

ジルテックドライシロップ 1.25%  
ジルテック錠 5  
(セチリジン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報  
及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ユーシービージャパン株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

\_\_：申請時追記箇所

日本標準商品分類番号
8 7 4 4 9

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・  
アレルギー性疾患治療剤

	ドライシロップ 1.25%
承認番号	21700AMZ00754
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月
国際誕生	1986年11月

## ジルテック®ドライシロップ 1.25%

規制区分：  
指定医薬品  
処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せん  
により使用すること)

セチリジン塩酸塩ドライシロップ  
Zyrtec®

貯 法：室温保存  
使用期限：包装に表示

### 【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

販 売 名	ジルテックドライシロップ1.25%
有効成分 (1g中)	日局セチリジン塩酸塩12.5 mg
添 加 物	β-シクロデキストリン、アセスルファミウム、クエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、D-マンニトール、香料
剤 形	白色～微灰白色のドライシロップ剤

### 【効能・効果】

#### 〔成人〕

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症

#### 〔小児〕

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】

#### 〔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0.2g（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。

## 【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）

- (1) 腎障害のある患者〔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）〕
- (2) 肝障害のある患者〔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）〕
- (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕
- (4) てんかん及び痙攣の既往のある患者〔痙攣を発現するおそれがある〕

## 2. 重要な基本的注意

- (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十分注意すること。
- (2) 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。
- (3) 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. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

## 4. 副作用

〔成人〕

承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例（13.5％）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例（10.0％）にみられ、主なものは眠気84例（6.0％）、倦怠感12例（0.9％）、口渇9例（0.6％）、嘔気7例（0.5％）であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST（GOT）上昇1.4％（17／1,182例）、ALT（GPT）上昇1.5％（18／1,181例）、好酸球増多0.8％（9／1,114例）、総ビリルビン上昇0.5％（6／1,133例）であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例（小児163例を含む）中207例（3.6％）に臨床検査

値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件（2.6%）、倦怠感9件（0.2%）、口渇9件（0.2%）、浮動性めまい8件（0.1%）、頭痛6件（0.1%）等であった。（再審査終了時）

〔小児〕

承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT（GPT）上昇8例（1.3%）、眠気6例（1.0%）であった。

**(1) 重大な副作用**

**1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>註</sup>）**

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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) 痙攣（0.1%未満）**

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。

**3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>註</sup>）**

AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、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。

**4) 血小板減少（頻度不明<sup>註</sup>）**

血小板減少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**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ 激越及び攻撃性
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、癢痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば5mg)から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

## 6. 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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験(ラット、イヌ)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

## 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

## 【薬物動態】

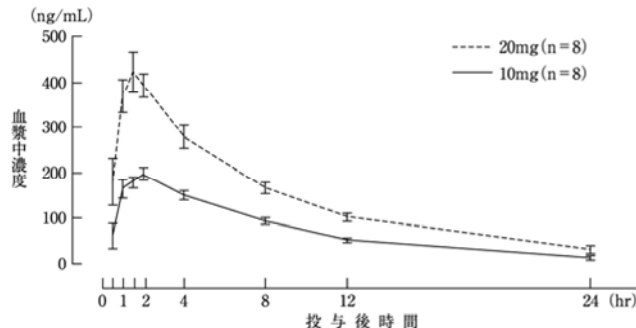
## 1. 血中濃度

## (1) 血漿中濃度の推移

〔成人〕

健康成人にセチリジン塩酸塩錠10 mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約1.4時間後に最高血漿中濃度（Cmax）214.5 ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約7時間であった。また、20mgを単回経口投与した場合、投与量の増加に伴ってCmaxの上昇、AUCの増大が認められた。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、蓄積性は認められなかった<sup>1)</sup>。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の血漿中濃度の推移



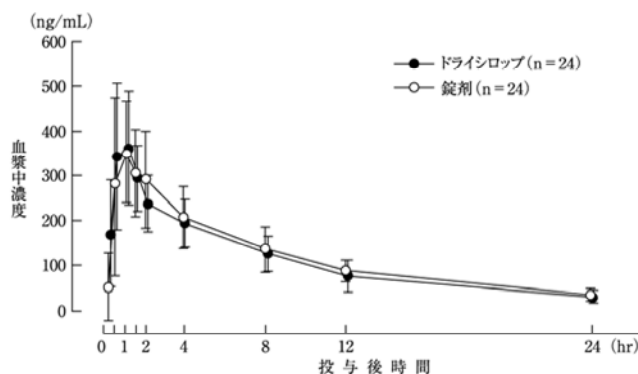
成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg	1.44±0.50	214.5±35.3	6.73±2.30	2.0±0.3
20mg	1.50±0.38	438.1±111.8	6.79±1.85	3.9±0.9

(平均値±標準偏差、n=8)

また、健康成人にセチリジン塩酸塩ドライシロップ0.8gを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約0.82時間後に最高血漿中濃度（Cmax）413.6 ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約8時間であった<sup>2)</sup>。

## 成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度の推移



## 成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg錠	1.13±0.52	440.9±144.7	8.36±1.63	3.0±0.8
ドライシロップ 0.8g	0.82±0.39	413.6±130.5	8.03±1.45	2.8±0.8

(平均値±標準偏差、n=24)

