup> (TNSS: Total nasal symptom score) のベースライン評価期間からの変化量 (調整済み平均値<sup>4</sup>±標準誤差) は、本薬群 2.18±0.15、KTF 群 2.56±0.15、群間差とその両側 95 %信頼区間は-0.37 [-0.74, -0.01] であり、両側 95 %信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である-0.7 を下回ったことから、本薬群の KTF 群に対する非劣性は検証されなかった。なお、非劣性限界値は、ロラタジンの審査報告書に記載の国内成人を対象とした臨床試験成績を参考として、TNSS の KTF 群とプラセボ群との差 (1.54) の約 1/2 である 0.7 と設定されていた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本薬群 28.3 % (63/223 例)、KTF 群 30.9 % (67/217 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は本薬群 1 例 (急性扁桃炎) に認められ、因果関係は否定された。試験の中止に至った有害事象は本薬群 2 例 (鼻咽頭炎、急性扁桃炎)、KTF 群 2 例 (上気道の炎症、倦怠感) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

副作用は、本薬群 3.1 % (7/223 例)、KTF 群 7.8 % (17/217 例) に認められ、1 %以上の発現が認められた事象は、傾眠 (本薬群 0.9 %<2/223 例>、KTF 群 3.7 %<8/217 例>)、ALT 増加 (本薬群 0.4 %<1/223 例>、KTF 群 1.4 %<3/217 例>) であった。

以上より申請者は、全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量において、PPS では本薬群の KTF 群に対する非劣性は検証できなかったが、FAS では非劣性限界値を上回っていたこと、安全性についても本薬では傾眠の発現が少なく、臨床的に問題となる事象は認められなかったことなどから、本薬は小児への投与に有用と考えられる旨を説明した。

### ③ 第Ⅲ相プラセボ対照検証試験 (A424 試験) (5.3.5.1-1<20 年 月～20 年 月>)

2 歳以上 15 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児 (目標症例数 236 例 (各群 118 例<低年齢層 23 例、高年齢層 95 例>)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬ドライシロップ (セチリジン塩酸塩として、低年齢層<2～6 歳>で 2.5 mg、高年齢層<7～14 歳>で 5 mg) 又はプラセボを 1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 239 例 (本薬群 122 例<低年齢層 27 例、高年齢層 95 例>、プラセボ群 117 例<低年齢層 25 例、高年齢層 92 例>) 全例が FAS とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。なお、本試験ではプラセボを対照とすることから、TNSS が 10 を超える重症度の高い患児については治

<sup>3</sup> くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感スコアの合計。

<sup>4</sup> ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析。

療期移行時に除外されている。

有効性の主要評価項目である全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量（調整済み平均値<sup>5</sup>±標準誤差）は、本薬群 1.85±0.18、プラセボ群 1.25±0.18、群間差とその両側 95%信頼区間は 0.60 [0.15, 1.05] であり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.009$ 、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 18.8%（22/117 例）、本薬群 27.0%（33/122 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬群 2 例（鼻咽頭炎、上気道の炎症）、プラセボ群 1 例（アレルギー性鼻炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本薬群 9.8%（12/122 例 16 件）、プラセボ群 1.7%（2/117 例 2 件）に認められ、主な事象は、本薬群では ALT 増加 5.7%（7/122 例）、AST 増加 1.6%（2/122 例）等であり、プラセボ群では ALT 増加 2 例であった。

以上より申請者は、アレルギー性鼻炎患児において本薬のプラセボに対する優越性が認められ、忍容性も良好と考える旨を説明した。

#### ④ 第Ⅲ相長期投与試験（A388 試験）（5.3.5.2-1：A388 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

2 歳以上 15 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児（目標症例数 30 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は本薬ドライシロップ（セチリジン塩酸塩として低年齢層<2～6 歳>で 2.5 mg、高年齢層<7～14 歳>で 5 mg）を 1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 36 例（低年齢層 6 例、高年齢層 30 例）全例が FAS とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性評価項目である TNSS（平均値±標準偏差）は、ベースライン評価期間 7.14±1.94、治療期第 1 週 5.58±2.22、第 2 週 4.61±2.28、第 4 週 4.33±2.41、第 8 週 3.60±2.35、第 12 週又は中止時 3.73±2.64 であった。

有害事象は 72.2%（26/36 例 51 件）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は気管支炎 1 例であったが因果関係は否定された。

副作用は 2.8%（1/36 例 1 件）に認められ、事象は白血球数増加であった。

以上より申請者は、12 週間投与時の安全性が確認され、また有効性の維持が認められたと考える旨を説明した。

#### （2）皮膚疾患を対象とする試験

##### ① 第Ⅲ相実薬対照検証試験（A387 試験）（5.3.5.1B-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

3 歳以上 15 歳未満のアトピー性皮膚炎患児（目標症例数 278 例（各群 139 例<低年齢層 45 例、高年齢層 94 例>））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、KTF を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