## 〔小児〕

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患児又は皮膚疾患患児570例を対象とした臨床試験5試験から得られた血中濃度値994点を用い、拡張最小二乗回帰による非線形混合効果モデル法 (NONMEM) を適用し母集団薬物動態解析を行った。その結果、体重が共変量として認められ、2～6歳の小児 (本年齢層における体重の中央値: 18.0 kg) における全身クリアランス (CL/F) は1.64 L/h、分布容積 (V/F) は11.9 L、また、7～14歳の小児 (同: 31.0 kg) のCL/Fは2.11 L/h、V/Fは17.7 Lと推定された。各年齢層について1000例ずつ定常状態における血中濃度推移をシミュレーションしたとき、2.5 mgの1日2回投与時のC<sub>ss min</sub>は58 ± 25 ng/mL (平均±標準偏差、以下同様)、C<sub>ss max</sub>は214 ± 50 ng/mLと推定された。同様に、5 mgの1日2回に投与時のC<sub>ss min</sub>は100 ± 40 ng/mL、C<sub>ss max</sub>は308 ± 74 ng/mLと推定された<sup>3)</sup>。

## (2) 血漿蛋白結合率

<sup>14</sup>C標識-セチリジン0.1、1及び10µg/mL濃度の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は、平均92% (90.7～92.5%) であった (平衡透析法)<sup>4)</sup>。

## 2. 代謝・排泄

健康成人にセチリジン塩酸塩10 mg又は20 mgを単回経口投与した場合、24時間後までに投与量の

約50%が未変化体として尿中に排泄された。健康成人に1日1回20 mgを7日間連続経口投与した場合、血漿中に酸化脱アルキル体がわずかに認められた。また、未変化体の1日投与量に対する尿中排泄率は、1日目は24時間後までに約50%、7日目は約70%であった<sup>1)</sup>。

### 3. 腎障害患者での体内動態 (参考：外国人データ)

腎障害患者 (クレアチニンクリアランス：7-60 mL/min) にセチリジン塩酸塩10 mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ血清中濃度は持続し、血清中濃度消失半減期の延長が認められた<sup>5)</sup>。

腎障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
>90(n=5)	0.9±0.2	313±45	7.4±3.0	2.7±0.4
31-60(n=5)	1.1±0.2	356±64	19.2±3.3	6.9±1.8
7-30(n=5)	2.2±1.1	357±172	20.9±4.4	10.7±2.4

(平均値±標準偏差)

また、血液透析患者 (クレアチニンクリアランス：≤7mL/min、n=5) にセチリジン塩酸塩10 mgを透析開始3時間前に経口投与した場合、血清中濃度消失半減期は平均19.3時間で延長が認められた<sup>6)</sup>。これらの成績から、中等度及び高度の腎障害患者では、低用量 (例えば通常用量の半量) から投与を開始するなど慎重に投与すること。

### 4. 肝障害患者での体内動態 (参考：外国人データ)

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10 mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人<sup>5)</sup>に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmax の上昇、AUC の増大が認められた<sup>7)</sup>。これらの成績から、高度の肝障害患者では、低用量 (例えば通常用量の半量) から投与を開始するなど慎重に投与すること。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
10 mg (肝機能正常成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10 mg (原発性胆汁性肝硬変患者、n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

(平均値±標準偏差)

### 5. 高齢者での体内動態 (参考：外国人データ)

高齢者 (年齢：平均 77 歳、クレアチニンクリアランス：平均 53 mL/min) にセチリジン塩酸塩10 mgを単回経口投与した場合、成人 (年齢：平均 53 歳、クレアチニンクリアランス：平均 87 mL/min) に比べ、血清中濃度消失半減期の延長とCmax の上昇が認められ、これらの薬物動態パラメータ

の変化は、腎機能の低下によるものと考えられた<sup>5)</sup>。

高齢者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg・hr/L)
10 mg (成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10 mg (高齢者、n=6)	0.9±0.3	460±59	11.8±5.4	5.6±1.8

(平均値±標準偏差)

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果

#### (1) 成人

国内延べ 178 施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 636 例における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった<sup>8) ~11)</sup>。

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6%( 66/133)
蕁麻疹	77.3%(211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9%( 81/123)
痒疹	57.7%( 30/ 52)
皮膚掻痒症	74.5%( 41/ 55)

(10mg1 日 1 回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている。

#### (2) 小児

国内延べ 54 施設で実施された蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 207 例 (解析対象) における二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりであった<sup>12), 13)</sup>。

##### 1)二重盲検比較試験 (投与期間 2 週間、解析対象 134 例)

国内 29 施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3 歳以上 7 歳未満：1 回 0.2g (セチリジン塩酸塩として 2.5mg) を 1 日 2 回、7 歳以上 15 歳未満：1 回 0.4g (セチリジン塩酸塩として 5mg) を 1 日 2 回」あるいはケトチフェンマル酸塩ドライシロップ「3 歳以上 7 歳未満：1 回 0.6g (ケトチフェンとして 0.6mg) を 1 日 2 回、7 歳以上 15 歳未満：1 回 1g (ケトチフェンとして 1mg) を 1 日 2 回」2 週間投与した。そう痒の重症度の変化量を下表に示した。その結果から、ケトチフェンマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 <sup>a)</sup>	「そう痒の重症度」		変化量 <sup>b)</sup>	
		ベースライン 評価期間	全治療評価期間	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)
セチリジン 塩酸塩 vs ケトチフェン フマル酸塩	点推定値 <sup>c)</sup>	95%信頼区間 <sup>c)</sup>			
	-0.08	[-0.22~0.06]			

<sup>a)</sup> 変化量が算出可能な被験者数

<sup>b)</sup> 変化量 = {ベースライン評価期間（治験薬投与開始日の前3日間） - 全治療評価期間}

<sup>c)</sup> ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

## 2) 一般臨床試験（投与期間 12 週間、解析対象 73 例）

国内 25 施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症を対象に実施され、そう痒の重症度のベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値±標準偏差）は、投与 4 週時：0.83±0.79、投与 8 週時：0.97±0.90、投与 12 週時：1.03±0.90 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。

## 2. 眠気に対する影響（小児）

国内 4 つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の傾眠の発現率は 1.0% (5/480 例) と低かった<sup>12~15)</sup>。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の傾眠の発現率は 1.0%未満(1/122 例)であり、プラセボ(0/117 例)と同程度であった<sup>16)</sup>。

## 【薬効薬理】

1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用

ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH<sub>2</sub>、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低く（ラット、モルモット）<sup>17)</sup>、中枢神経系におけるヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への影響が少ない（ラット）<sup>18)</sup>。摘出臓器（ヒト気管支平滑筋）のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した<sup>19)</sup>。また、ヒスタミン誘発皮膚反応及びヒスタミン誘発鼻症状を抑制し、その作用は速効的かつ持続的であった（ヒト）<sup>20)</sup>、<sup>21)</sup>。

## 2. 好酸球に対する作用

好酸球に対し *in vitro* 及び *in vivo* において遊走抑制を示し、好酸球活性化の指標であるスーパーオキシド産生を抑制した（ヒト）<sup>22)</sup>、<sup>23)</sup>。

## 3. メディエーター遊離抑制作用

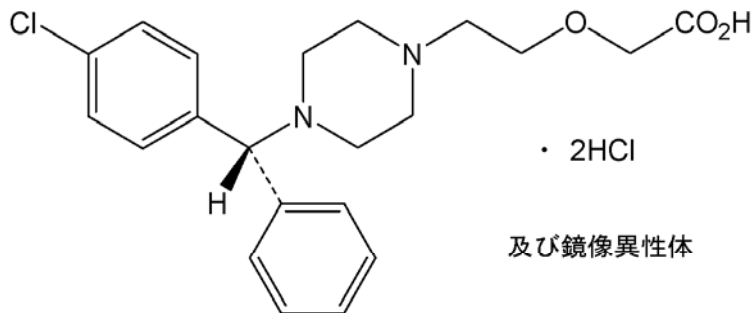
ヒト肺切片からのロイコトリエン及びプロスタグランジンD<sub>2</sub>遊離を抑制した<sup>24)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セチリジン塩酸塩(Cetirizine Hydrochloride)

化学名：2-(2-{4-[(*RS*)-(4-Chlorophenyl) phenylmethyl] piperazin-1-yl} ethoxy) acetic acid dihydrochloride

構造式



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

分子量：461.81

融 点：204～210℃（分解）

性 状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

分配係数：24.3（pH7、水-オクタノール系）

【包 装】

ジルテックドライシロップ1.25% : 0.4 g (100包)  
0.8 g (100包)  
100 g (瓶)

【主要文献】

- 1) 笹 征史ほか：臨床薬理 26, 509 (1995)
- 2) 社内資料：ドライシロップ剤及び錠剤の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料：Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in Japanese children
- 4) 水野佳子ほか：基礎と臨床 28, 1951 (1994)
- 5) Matzke, G. R., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 25 (1987)
- 6) Awni, W. M., *et al.* : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38, 67 (1990)
- 7) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Clin. Pharmacol.* 33, 949 (1993)
- 8) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 37, 754 (1994)
- 9) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2107 (1994)
- 10) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2147 (1994)
- 11) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2163 (1994)
- 12) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験
- 13) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎を対象とした長期投与試験
- 14) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2005)
- 15) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 16) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2007)
- 17) 内田昌子ほか：基礎と臨床 28, 1795 (1994)
- 18) Snyder, S. H., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 4 (1987)
- 19) Advenier, C., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 104 (1991)
- 20) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 540 (1990)
- 21) Braunstein, G., *et al.* : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33, 445 (1992)
- 22) Okada, C., *et al.* : *Int. Arch. Allergy Immunol.* 103, 384 (1994)
- 23) Fadel, R., *et al.* : *Clin. Allergy* 17, 373 (1987)
- 24) Fabre, J. M., *et al.* : *Allergy* 50, 362 (1995)

**【資料請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

**製造販売元**

ユーシービージャパン株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

\_\_：申請時追記箇所

日本標準商品分類番号
8 7 4 4 9

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・  
アレルギー性疾患治療剤  
日本薬局方  
セチリジン塩酸塩錠

	錠5	錠10
承認番号	21000AMY00144	21000AMY00145
薬価収載	1998年8月	
販売開始	1998年9月	
国際誕生	1986年11月	

規制区分：  
指定医薬品  
処方せん医薬品  
(注意－医師等の処方せん  
により使用すること)



**ジルテック®錠5**  
**ジルテック®錠10**  
Zyrtec®

貯 法：室温保存  
使用期限：包装に表示

**【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販 売 名	ジルテック錠5	ジルテック錠10
有効成分 (1錠中)	日局セチリジン塩酸塩 5 mg	日局セチリジン塩酸塩 10 mg
添 加 物	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質 無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシ ウム、ヒプロメロース、酸化チタン、 マクロゴール400	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質 無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシ ウム、ヒプロメロース、酸化チタン、 マクロゴール400
剤 形	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外 形		
直 径	約6 mm	約7 mm
厚 さ	約3 mm	約3 mm
重 量	約88 mg	約119 mg
識別コード	622	623

**【効能・効果】**

〔成人〕

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症

〔小児〕

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】**〔10 mg錠〕

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。

〔5 mg錠〕〔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。

**【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）

- (1) 腎障害のある患者〔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）〕
- (2) 肝障害のある患者〔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）〕
- (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕
- (4) てんかん及び痙攣の既往のある患者〔痙攣を発現するおそれがある〕

2. **重要な基本的注意**

- (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十分注意すること。
- (2) 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。
- (3) 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. **相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド 塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