<sup>5</sup> ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析。

用法・用量は、本薬ドライシロップ（セチリジン塩酸塩として、低年齢層<3～6歳>で2.5 mg、高年齢層<7～14歳>で5 mg）又はKTFドライシロップ（ケトチフェンとして、低年齢層<3～6歳>で0.6 mg、高年齢層<7～14歳>で1.0 mg）を1日2回朝食後及び就寝前にダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数283例（本薬群148例<低年齢層54例、高年齢層94例>、KTF群135例<低年齢層45例、高年齢層90例>）全例がFASとされ、安全性解析対象とされた。服薬率違反及び併用禁止薬違反等21例を除く262例（本薬群136例<低年齢層49例、高年齢層87例>、KTF群126例<低年齢層44例、高年齢層82例>）がPPSとされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全治療評価期間におけるそう痒の重症度<sup>6</sup>のベースライン評価期間からの変化量（調整済み平均値<sup>7</sup>±標準誤差）は、本薬群0.43±0.05、KTF群0.51±0.05、群間差とその両側95%信頼区間は-0.08 [-0.22, 0.06]であり、両側95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である-0.4を上回ったことから、本薬群のKTF群に対する非劣性が検証された。なお、非劣性限界値は、これまでにアトピー性皮膚炎のそう痒に対するプラセボを対照としたKTFの成績が公表されていなかったことから、国内成人のそう痒性皮膚疾患を対象とした本薬の一般臨床試験におけるアトピー性皮膚炎の成績を参考として、そう痒の重症度の変化量の標準偏差（1.12）の約1/3である0.4と設定されていた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群18.2%（27/148例）、KTF群23.7%（32/135例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として本薬群に喘息が2例認められたが、因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本薬群の3例（喘息2例、鼻咽頭炎）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群2.7%（4/148例）、KTF群9.6%（13/135例）に認められ、1%以上の発現が認められた事象は、傾眠（本薬群1.4%<2/148例>、KTF群6.7%<9/135例>）であった。

以上より申請者は、アトピー性皮膚炎患児において本薬群のKTF群に対する非劣性が検証され、安全性についても本薬では傾眠の発現が少なく、臨床的に問題となる事象は認められなかったことから、本薬は小児への投与に有用と考えられる旨を説明した。

## ② 第Ⅲ相長期投与試験（A389試験）（5.3.5.2B-1:A389試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

2歳以上15歳未満の各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児（目標症例数60例）を対象に、本薬の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は本薬ドライシロップ（セチリジン塩酸塩として低年齢層<2～6歳>で2.5 mg、高年齢層<7～14歳>で5 mg）を1日2回朝食後及び就寝前に経口投与することとされ、投与期間は12週間とされた。

総投与症例数73例（低年齢層25例、高年齢層48例）全例がFASとされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性評価項目であるそう痒の重症度（平均値±標準偏差）は、ベースライン評価期間2.63±

<sup>6</sup> 被験者日記に記されたそう痒スコアのうち日中または夜間のそう痒スコアの高い方を主要そう痒スコア、評価期間中の主要そう痒スコアの平均を総合そう痒スコアとした。総合そう痒スコアに基づき、問診及び掻破痕の程度等を総合的に勘案し、顔面及び頭部を除くそう痒の重症度を「4:高度」、「3:中等度」、「2:軽度」、「1:軽微」、「0:なし」の5段階で判定する。

<sup>7</sup> ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析。

0.57、治療期第1週 2.07±0.63、第2週 2.01±0.68、第4週 1.79±0.73、第8週 1.65±0.75、第12週又は中止時 1.60±0.81 であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 52.1 %（38/73 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として胃腸炎が1例認められたが、因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は喘息1例であったが、因果関係は否定された。

副作用（臨床検査値異常も含む）は 1.4 %（1/73 例）に認められ、事象は傾眠であった。

以上より申請者は、12週間投与時の安全性が確認され、また有効性の維持が認められたと考える旨を説明した。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

#### ① アレルギー性鼻炎に対する有効性について

機構は、本薬は A275 試験、A381 試験のいずれの試験においても KTF に対する非劣性が検証されなかったことを踏まえ、A424 試験における本薬とプラセボの TNSS の群間差 (0.60) の臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、A424 試験における本薬群とプラセボ群での TNSS の群間差をプラセボに対する優越性が示された類薬における小児又は成人での試験成績と比較したところ、下表のように試験間で大きなバラツキが認められるものの、今回得られたプラセボとの群間差 0.60 はこれらの試験における群間差 0.51～1.65 の範囲内に含まれていたことから、臨床的に意義のある差であると考えられること、さらに A424 試験及び A381 試験における本薬群の全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.87±1.79 及び 2.10±1.89 であり、いずれもスコア変化量で2程度の改善を示しており、これは各鼻症状のうち2症状についてそれぞれ1日中1段階の改善又は1症状について1日中2段階の改善が投与期間を通して持続することに相当することからも、本薬により臨床的に意義のある症状の改善が得られることが支持されると考える旨を説明した。

表 類薬の抗ヒスタミン薬の TNSS 変化量

		症例数	算出された TNSS 変化量	プラセボとの変化量の差
塩酸フェキソフェナジンの海外小児試験	プラセボ	469	1.02	0.65
	フェキソフェナジン	463	1.67	
レボセチリジンの海外小児試験	プラセボ	149	0.65	0.51
	レボセチリジン	154	1.16	
セチリジンの海外小児試験	プラセボ	40	1.86	1.65
	セチリジン	42	3.51	
ロラタジンの国内成人試験	プラセボ	69	1.50	ロラタジン 0.95 ケトチフェン 0.69
	ロラタジン	102	2.45	
	ケトチフェン	107	2.19	

また申請者は、本薬の有効性については A275 試験及び A381 試験の結果から KTF に対する非劣性は検証できなかったものの、① 抗ヒスタミン薬の特徴的な副作用である傾眠については、アレルギー性鼻炎を対象とした A424 試験及び A381 試験の安全性併合解析では本薬群における発現率は 1%未満 (3/345 例) であったこと、KTF を対照とした A381 試験（アレルギー性鼻炎）及び A387 試験（アトピー性皮膚炎）の併合解析においては本薬群 1.1 %（4/371 例）、KTF 群 4.8 %