#### 4. 副作用

##### 〔成人〕

承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例（13.5％）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例（10.0％）にみられ、主なものは眠気84例（6.0％）、倦怠感12例（0.9％）、口渇9例（0.6％）、嘔気7例（0.5％）であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST（GOT）上昇1.4％（17／1,182例）、ALT（GPT）上昇1.5％（18／1,181例）、好酸球増多0.8％（9／1,114例）、総ビリルビン上昇0.5％（6／1,133例）であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例（小児163例を含む）中207例（3.6％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件（2.6％）、倦怠感9件（0.2％）、口渇9件（0.2％）、浮動性めまい8件（0.1％）、頭痛6件（0.1％）等であった。（再審査終了時）

##### 〔小児〕

承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例（4.2％）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT（GPT）上昇8例（1.3％）、眠気6例（1.0％）であった。

#### (1) 重大な副作用

##### 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>註</sup>）

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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) 痙攣（0.1％未満）

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。

##### 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>註</sup>）

AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、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。

##### 4) 血小板減少（頻度不明<sup>註</sup>）

血小板減少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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ 激越及び攻撃性
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、癢痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば5 mg)から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

## 6. 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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験(ラット、イヌ)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

## 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

## 9. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。）

## 【薬物動態】

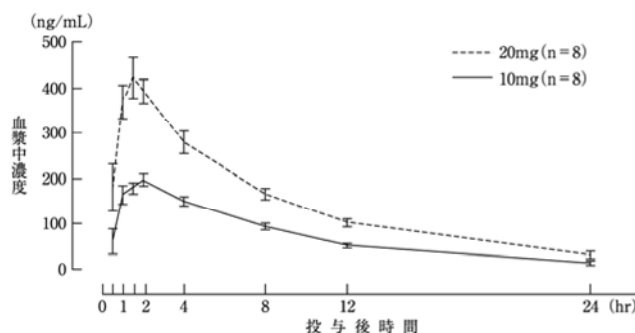
## 1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

〔成人〕

健康成人にセチリジン塩酸塩錠10 mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約1.4時間後に最高血漿中濃度（Cmax）214.5 ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約7時間であった。また、20 mgを単回経口投与した場合、投与量の増加に伴ってCmaxの上昇、AUCの増大が認められた。健康成人に1日1回20 mgを7日間連続経口投与した場合、蓄積性は認められなかった<sup>1)</sup>。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の血漿中濃度の推移



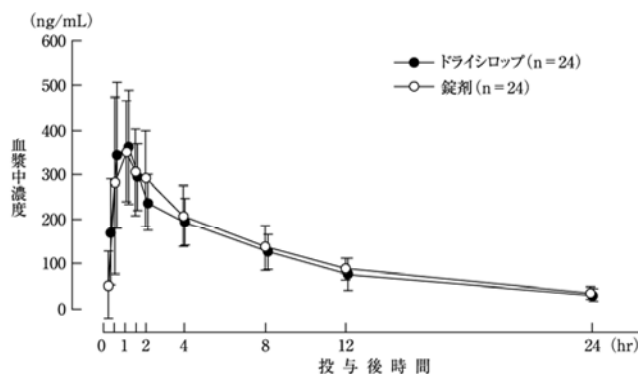
成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg・hr/L)
10 mg	1.44±0.50	214.5±35.3	6.73±2.30	2.0±0.3
20 mg	1.50±0.38	438.1±111.8	6.79±1.85	3.9±0.9

(平均値±標準偏差、n=8)

また、健康成人にセチリジン塩酸塩錠ドライシロップ0.8gを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約0.82時間後に最高血漿中濃度（Cmax）413.6ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約8時間であった<sup>2)</sup>。

#### 成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度の推移



#### 成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
10 mg錠	1.13±0.52	440.9±144.7	8.36±1.63	3.0±0.8
ドライシロップ 0.8 g	0.82±0.39	413.6±130.5	8.03±1.45	2.8±0.8

(平均値±標準偏差、n=24)

#### 〔小児〕

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患児又は皮膚疾患患児570例を対象とした臨床試験5試験から得られた血中濃度値994点を用い、拡張最小二乗回帰による非線形混合効果モデル法（NONMEM）を適用し母集団薬物動態解析を行った。その結果、体重が共変量として認められ、2～6歳の小児（本年齢層における体重の中央値：18.0 kg）における全身クリアランス（CL/F）は1.64 L/h、分布容積（V/F）は11.9 L、また、7～14歳の小児（同：31.0 kg）のCL/Fは2.11 L/h、V/Fは17.7 Lと推定された。各年齢層について1000例ずつ定常状態における血中濃度推移をシミュレーションしたとき、2.5 mgの1日2回投与時のC<sub>ss min</sub>は58 ± 25 ng/mL（平均±標準偏差、以下同様）、C<sub>ss max</sub>は214 ± 50 ng/mLと推定された。同様に、5 mgの1日2回に投与時のC<sub>ss min</sub>は100 ± 40 ng/mL、C<sub>ss max</sub>は308 ± 74 ng/mLと推定された<sup>3)</sup>。

#### (2) 血漿蛋白結合率

<sup>14</sup>C標識-セチリジン0.1、1及び10 µg/mL濃度の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は、

平均92%（90.7～92.5%）であった（平衡透析法）<sup>4)</sup>。

## 2. 代謝・排泄

健康成人にセチリジン塩酸塩10 mg又は20 mgを単回経口投与した場合、24時間後までに投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄された。健康成人に1日1回20 mgを7日間連続経口投与した場合、血漿中に酸化的脱アルキル体がわずかに認められた。また、未変化体の1日投与量に対する尿中排泄率は、1日目は24時間後までに約50%、7日目は約70%であった<sup>1)</sup>。

## 3. 腎障害患者での体内動態（参考：外国人データ）

腎障害患者（クレアチニンクリアランス：7-60 mL/min）にセチリジン塩酸塩10 mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ血清中濃度は持続し、血清中濃度消失半減期の延長が認められた<sup>5)</sup>。