(17/352 例) と本薬群で有意に低い結果 ( $p=0.003$ 、Fisher 直接確率検定) であったこと、長期投与試験においても A388 試験 (アレルギー性鼻炎) で 0 % (0/36 例)、A389 試験 (アトピー性皮膚炎) で 1.4 % (1/73 例) とその発現率は低かったことから、本薬は小児において傾眠の発現が少ない薬剤であると考えられること、② 海外のアトピー性皮膚炎患児 (組み入れ時 1~2 歳) 817 例を対象に本薬 0.25 mg/kg 又はプラセボを 1 日 2 回 18 ヶ月間投与した ETAC study (Early Treatment of the Atopic Child) において、本薬群とプラセボ群の間で投与中又は投与後における精神運動発達 (行動・認知に基づき評価) に有意差は認められず、本薬の長期投与により、乳幼児の行動や学習過程に影響を及ぼさないことが示唆されていること、③ さらに海外においては 1989 年以來小児のアレルギー性疾患の治療に広く使用されており、乳幼児を含む小児においてその安全性が確立していることなどを踏まえると、年少の小児にも安全に使用できる抗ヒスタミン薬として、本薬の臨床的有用性は高いと考える旨を併せて説明した。

機構は、A275 試験及び A381 試験成績に基づけば、本薬の有効性は KTF に劣る可能性は否定できないものとするが、A424 試験においてプラセボに対する優越性は示され、その群間差は異なる試験間の比較であることに留意する必要があるものの類薬におけるプラセボ対照試験の結果と大きな相違はないと考えられることから、小児のアレルギー性鼻炎に対する本薬の有効性は示されたものと判断する。また、A424 試験における本薬による傾眠の発現は 1/122 例であり、プラセボ 0/117 例と比べ大きな相違は認められていないこと、海外における小児を対象としたプラセボ対照試験の併合解析においても本薬群及びプラセボ群における傾眠の発現率はそれぞれ 1.8 % (30/1656 例) 及び 1.7 % (22/1294 例) と同程度であったことから、特に年少の小児では傾眠の発現を適切に評価し難い可能性があることに留意する必要があるものの、小児において傾眠の発現が少ないとする点については、一定の評価は可能と考える。

## ② 皮膚疾患に対する有効性について

機構は、A387 試験において、治験期間を通してステロイド外用薬である酪酸ヒドロコルチゾン軟膏を併用可能とし、その使用量を変更可能としたことが、本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明を求めた。

申請者は、軟膏による治療は適宜塗布することが通常であるため、本試験において酪酸ヒドロコルチゾン軟膏の使用量は調査していないことを説明した上で、① 評価期間中のヒドロコルチゾン軟膏の塗布状況による治験薬の有効性評価への影響を検討するため、本試験では治療期開始時の選択基準として観察期 7 日間のうち 5 日以上ヒドロコルチゾン軟膏が使用されていた患児を設定していたことを踏まえ、治療期間中の使用日数の割合 70 % (5/7=0.714) を基準として、全治療評価期間におけるそう痒重症度のベースライン評価期間からの変化量を層別した結果、70 % 未満であった症例における変化量 (平均値±標準偏差) は本薬群  $0.92 \pm 0.67$  (12 例<sup>8</sup>)、KTF 群  $0.60 \pm 0.52$  (10 例)、70 % 以上であった症例では、本薬群  $0.40 \pm 0.65$  (122 例<sup>9</sup>)、KTF 群  $0.52 \pm 0.63$  (116 例) であり、各群ともにヒドロコルチゾン軟膏の使用日数の割合が低くても変化量はむしろ大きく、治験薬による治療効果の高かった患児が試験半ばでヒドロコルチゾン軟膏の使用を控える傾向があったものと考えられること、② さらに、観察期間中のヒドロコルチゾン治療による治験

<sup>8</sup> 70%未満の症例は 13 例であったが、1 例はそう痒重症度の変化量が算出できなかった。

<sup>9</sup> 70%未満の症例は 123 例であったが、1 例はそう痒重症度の変化量が算出できなかった。

薬の有効性評価への影響を検討するため、観察期開始日の翌日と治験薬投与開始日の前日の主要そう痒スコアの差から、被験者を「改善例」、「不変例」及び「悪化例」に区分し、これらの症例数の分布を投与群間で比較したところ、改善例：本薬群 29 例 (21.3 %)、KTF 群 24 例 (19.0 %)、不変例：本薬群 85 例 (62.5 %)、KTF 群 84 例 (66.7 %)、悪化例：本薬群 22 例 (16.2 %)、KTF 群 18 例 (14.3 %) であり、投与群間で分布に差はみられず ( $p=0.946$ 、Mann-Whitney 検定)、各グループ別に治験薬投与開始後の主要そう痒スコアの推移を検討した結果、「不変例」及び「悪化例」では治験薬投与開始翌日よりスコアの低下が認められたのに対し、「改善例」では明らかな低下は認められず、これらの傾向はいずれも投与群間で同様であったこと、③ 主要評価の解析に観察期間中の主要そう痒スコアの変化量を共変量に加えた共分散分析を実施した場合にも、全治療評価期間におけるそう痒重症度の変化量の群間差の点推定値及び両側 95 %信頼区間は  $-0.08 [-0.22, 0.06]$  と、信頼区間の下限値が非劣性限界値である  $-0.4$  を上回り、主要評価の結論に影響を及ぼさなかったことなどから、ヒドロコルチゾン軟膏の塗布は治験薬の有効性評価に問題となるような影響を及ぼしていないと考える旨を説明した。

機構は、評価期間中のヒドロコルチゾン軟膏の使用日数が 70 %未満であった症例で、そう痒重症度の変化量が大きかったことに関して、治験薬による治療効果の高かった症例が軟膏の使用を控えた可能性がある旨の考察がなされている点については、ヒドロコルチゾン軟膏は **medium** の強さに分類される外用剤であり、中等度程度までの皮疹に対しては単独でも治療可能であることを踏まえれば、ヒドロコルチゾン軟膏の塗布による皮疹の消褪によってそう痒が軽快し、その使用日数が減少したとも考えられ、実際に観察期間中にヒドロコルチゾン単独での改善例がみられていることから、ヒドロコルチゾン軟膏による治験薬の有効性評価への影響は否定はできないものとする。また、使用日数のみならず、ヒドロコルチゾン軟膏の使用量の増減が有効性評価に影響を及ぼした可能性も否定できず、本来であれば、ヒドロコルチゾン軟膏の 1 日あたりの使用量を観察期間、評価期間を通して一定とする、もしくは使用量を記録する等の配慮がなされるべきであったと考える。しかしながら、ヒドロコルチゾン軟膏の使用量は皮疹の面積に依存すると考えられ、2 週間の評価期間においてヒドロコルチゾン軟膏の大幅な増量を要するほどに皮疹面積が拡大する可能性は低いと考えられること、また、ヒドロコルチゾン軟膏の減量は使用日数の減少にある程度反映されていると考えられ、本試験においてヒドロコルチゾン軟膏の使用日数が 70 %未満であった症例は少数であり、投与群間の分布も同様であったことを勘案すれば、その影響は大きなものではないと推察されることから、ヒドロコルチゾン軟膏の併用が試験結果の結論（非劣性の検証）自体に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断した。

### ③ 低年齢層における有効性について

機構は、各試験における低年齢層の組み入れ症例数は少なく、低年齢層のみでの十分な比較検討が困難であることは理解しているものの、① アレルギー性鼻炎を対象とした A424 試験における低年齢層の全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量（平均値±標準偏差）は、本薬群  $1.42 \pm 1.60$ 、プラセボ群  $1.60 \pm 2.08$  であり、プラセボ群に比べ本薬群で劣る傾向が認められていること、② アトピー性皮膚炎を対象とした A387 試験においても、低年齢層における本薬群の全治療評価期間におけるそう痒の重症度のベースライン評価期間からの変化

量 (0.35±0.56) は KTF 群 (0.48±0.70) よりも小さかったこと、③ アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎ともに、低年齢層における血清中本薬濃度分布は高年齢層に比べ低濃度側に偏る傾向がみられていることを踏まえ、低年齢層における用法・用量 (2.5 mgBID) の妥当性にも言及した上で、低年齢層における本薬の有効性を担保し得るか詳細に説明するよう求めた。

申請者は、まず、A424 試験及び A387 試験で低年齢層における有効性が低い傾向が認められた原因について、それぞれ以下のように説明した。

#### ① A424 試験

A424 試験の低年齢層における TNSS のベースライン値 (平均値±標準偏差) は本薬群で 6.56±1.13、プラセボ群で 7.12±1.78 と両群で相違が認められ、これは症例数が少ないことが一因と考えられるが、このベースライン値の相違が本薬群の TNSS 変化量がプラセボ群を下回った結果に影響を及ぼした可能性があると考えられた。このため、くしゃみ発作、鼻汁、鼻内そう痒感及び鼻閉の各症状についてベースライン値で調整した変化量 (ベースライン評価期間スコアを共変量とした共分散分析により算出) に基づき群間差を検討した結果、下表のとおり、低年齢層での鼻閉の変化量 (調整済み平均値±標準誤差) は本薬群で 0.09±0.11、プラセボ群で 0.30±0.11、群間差は-0.21 (95%信頼区間 [-0.53, 0.12]) と本薬群がプラセボ群を下回っていたが、その他のくしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感については、いずれも本薬群の点推定値がプラセボ群を上回っていたことから、低年齢層において本薬群の TNSS 変化量がプラセボ群を下回った要因の 1 つとして、鼻閉スコアによる影響が示唆された。本薬群の鼻閉スコアの変化量がプラセボ群を下回った原因については不明であるものの、一般的に鼻閉は抗ヒスタミン薬の単独投与では大きな効果が期待できない症状とされている (鼻アレルギー診療ガイドライン改定第 5 版、2005 年版) こと、また、高年齢層を含めた試験全体での群間比較においても、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感の変化量についてはいずれもプラセボ群に比べ本薬群で有意な改善が認められたのに対し、鼻閉のみ有意差が得られていないことを踏まえれば、低年齢層での成績は本試験全体の結果と大きく乖離するものではないと考えられる。

表 A424 試験の全体及び低年齢層における各鼻症状スコア変化量

群間比較	全体 (本薬群 122 例、プラセボ群 117 例)		低年齢層 (本薬群 27 例、プラセボ群 25 例)	
	点推定値 [95%信頼区間]	P 値	点推定値 [95%信頼区間]	P 値
くしゃみ発作	0.26 [0.13, 0.39]	<0.001	0.16 [-0.11, 0.43]	0.237
鼻汁	0.14 [0.01, 0.27]	0.031	0.01 [-0.29, 0.31]	0.942
鼻内そう痒感	0.18 [0.04, 0.31]	0.011	0.07 [-0.25, 0.39]	0.653
鼻閉	0.04 [-0.10, 0.18]	0.573	-0.21 [-0.53, 0.12]	0.205