腎障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
>90(n=5)	0.9±0.2	313±45	7.4±3.0	2.7±0.4
31-60(n=5)	1.1±0.2	356±64	19.2±3.3	6.9±1.8
7-30(n=5)	2.2±1.1	357±172	20.9±4.4	10.7±2.4

(平均値±標準偏差)

また、血液透析患者（クレアチニンクリアランス：≤7mL/min、n=5）にセチリジン塩酸塩10 mgを透析開始3時間前に経口投与した場合、血清中濃度消失半減期は平均19.3時間で延長が認められた<sup>6)</sup>。これらの成績から、中等度及び高度の腎障害患者では、低用量（例えば通常用量の半量）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

## 4. 肝障害患者での体内動態（参考：外国人データ）

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10 mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人<sup>5)</sup>に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmax の上昇、AUC の増大が認められた<sup>7)</sup>。これらの成績から、高度の肝障害患者では、低用量（例えば通常用量の半量）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg·hr/L)
10 mg (肝機能正常成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10 mg (原発性胆汁性肝硬変患者、n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

(平均値±標準偏差)

## 5. 高齢者での体内動態（参考：外国人データ）

高齢者（年齢：平均77歳、クレアチニンクリアランス：平均53mL/min）にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、成人（年齢：平均53歳、クレアチニンクリアランス：平均87mL/min）に比べ、血清中濃度消失半減期の延長とCmaxの上昇が認められ、これらの薬物動態パラメータの変化は、腎機能の低下によるものと考えられた<sup>5)</sup>。

高齢者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg・hr/L)
10 mg (成人、n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
10 mg (高齢者、n=6)	0.9±0.3	460±59	11.8±5.4	5.6±1.8

(平均値±標準偏差)

## 【臨床成績】

## 1. 臨床効果

## (1) 成人

国内延べ 178 施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 636 例における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった<sup>8) ~11)</sup>。

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6%(66/133)
蕁麻疹	77.3%(211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9%(81/123)
痒疹	57.7%(30/52)
皮膚掻痒症	74.5%(41/55)

(10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている。

## (2) 小児

国内延べ 54 施設で実施された蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 207 例（解析対象）における二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりであった<sup>12) ,13)</sup>。

## 1) 二重盲検比較試験 (投与期間 2 週間、解析対象 134 例)

国内 29 施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3 歳以上 7 歳未満：1 回 0.2g (セチリジン塩酸塩として 2.5mg) を 1 日 2 回、7 歳以上 15 歳未満：1 回 0.4g (セチリジン塩酸塩として 5mg) を 1 日 2 回」あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ「3 歳以上 7 歳未満：1 回 0.6g (ケトチフェンとして 0.6mg) を 1 日 2 回、7 歳以上 15 歳未満：1 回 1g (ケトチフェンとして 1mg) を 1 日 2 回」2 週間投与した。そう痒の重症度の変化量を下表に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 <sup>a)</sup>	「そう痒の重症度」		変化量 <sup>b)</sup>	
		ベースライン 評価期間	全治療評価期間	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)
セチリジン 塩酸塩 vs ケトチフェン フマル酸塩	点推定値 <sup>c)</sup>	95%信頼区間 <sup>c)</sup>			
	-0.08	[-0.22~0.06]			

<sup>a)</sup> 変化量が算出可能な被験者数

<sup>b)</sup> 変化量 = {ベースライン評価期間 (治験薬投与開始日の前 3 日間) - 全治療評価期間}

<sup>c)</sup> ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

## 2) 一般臨床試験 (投与期間 12 週間、解析対象 73 例)

国内 25 施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症を対象に実施され、そう痒の重症度のベースライン評価期間からの変化量の推移 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週時：0.83±0.79、投与 8 週時：0.97±0.90、投与 12 週時：1.03±0.90 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。

## 2. 眠気に対する影響 (小児)

国内 4 つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の傾眠の発現率は 1.0% (5/480 例) と低かった<sup>12~15)</sup>。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の傾眠の発現率は 1.0%未満 (1/122 例) であり、プラセボ (0/117 例) と同程度であった<sup>16)</sup>。

## 【薬効薬理】

1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用

ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH<sub>2</sub>、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低く（ラット、モルモット）<sup>17)</sup>、中枢神経系におけるヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への影響が少ない（ラット）<sup>18)</sup>。摘出臓器（ヒト気管支平滑筋）のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した<sup>19)</sup>。また、ヒスタミン誘発皮膚反応及びヒスタミン誘発鼻症状を抑制し、その作用は速効的かつ持続的であった（ヒト）<sup>20), 21)</sup>。

## 2. 好酸球に対する作用

好酸球に対し *in vitro* 及び *in vivo* において遊走抑制を示し、好酸球活性化の指標であるスーパーオキシド産生を抑制した（ヒト）<sup>22), 23)</sup>。

## 3. メディエーター遊離抑制作用

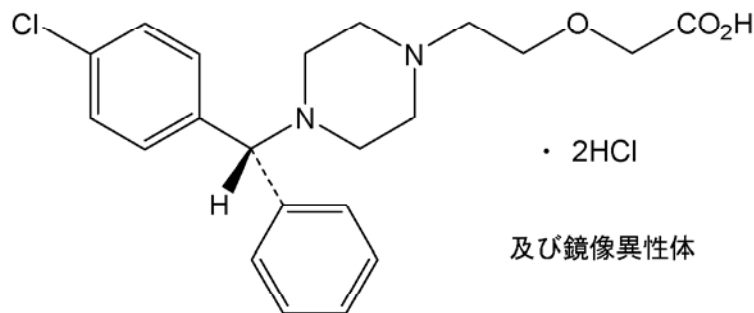
ヒト肺切片からのロイコトリエン及びプロスタグランジンD<sub>2</sub> 遊離を抑制した<sup>24)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セチリジン塩酸塩(Cetirizine Hydrochloride)