全体：ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析

低年齢層：ベースライン評価期間スコアを共変量とした共分散分析

#### ② A387 試験

A387 試験における本薬群及び KTF 群のそう痒重症度の変化量について、治験開始日の重症度及び年齢により層別したところ、本薬群、KTF 群ともに年齢層の違いによる影響は少なく、治験開始日のそう痒重症度が変化量に影響を及ぼしていることが示された。そのため、低年齢層及び高年齢層のベースライン評価期間と全治療評価期間のそう痒重症度スコア (0~4) を確認したと

ころ、低年齢層の本薬群及びKTF群ともにベースライン評価期間においてスコア3、4の重症度の高い被験者が少なく、特に本薬群でのスコア3の症例の割合はKTF群の43%に対し29%であったことから、スコア変化量が大きく現れる重症度の高い患児が少なかったことが、本薬群の低年齢層において変化量が小さくなった一因であると推測された。なお、本薬群の低年齢層におけるスコア3及び4の症例(15例)でのそう痒重症度の変化量(平均値±標準偏差)は $0.87 \pm 0.52$ であり、該当するKTF群の低年齢層(19例) $0.84 \pm 0.50$ 、また本薬群の高年齢層(38例) $0.79 \pm 0.62$ と比べても同程度であったことから、低年齢層のアトピー性皮膚炎患児においても本薬は明らかな有効性を示すものと考えられる。

さらに申請者は、低年齢層における血清中本薬濃度と有効性との関係について、① A424試験及びA387試験における本薬の血清中濃度を低年齢層と高年齢層で比較したところ、低年齢層の血清中濃度は高年齢層の血清中濃度を大きく下回るものではなく、高年齢層の分布の範囲内であったこと、② 小児を対象とした国内臨床試験では、採血は2ポイントのみで、採血時間に規定を設けなかったことから血清中濃度と有効性との関係を定量的に評価することはできないものの、A424試験における各被験者のTNSS変化量を6段階(0未満、0~0.9、1.0~1.9、2.0~2.9、3.0~3.9、4.0以上)に分け、投与後時間における本薬の血清中濃度との関係を視覚的に検討した場合には、右図のとおり、高濃度を示した患児で高い効果を示さず、低濃度を示した患児で高い効果を示したケースが散見され、血清中濃度とTNSS変化量の間には一定の傾向は認められなかったこと、③ 同様にA387試験における各被験者のそう痒重症度スコアの変化量を4段階(-1:悪化、0:不変、1:1段階改善、2:2段階改善)に分け、投与後時間における本薬の血清中濃度との関係を視覚的に検討した場合にも、そう痒重症度と血清中濃度との間に一定の傾向は認められず(右図)、血清中濃度と有効性に明らかな相関はないと考えられたこと、④ アレルギー性鼻炎を対象としたA381試験における低年齢層及び高年齢層での血清中本薬濃度はA424試験と同様の分布を示したが、A381試験の低年齢層における本薬群のTNSS変化量はKTF群と同程度(本薬群2.35、KTF群2.32)で、高年齢層(2.05)よりも大きかったことなどを説明し、以上を勘案すると、低年齢層において本薬の用量が不十分であった可能性は低いと考えられると説明した。

さらに申請者は、低年齢層における血清中本薬濃度と有効性との関係について、① A424試験及びA387試験における本薬の血清中濃度を低年齢層と高年齢層で比較したところ、低年齢層の血清中濃度は高年齢層の血清中濃度を大きく下回るものではなく、高年齢層の分布の範囲内であったこと、② 小児を対象とした国内臨床試験では、採血は2ポイントのみで、採血時間に規定を設けなかったことから血清中濃度と有効性との関係を定量的に評価することはできないものの、A424試験における各被験者のTNSS変化量を6段階(0未満、0~0.9、1.0~1.9、2.0~2.9、3.0~3.9、4.0以上)に分け、投与後時間における本薬の血清中濃度との関係を視覚的に検討した場合には、右図のとおり、高濃度を示した患児で高い効果を示さず、低濃度を示した患児で高い効果を示したケースが散見され、血清中濃度とTNSS変化量の間には一定の傾向は認められなかったこと、③ 同様にA387試験における各被験者のそう痒重症度スコアの変化量を4段階(-1:悪化、0:不変、1:1段階改善、2:2段階改善)に分け、投与後時間における本薬の血清中濃度との関係を視覚的に検討した場合にも、そう痒重症度と血清中濃度との間に一定の傾向は認められず(右図)、血清中濃度と有効性に明らかな相関はないと考えられたこと、④ アレルギー性鼻炎を対象としたA381試験における低年齢層及び高年齢層での血清中本薬濃度はA424試験と同様の分布を示したが、A381試験の低年齢層における本薬群のTNSS変化量はKTF群と同程度(本薬群2.35、KTF群2.32)で、高年齢層(2.05)よりも大きかったことなどを説明し、以上を勘案すると、低年齢層において本薬の用量が不十分であった可能性は低いと考えられると説明した。