化学名：2-(2-{4-[(*RS*)-(4-Chlorophenyl) phenylmethyl] piperazin-1-yl} ethoxy) acetic acid dihydrochloride

構造式



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HCl

分子量：461.81

融 点：204～210℃（分解）

性 状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

分配係数：24.3（pH7、水-オクタノール系）

## 【包 装】

ジルテック錠5：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）  
 ジルテック錠10：PTP100錠（10錠×10）、PTP280錠（14錠×20）、  
 PTP500錠（10錠×50）、PTP1000錠（10錠×100）、  
 500錠（瓶）

## 【主要文献】

- 1) 笹 征史ほか：臨床薬理 26, 509 (1995)
- 2) 社内資料：ドライシロップ剤及び錠剤の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料：Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in Japanese children
- 4) 水野佳子ほか：基礎と臨床 28, 1951 (1994)
- 5) Matzke, G. R., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 25 (1987)
- 6) Awni, W. M., *et al.* : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38, 67 (1990)
- 7) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Clin. Pharmacol.* 33, 949 (1993)
- 8) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 37, 754 (1994)
- 9) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2107 (1994)
- 10) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2147 (1994)
- 11) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2163 (1994)
- 12) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験
- 13) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎を対象とした長期投与試験
- 14) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2005)
- 15) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 16) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2007)
- 17) 内田昌子ほか：基礎と臨床 28, 1795 (1994)
- 18) Snyder, S. H., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 4 (1987)
- 19) Advenier, C., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 104 (1991)
- 20) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 540 (1990)
- 21) Braunstein, G., *et al.* : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33, 445 (1992)
- 22) Okada, C., *et al.* : *Int. Arch. Allergy Immunol.* 103, 384 (1994)
- 23) Fadel, R., *et al.* : *Clin. Allergy* 17, 373 (1987)
- 24) Fabre, J. M., *et al.* : *Allergy* 50, 362 (1995)

**【資料請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9：00～18:00/土日祝日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

**製造販売元**

ユーシービージャパン株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

## 1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

ジルテック錠／ドライシロップの既承認「効能・効果」及び「用法・用量」は次のとおりである。

### 効能・効果

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症

### 用法・用量

#### 〔錠剤〕

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。

#### 〔ドライシロップ〕

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。

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

#### 〔成人〕

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症

#### 〔小児〕

蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

### 1.8.2.2 設定根拠

1.6項で述べたように、セチリジン製剤は、ベルギー、英国、米国など世界117の国又は地域で、小児における季節性アレルギー性鼻炎及び結膜炎、通年性アレルギー性鼻炎、その他のアレルギーに起因するそう痒症及び蕁麻疹の治療薬として、承認されており(2008年11月時点)、海外においては、アレルギー疾患患児に対する有効性及び安全性が確立されている。一方、本邦においては、上記のとおり成人において「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症」を効能・効果として承認されているが、小児は適応外とされていた。

近年、本邦においても、小児のアレルギー疾患に対する治療の重要性が示唆され、新しい小児用抗アレルギー薬の開発が望まれていることから、今回、成人で承認されている効能・効果について小児への適応拡大を目的として、セチリジンドライシロップを用いて、第III相臨床試験4試験、すなわち、ケトチフェンドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験（A381試験、A387試験）及び長期投与試験（A388試験、A389試験）を実施した。なお、小児のアレルギー性鼻炎については、申請中である。

今回、小児のアレルギー皮膚疾患に対する有効性及び安全性を検討するために、小児における湿疹・皮膚炎の代表的な疾患であり、日本皮膚科学会で疾患の定義・診断基準が確立されているアトピー性皮膚炎を対象として、第III相二重盲検比較試験（A387試験）を実施した。また、慢性蕁麻疹を始めとする各種そう痒性皮膚疾患を対象として、第III相長期投与試験（A389試験）を実施した。

A387試験では、全治療評価期間（2週間）における「そう痒の重症度」（最終観察日又は中止時に判定）のベースライン評価期間からの変化量を主要評価項目として、ケトチフェンに対する非劣性を検討した。結果を表1.8.2.2-1に示す。

有効性の主要な解析対象集団であるPPSについてみると、セチリジン群、ケトチフェン群共に「そう痒の重症度」の低下が認められ、その変化量の調整済み平均値はセチリジン群で0.43、ケトチフェン群で0.51であった。群間の差の点推定値〔95%信頼区間〕は-0.08〔-0.22～0.06〕で、信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値（-0.4）を上回り、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された。

また、FASを対象とした副次的解析を行ったところ、変化量の調整済み平均値はセチリジン群で0.45、ケトチフェン群で0.50、群間の差の点推定値〔95%信頼区間〕は-0.05〔-0.19～0.09〕であった。信頼区間の下限値は-0.4を上回り、PPSを対象とした主解析と同様の結果であった。

表 1.8.2.2-1 全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量—共分散分析：A387試験

[PPS]

群	例数 <sup>a)</sup>	「そう痒の重症度」				変化量 <sup>b)</sup>			
		ベースライン評価期間		全治療評価期間		平均値	(SD)	調整済み平均値 <sup>c)</sup>	(SE)
		平均値	(SD)	平均値	(SD)				
CTZ	134	2.41	(0.52)	1.96	(0.64)	0.45	(0.67)	0.43	(0.05)
KTF	126	2.40	(0.52)	1.88	(0.63)	0.52	(0.62)	0.51	(0.05)
CTZ vs KTF		点推定値 <sup>c)</sup>		95%信頼区間 <sup>c)</sup>					
		-0.08		[-0.22～0.06]					

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

<sup>a)</sup> 変化量が算出可能な被験者数

<sup>b)</sup> 変化量＝（ベースライン評価期間－全治療評価期間）

<sup>c)</sup> ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出。

[FAS]

群	例数 <sup>a)</sup>	「そう痒の重症度」				変化量 <sup>b)</sup>			
		ベースライン評価期間		全治療評価期間		調整済み平均値 <sup>c)</sup>	(SE)	調整済み平均値 <sup>c)</sup>	(SE)
		平均値	(SD)	平均値	(SD)				
CTZ	147	2.40	(0.52)	1.93	(0.67)	0.47	(0.69)	0.45	(0.05)
KTF	135	2.39	(0.52)	1.87	(0.64)	0.51	(0.62)	0.50	(0.05)
CTZ vs KTF		点推定値 <sup>c)</sup>		95%信頼区間 <sup>c)</sup>					
		-0.05		[-0.19~0.09]					

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

<sup>a)</sup> 変化量が算出可能な被験者数<sup>b)</sup> 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)<sup>c)</sup> ベースライン評価期間の「そう痒の重症度」及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出。

治療期第1週及び第2週における「そう痒の重症度」、並びに治療期第1週、第2週及び全治療評価期間における「総合そう痒スコア」についても、主要評価項目と同様の方法でセチリジン群とケトチフェン群を比較した。その結果、いずれの評価項目においても、群間差の95%信頼区間の下限値は、主要評価項目に対して設定した非劣性の同等限界値 (-0.4) よりも大きかった。副次的評価項目の成績がいずれも主要評価項目の成績と一致したことから、A387試験における結果の頑健性が確認された。また、上記以外に「患者（被験者又は代諾者）の印象」並びに「そう痒を伴う部位の範囲の改善度」を検討したが、セチリジン群とケトチフェン群の成績に大きな違いは認められなかった。

A389試験における「そう痒の重症度」（平均値±SD、以下同様）は治療期開始日には2.63±0.57であったが、治療期1週間後には2.07±0.63へと低下しており、投与初期からそう痒の改善が認められた。それ以降は治療期12週間後まで経時的に低下し、本剤のそう痒に対する改善効果は投与終了時まで減弱することなく持続し、12週間後又は中止時における「そう痒の重症度」は1.60±0.81、治療期開始日からの変化量（平均値±SD）は1.03±0.90であった。「総合そう痒スコア」及び「皮疹の重症度」も、「そう痒の重症度」とほぼ同様に推移した。

A389試験でFASに採用された73例における疾患の内訳は、湿疹・皮膚炎群が64例、慢性蕁麻疹が7例、皮膚癢痒症が2例であった。慢性蕁麻疹及び皮膚癢痒症の被験者数が少なく、疾患間でセチリジンの効果を比較するには不十分と考えられたが、疾患分類別の集計を行った。

その結果、治療期12週間後又は中止時における「そう痒の重症度」の治療期開始日からの変化量（平均値±SD）は、湿疹・皮膚炎群で0.89±0.82、慢性蕁麻疹で1.86±0.90、皮膚癢痒症で2.50±0.71であり、変化量は皮膚癢痒症、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群の順で大きかった。日本人成人において、セチリジンは湿疹・皮膚炎よりも蕁麻疹に対してより優れた効果を発揮することが示されており<sup>1)</sup>、上述の成績はこれと一致した。

また、外国人の慢性特発性蕁麻疹患児又は急性蕁麻疹患児を対象とした臨床試験（A065、1504、9713試験）において、セチリジンの有効性はプラセボに優り、かつ類薬（オキサトミド、ロラタジン）と同程度であることが確認されている。

したがって、セチリジンは日本人小児において、アトピー性皮膚炎などの湿疹・皮膚炎群だけでなく、蕁麻疹などの他の皮膚疾患に伴うそう痒に対しても効果を示すと考えられる。

以上のことから、類薬と同様に「蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒」を本剤の効能・効果として設定した。

### 1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

##### 〔10 mg錠〕

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。

##### 〔5 mg錠〕

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。

##### 〔ドライシロップ〕

##### 〔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0.2g（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0.4g（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。

## 1.8.3.2 申請用法・用量の設定根拠

## (1) 国内第 III 相試験成績

国内第 III 相試験（A387 試験及び A389 試験）での用法・用量を表 1.8.3.2-1 に示す。

表 1.8.3.2-1 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症における患児の用法・用量

試験	年齢	セチリジン群	ケトチフェン群
A387 試験	7 歳以上 15 歳未満	1 回 5 mg を 1 日 2 回	1 回 1 mg を 1 日 2 回
	3 歳以上 7 歳未満	1 回 2.5 mg を 1 日 2 回	1 回 0.6 mg を 1 日 2 回
A389 試験	7 歳以上 15 歳未満	1 回 5 mg を 1 日 2 回	
	2 歳以上 7 歳未満	1 回 2.5 mg を 1 日 2 回	

A387 試験では、アトピー性皮膚炎の患児を対象に、全治療評価期間（2 週間）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を主要評価項目として、ケトチフェンに対する非劣性を検討した。その結果、セチリジン群、ケトチフェン群共に重症度の低下が認められ、変化量の調整済み平均値はセチリジン群で 0.43、ケトチフェン群で 0.51 であった。群間の差の点推定値 [95%信頼区間] は -0.08 [-0.22~0.06] で、信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値（-0.4）よりも大きかったことから、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された。また、評価期間ごとの「そう痒の重症度」や、総合そう痒スコア、患者（被験者又は代諾者）の印象、そう痒を伴う部位の範囲の改善度などの副次的評価項目の成績も、セチリジン群とケトチフェン群とでほぼ同様であった。

更に、A389 試験でアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群、皮膚瘙癢症）についても検討した結果、湿疹・皮膚炎群だけでなく慢性蕁麻疹や皮膚瘙癢症に対しても効果が認められたことから、セチリジンが皮膚疾患の種類にかかわらずそう痒を改善することが示唆された。