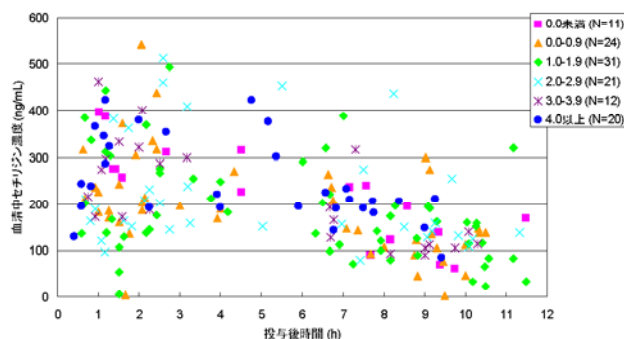


図 A424試験におけるTNSS変化量別血清中本薬濃度

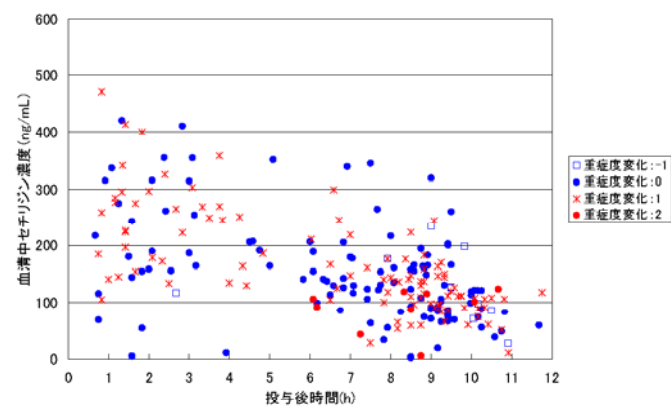


図 A387試験におけるそう痒重症度スコアの変化量別血清中本薬濃度

る低年齢層及び高年齢層での血清中本薬濃度はA424試験と同様の分布を示したが、A381試験の低年齢層における本薬群のTNSS変化量はKTF群と同程度(本薬群2.35、KTF群2.32)で、高年齢層(2.05)よりも大きかったことなどを説明し、以上を勘案すると、低年齢層において本薬の用量が不十分であった可能性は低いと考えられると説明した。

機構は、アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患ともに低年齢層における有効性が低く、血清中濃度も低い傾向が認められたが、血清中濃度と有効性との間に明らかな相関は認められず、また、低年齢層での成績は試験全体での成績と大きく乖離するものでもないと考えられることから、低年齢層への本薬 2.5 mgBID 投与による有効性を否定するものではないと判断する。しかしながら、国内試験に組み入れられた低年齢層患児は少数であり、低年齢層患児での有効性を明確に結論付けることは困難であることから、製造販売後調査において、低年齢層患児におけるデータを十分に集積し、その有効性をさらに検討する必要があると考える。

## (2) 用法・用量について

機構は、アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患患児を対象とした国内臨床試験成績について、低年齢層及び高年齢層の体重区分別での有効性、安全性及び血清中本薬濃度データを整理した上で、2～6 歳、7～14 歳で体重によらず一律の用量を設定する妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、①アレルギー性鼻炎を対象とした A424 試験及び A381 試験、アトピー性皮膚炎を対象とした A387 試験について、低年齢層及び高年齢層における有効性を体重区分別 (A424、A381、A388、A387 及び A389 試験の安全性解析対象集団における体重の中央値<低年齢層 18.0 kg、高年齢層 31.0 kg>を用いて層別) に解析した結果は次表のとおりであり、いずれの試験においても体重区分別の有効性に大きな相違は認められなかったこと、② アレルギー性鼻炎を対象とした A424、A381 及び A388 試験の併合解析では、有害事象の発現率は低年齢層の 18 kg 未満群 46.4 % (13/28 例)、18 kg 以上群 39.6 % (19/48 例)、高年齢層の 31 kg 未満群 31.7 % (46/145 例)、31 kg 以上群 27.5 % (44/160 例)、アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患を対象とした A387 試験及び A388 試験の併合解析では、低年齢層の 18 kg 未満群 39.6 % (19/48 例)、18 kg 以上群 29.0 % (9/31 例)、高年齢層の 31 kg 未満群 27.0 % (20/74 例)、31 kg 以上群 25.0 % (17/68 例) であり、アレルギー性鼻炎、皮膚疾患ともに低年齢層で発現率が高い傾向が認められたものの、各年齢層の体重区分別の比較では大きな相違はなく、いずれの体重区分においても有害事象の種類は感染や感染の随伴症状と考えられるものが大部分を占めていたこと、③ A424、A381、A388、A387 及び A389 試験の併合データについて、体重区分別の投与後時間における血清中本薬濃度を検討した結果、高年齢層の 31 kg 未満群と 31 kg 以上群、低年齢層の 18 kg 未満群と 18 kg 以上群はそれぞれ重なって分布しており、各年齢層において体重区分による明確な違いは認められなかったことなどから、2～6 歳、7～14 歳で体重によらず一律の用量を設定することは妥当と考える旨を説明した。