一方、安全性についてみると、A387 試験の治療期における有害事象発現割合は、セチリジン群とケトチフェン群とでほぼ同様であったが、因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、セチリジン群 2.7%（4/148 例）、ケトチフェン群 9.6%（13/135 例）で、ケトチフェン群の方が高かった。これは主として傾眠の発現割合の違い（セチリジン群：1.4%、ケトチフェン群：6.7%）によるものであった。また、A389 試験では投与期間（中央値）が 85 日（約 12 週間）と長かったにもかかわらず、傾眠は 1 例に発現したのみであった。したがって、セチリジンはケトチフェンと比較して鎮静作用に伴う眠気を生じにくく、安全性プロファイルは優れているものと考えられた。

以上より、日本人小児の蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症に対して、低年齢層には 2.5 mg を 1 日 2 回、高年齢層には 5 mg を 1 日 2 回の用法・用量でセチリジンを投与した場合の有効性及び安全性が確認された。

## (2) 母集団薬物動態解析（A413 解析）

国内第III相試験 4 試験（A381、A388、A387、A389 試験）を併合した母集団薬物動態解析の結果、CL/Fと体重、V/Fと体重の間にそれぞれ有意な相関関係が認められた。しかし、低年齢層（2～6 歳）では 10～40 kg、高年齢層（7～14 歳）では 20～80 kg の体重範囲について、日本人小児の  $C_{ss \min}$  及び  $C_{ss \max}$  を推定したところ、セチリジンを低年齢層に 2.5 mg、高年齢層に 5 mg の用量で 1 日 2 回投与した場合の  $C_{ss \max}$  推定値は、体重にかかわらず、日本人成人に 10 mg を 1 日 1 回投与した場合の  $C_{ss \max}$  推定値を上回らなかった。また、日本人小児の  $C_{ss \min}$  推定値は、年齢層及び体重にかかわらず、日本人成人の  $C_{ss \min}$  推定値とほぼ一致した。したがって、投与量を体重ではなく年齢層で区分することにより、体重の軽い小児における曝露量を成人と同程度に調節できることが確認された。

また、疾患の種類はセチリジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

日本人小児の蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症に対して低年齢層には 2.5 mg を 1 日 2 回、高年齢層には 5 mg を 1 日 2 回の用法・用量でセチリジンを投与することは、薬物動態の観点からも適切であると判断した。

以上より、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症に対するセチリジンの用法・用量を「2 歳以上 7 歳未満の小児には、セチリジン塩酸塩として 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。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。」と設定した。

---

参考文献

1. ユーシービージャパン株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社. ジルテック<sup>®</sup>錠 5 ジルテック<sup>®</sup>錠 10 ジルテック<sup>®</sup>ドライシロップ 1.25% 添付文書. 2007年12月改訂（第18版）

## 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

既承認である成人用ジルテック錠、ジルテックドライシロップ 1.25%の添付文書を基に国内小児臨床試験成績を加えて設定した。

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

**【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）

- (1) 腎障害のある患者〔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）〕
- (2) 肝障害のある患者〔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）〕
- (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕
- (4) てんかん及び痙攣の既往のある患者[痙攣を発現するおそれがある]

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。また、改訂された CCDS（企業中核データシート）との整合を図る目的で（4）てんかん及び痙攣の既往のある患者を追記した。

## 2. 重要な基本的注意

- (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十分注意すること。
- (2) 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。
- (3) 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。

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。また、類薬を参考にして、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とした。

**3. 相互作用**

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド 塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

**4. 副作用**

〔成人〕

承認時までの成人を対象とした調査 1,396 例中 189 例 (13.5%) に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1,396 例中 140 例 (10.0%) にみられ、主なものは眠気 84 例 (6.0%)、倦怠感 12 例 (0.9%)、口渇 9 例 (0.6%)、嘔気 7 例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST (GOT) 上昇 1.4% (17/1,182 例)、ALT (GPT) 上昇 1.5% (18/1,181 例)、好酸球増多 0.8% (9/1,114 例)、総ビリルビン上昇 0.5% (6/1,133 例) であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査 5,759 例(小児 163 例を含む)中 207 例 (3.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件 (2.6%)、倦怠感 9 件 (0.2%)、口渇 9 件 (0.2%)、浮動性めまい 8 件 (0.1%)、頭痛 6 件 (0.1%) 等であった。(再審査終了時)

〔小児〕

承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例 (4.2%) に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT (GPT) 上昇 8 例 (1.3%)、眠気 6 例 (1.0%) であった。

設定根拠：

ドライシロップ剤での国内の臨床試験成績に基づいて、小児の副作用概要を追記した。また、再審査結果を反映した。

**(1) 重大な副作用**

**1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>註</sup>）**

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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) 痙攣（0.1%未満）**

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。

**3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>註</sup>）**

AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、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。

**4) 血小板減少（頻度不明<sup>註</sup>）**

血小板減少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。

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

## (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ 激越及び攻撃性
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、掻痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	AI-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

設定根拠：

国内臨床試験で発現した副作用を加え、新たな副作用は「0.1%未満」の欄に追加した。なお、激越及び攻撃性は CCDS（企業中核データシート）に記載を参考し、これとの整合を図る目的で添付文書の【その他の副作用】に頻度不明の事象として追記した。

**5. 高齢者への投与**

本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば5 mg）から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

**6. 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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット、イヌ）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

**7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

設定根拠：

国内の小児臨床試験より2歳～15歳未満までの臨床成績結果が得られたため、「幼児又は小児」を削除し「2歳未満の幼児」に変更した。

**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

設定根拠：

錠剤、ドライシロップ剤に準じて設定した。

**9. 適用上の注意（ジルテック錠のみ）**

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、更には穿孔を起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。）

設定根拠：

市販の最新添付文書より変更なし