表 低年齢層及び高年齢層における体重区分別の TNSS またはそう痒重症度スコアの変化量

		本薬群				対照群			
		低年齢層		高年齢層		低年齢層		高年齢層	
		18.0 kg 未満	18.0 kg 以上	31.0 kg 未満	31.0 kg 以上	18.0 kg 未満	18.0 kg 以上	31.0 kg 未満	31.0 kg 以上
A424 試験		本薬群				プラセボ群			
TNSS の 変 化 量	n	12	15	42	53	8	17	44	48
	平均値	1.24	1.56	2.17	1.87	1.28	1.76	1.13	1.37
	標準偏差	1.32	1.83	1.98	1.70	2.22	2.07	1.59	1.81
	中央値 Q1, Q3	1.05 0.40, 2.20	1.30 0.20, 2.90	2.05 0.80, 3.70	1.70 0.90, 3.30	1.45 -0.35, 2.75	1.80 0.70, 2.70	0.90 -0.10, 2.20	1.60 0.25, 2.60
A381 試験		本薬群				ケトチフェン群			
TNSS の 変 化 量	n	13	28	79	89	17	21	74	90
	平均値	2.73	2.11	2.14	1.97	2.36	2.37	2.68	2.39
	標準偏差	1.94	1.69	1.92	1.93	1.48	2.25	2.17	2.20
	中央値 Q1, Q3	2.70 1.10, 4.20	2.00 0.70, 2.95	2.20 0.90, 3.50	2.20 0.40, 3.20	2.10 1.30, 3.20	1.80 0.70, 3.60	2.45 1.40, 4.20	2.15 0.70, 3.60
A387 試験		本薬群				ケトチフェン群			
そう 痒 の 重 症 度 の 変 化 量	n	29	19	44	42	21	23	37	45
	平均値	0.31	0.42	0.50	0.50	0.52	0.43	0.65	0.47
	標準偏差	0.60	0.51	0.63	0.80	0.60	0.79	0.54	0.59
	中央値 Q1, Q3	0.00 0.00, 1.00	0.00 0.00, 1.00	1.00 0.00, 1.00	1.00 0.00, 1.00	1.00 0.00, 1.00	0.00 0.00, 1.00	1.00 0.00, 1.00	0.00 0.00, 1.00

Q1: 第1四分位点、Q3: 第3四分位点

機構は、2～6歳では本薬を1日10mgまで、7～14歳では1日20mgまで、年齢・症状に応じて適宜増減することが予定されているが、小児における増減量時の安全性・有効性をデータに基づき説明するよう求めた。

申請者は、増量については、小児においては臨床推奨用量を2倍以上超える用量での臨床試験は国内外ともに実施されておらず、国内外の市販後においてもこれまでに小児における増量時の安全性を担保し得る十分なデータは集積されていないこと、また、本薬の小児の使用領域においては、推奨用量で効果が認められなければ、増量するよりもむしろ他剤又は他の治療法に切り替えることがほとんどと考えられることから、本薬の小児に対する使用において適宜増量の必要性は乏しいと考え、小児の用法・用量については適宜増量の規定を設定しないこととすると回答した。また、減量については、本薬は腎臓を介して排泄されることが知られており、腎機能の低下している患児への投与に際し注意が必要であることから、適宜減量の必要性はあると考える旨を説明した。

機構は、提出された資料及び回答から、現時点では、小児における本薬の用法・用量を2～6歳で2.5mgBID、7～14歳で5mgBIDとすることに特段の問題は認められないものと判断するが、臨床試験における検討は限られていることから、使用実態下での有効性・安全性データに基づき、当該用法・用量の妥当性をさらに確認する必要があると考える。また、用量の適宜減量について、申請者は腎機能低下患児への注意喚起のために設定の必要がある旨を主張しているが、本薬の添付文書の「慎重投与」の項には既に腎障害のある患者が記載されており、当該注意喚起により対応可能であると考えられること、また減量時の有効性等を担保し得るデータも得られていないことから、適宜増量と同様に減量に係る規定も削除し、小児に係る用法・用量は以下のように変更することが適切と考える。

[用法・用量 (本薬ドライシロップ)]

[小児]

通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

〔用法・用量（本薬5mg錠）〕

〔小児〕

通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

### （3）安全性について

機構は、添付文書において重大な副作用とされている「痙攣」について、小児での発現状況を説明するよう説明を求めた。

申請者は、小児を対象とした国内臨床試験では痙攣の発現はなく、プラセボを対照とした海外小児試験の併合解析では、本薬群における痙攣の発現率は0.1%（1/1656例）であり、プラセボ群0%（0/1294例）と大きな相違は認められなかったこと、また、2007年11月30日までに集積された海外における市販後安全性データ（推定患者数15億3300万例）では、2歳以上15歳未満の小児において痙攣が47例で報告されており、うち43例が重篤症例であったが、重篤症例のうち21例は、既往歴、合併症あるいは家族歴として「てんかん」、「発作」、神経系の先天異常や障害の記載があるか、他剤の影響が考えられる等本薬以外の要因がある症例であったこと、残る22例については、本薬の過量投与の影響が示唆されたものが2例（10mg、30mg）、既往歴、家族歴、併用薬等の他の要因が認められず、本薬との因果関係が否定できなかったものが7例、詳細不明のため因果関係が評価不能なものが13例であったことなどから、本薬との関連性が明確に示唆される情報は集積されていないと考える旨を説明した。また申請者は、痙攣については添付文書に既に記載されており、小児に特化した注意喚起は不要と考えているが、上記のようにてんかんや発作の既往歴のある症例で発現が多い傾向があり、CCDSには2008年4月に「てんかん患者及び痙攣の危険性がある患者への使用に際しては、慎重投与が望ましい」旨が追記されたことを踏まえ、国内添付文書にも同様の記載を追記する予定であることを説明した。

機構は、海外の市販後安全性データにおいては、小児における副作用として、痙攣のみならず、傾眠、精神運動亢進、振戦等の神経系障害、激越、攻撃性、不眠症、悪夢、異常行動等の精神障害が比較的多く認められていることから、成人との発現状況の比較も踏まえながら、注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、プラセボを対照とした海外小児試験の併合解析では、器官別大分類（SOC）の神経系障害及び精神障害の本薬群における発現率はそれぞれ3.9%（64/1656例）及び6.6%（110/1656例）で、プラセボ群5.5%（71/1294例）及び7.6%（98/1294例）と同程度であり、基本語（PT）においてもプラセボ群と大きな差異はなく、成人の治験データとの比較においても、発現傾向に差異は認められなかったこと、また、海外での市販後安全性データについては小児・成人の母数が不明であるため発現率の比較はできないものの、1998年11月29日から2007年11月30日までに集積された小児及び成人における精神障害及び神経系障害について、英国でシグナル検出の

ために汎用される proportional reporting ratio<sup>10</sup> (PRR) を用いて、小児及び成人の全データのうちこれらの副作用が占める割合を比較した場合には、器官別大分類では精神障害 (PRR2.44 ; 小児 533 例<重篤 104 例、非重篤 429 例>、成人 815 例<重篤 178 例、非重篤 637 例>) 及び神経系障害 (PRR0.61 ; 小児 538 例<重篤 178 例、非重篤 360 例>、成人 3299 例<重篤 435 例、非重篤 2864 例>) とともに小児と成人で顕著な差は認められず、一方、PT の比較では、異常行動 (PRR24.91 ; 小児 40 例<重篤 5 例、非重篤 35 例>、成人 6 例<重篤 3 例、非重篤 3 例>) 及び精神運動亢進 (PRR13.52 ; 小児 46 例<重篤 2 例、非重篤 44 例>、成人 13 例<重篤 4 例、非重篤 9 例>) の発現が小児で顕著に多かったが、詳細情報が不明な症例が多く、そのほとんどが非重篤で、重篤症例についても本薬との明確な因果関係は認められないか不明であったことなどから、現時点では、本薬における小児での神経系障害及び精神障害の副作用について、成人と比べ特段の懸念は示唆されておらず、小児に特化した注意喚起は不要と考えていることを説明した。なお申請者は、精神障害及び神経系障害に係る注意喚起として、国内添付文書には既に「重大な副作用」の項に痙攣、「その他の副作用」の項に不眠症、傾眠、振戦を記載しているが、CCDS の記載を踏まえ、激越及び攻撃性についても「その他の副作用」の項に追記予定である旨を併せて説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、特に痙攣の発現例では重篤症例の割合が多く、小児、成人ともに引き続き留意が必要であり、また、製造販売後調査等において、既往歴、合併症、併用薬等の背景因子も含めて精神障害、神経系障害に係る情報を集積し、本薬との関連性、リスクファクター等をさらに明らかにしていく必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (平成 18 年 10 月 12 日申請及び平成 20 年 5 月 28 日再申請) に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.A-1、5.3.5.2A-1、5.3.5.1B-1、5.3.5.2B-1 <平成 18 年 10 月 12 日申請>及び 5.3.5.1.1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1 <平成 20 年 5 月 28 日再申請>) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、いずれの調査においても、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び治験実施医療機関の長に入手後速やかに通知されていなかったことが認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症に対する本薬の有効性は示されていると判断する。「用法・用量」の記載については整備が

<sup>10</sup>通常は、 $PRR > 2$ 、 $\chi$  二乗  $> 4$ 、 $report\ number > 2$  の 3 つの条件を満たす場合に「シグナルあり」と判断されるが、本検討では、他の薬剤ではなく本薬の成人における副作用を比較対照としているため、当該閾値は必ずしも適用できず、参考として算出されている。



必要と考える。本薬を小児に投与した際の安全性については、現時点では特段の問題はないもの  
と考えるが、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査におい  
てさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支え  
ないとする。

## 審査報告（2）

平成21年1月21日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成19年5月8日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

### 1. 用法・用量、効能・効果について

本薬の用法・用量に適宜増減に係る規定を設ける根拠は乏しいとの機構の考えは、専門委員から支持された。機構は、適宜増減の規定を削除するよう対応を求めたところ、申請者はこれを了承した。

また、機構は、皮膚疾患に係る本薬の申請効能・効果「蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」については、類薬における効能・効果も踏まえ、「蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」と変更することが適切と判断し、申請者に対応を求めたところ、申請者はこれを了承した。なお、皮膚疾患に係る本薬の検証試験は小児における代表的な皮膚疾患としてアトピー性皮膚炎を対象に実施されているが、薬理的、病態学的には蕁麻疹等に対しても同様の有効性を示すと考えられることから、機構は適応対象となる皮膚疾患を上記のように包括することは妥当であると考えている。

### 2. 製造販売後調査等について

機構は、本薬については、小児における使用実態下での安全性情報等の集積が必要であること、また、小児における用量については、臨床試験において検討された症例数は限られており、有効性及び安全性データに基づきその妥当性をさらに確認する必要があること、また、低年齢層患児での有効性データを十分に集積する必要があることから、これらを検討可能な製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、数千例を対象とする製造販売後調査を実施し、アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患のそれぞれについて、年齢、体重、併用薬等の背景因子別での検討が可能となるよう考慮した上で、長期投与時を含む使用実態下での安全性及び有効性を検討する予定であることを説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要があるとあり、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであると考えている。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本薬の小児用量の追加を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は、4年とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

〔成人〕

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

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

[用法・用量]

（本薬ドライシロップ）

〔成人〕

通常、成人には1回0.8g（セチリジン塩酸塩として10mg）を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1.6g（セチリジン塩酸塩として20mg）とする。

〔小児〕

通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

（本薬5mg錠）

〔成人〕

通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。

〔小児〕

通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。