

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザイザル錠 5mg
[一 般 名] レボセチリジン塩酸塩
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

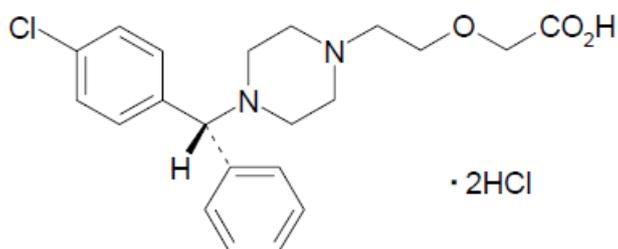
審査報告書

平成 22 年 7 月 15 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] ザイザル錠 5 mg
[一 般 名] レボセチリジン塩酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 20 年 12 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にレボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

分子量： 461.81

化学名：

(日 本 名) 2-(2-{4-[(R)-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)酢酸 二塩酸塩

(英 名) 2-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 7 月 15 日

[販 売 名] ザイザル錠 5 mg
[一 般 名] レボセチリジン塩酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の申請効能・効果（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能・効果及び用法・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
[用法・用量] [成人]
通常、成人にはレボセチリジンとして 1 回 5 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 10 mg とす
る。
 [小児]
通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはレボ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。

審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 11 日

I. 申請品目

- [販売名] ザイザル錠 5 mg
- [一般名] レボセチリジン塩酸塩
- [申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 12 月 18 日
- [剤形・含量] 1 錠中にレボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する錠剤
- [申請時効能・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
- [申請時用法・用量] [成人]
通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 1 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 15 歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レボセチリジン塩酸塩（レボセチリジン又は本薬）は、ラセミ体であるセチリジン塩酸塩（セチリジン）の *R*-エナンチオマーであり、*S*-エナンチオマーである dextrocetirizine と比べヒトヒスタミン H_1 受容体に対する親和性が約 30 倍高く、セチリジンの抗ヒスタミン薬としての治療効果を単一で担うと考えられたことから、UCB 社（ベルギー）によりレボセチリジンのみを有効成分として含有する本剤の開発が行われた。

セチリジンは UCB 社により開発された第 2 世代の抗ヒスタミン薬であり、2008 年 4 月現在、118 の国又は地域で承認されている。本邦では、ユーシービージャパン株式会社と ██████████ 株式会社（██████████ 株式会社）の共同開発により、セチリジンの 5 mg 錠及び 10 mg 錠（販売名：ジルテック錠 5 及びジルテック錠 10）が成人に対する「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」を効能・効果として 1998 年 6 月に承認され、ドライシロップ製剤（販売名：ジルテックドライシロップ 1.25%）も同一効能・効果にて 2005 年 10 月に承認されている。また、「ジルテックドライシロップ 1.25%」及び「ジルテック錠 5」については、それぞれ 2 歳以上の小児及び 7 歳以上 15 歳未満の小児に対する用量が 2009 年 4 月に追加承認されている。

本剤は、海外では 2001 年 1 月にドイツで承認されて以降、2010 年 5 月現在、米国、欧州を含む 93 カ

国で承認されている。

本邦においては、本剤の臨床開発はグラクソ・スミスクライン株式会社と [] 社の共同開発により 20 [] 年 [] 月より開始され、今般、国内臨床試験において本剤 5 mg とセチリジン 10 mg 錠間でレボセチリジンの薬物動態の同等性が示され、さらに海外臨床試験において本剤 5 mg とセチリジン 10 mg 錠との臨床的な同等性が確認されていることなどにに基づき、既承認であるセチリジンの国内臨床試験成績を本剤に外挿した上で、ジルテック錠 5 及び同錠 10 と同一の効能・効果にて本剤の製造販売承認申請が行われた。また、2009 年 4 月にジルテック錠 5 において、小児に対する用量が承認されたことに伴い、本剤の 7 歳以上 15 歳未満の小児用量に係る承認申請も本申請に追加されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は白色の粉末であり、物理化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光度について検討されている。本薬に結晶多形は認められていない。

原薬の製造工程は、 [] (gsk005*) 及び [] ([]) を出発物質として、第一工程 (gsk001*の [])、第二工程 (gsk001*から gsk003* [] の [])、第三工程 (gsk003*の [])、第四工程 ([] の []) 及び第五工程 (包装) からなる。第二工程は [] ([] 法) により gsk001*から gsk003* への [] を行う工程であることから重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。また、gsk001*及び gsk003*に管理値が設定されている。本薬の開発初期段階には [] 法により光学異性体を分離して製造された原薬が非臨床試験及び海外臨床試験で使用されたが、その後 [] 法 (合成経路 1) による製造工程が開発され、海外市販製剤及び国内臨床試験等には当該製法による原薬が使用されている。なお、 [] 法 (合成経路 1) の第一工程及び第四工程の一部を変更した合成経路 2 により製造された原薬が、本邦の市販製剤に使用される予定であるが、合成原理の変更はなく、品質の同等性が確認されている。

原薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、X 線結晶構造解析により確認されている。原薬の不純物については、類縁物質、残留溶媒 ([] 、 [] 、 [])、無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー [HPLC]、塩化物)、純度試験 (重金属、類縁物質 1 [アキラル HPLC]、類縁物質 2 [キラル HPLC]、残留溶媒 [[] 、 [] 、 [] 及び []])、水分、強熱残分、定量法 (含量、滴定法) が設定されている。類縁物質については、類縁物質 1 として gsk008*、gsk001*、gsk005*及び gsk004* (アキラル体) 各 [] %以下、その他の個々 [] %以下、その他の合計 [] %以下、総量 [] %以下、類縁物質 2 として dextrocetirizine (gsk002*) [] %以下の規格値が設定されている。残留溶媒については、 [] ppm 以下、 [] 及び [] 各 [] ppm 以下、 [] ppm 以下の規格値が設定されている。

原薬の安定性については、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された原薬 (合成経路 1) を用いて長期保存試験 (25°C/60%RH、二重ポリエチレン袋/ダンボール箱、60 ヶ月)、加速試験 (40°C

/75%RH、二重ポリエチレン袋/ダンボール箱、6 ヶ月) 等が実施され、パイロットスケールで製造された原薬 (合成経路 1) を用いて苛酷試験 (温湿度 [70°C/75%RH、無包装、6 週] 及び温度 [70°C/乾燥、無包装、6 週])、苛酷試験 (光 [20°C、120 万 lx・hr 以上+200 W・h/m² 以上、6 週]) が実施された。いずれの試験においても、性状、水分、含量、類縁物質及び dextrocetirizine (gsk002*) が測定項目とされた。

これらの試験において、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間は、室温保存で 5 年と設定された。なお、合成経路 2 により実生産スケールで製造された原薬についても、長期保存試験 (25°C/60%RH、36 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75%RH、6 ヶ月) が実施され、安定性が確認されている。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、滑沢剤、コーティング剤から構成される白色の両面に割線のある楕円形のフィルムコーティング錠であり、申請製剤は、レボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する。添加剤はいずれも日局収載品であり、新規添加物は使用されていない。

本剤の主要な臨床試験においては、割線のないフィルムコーティング錠 (EU 市販錠) 及び割線のあるフィルムコーティング錠 (US 市販錠) が使用された。EU 市販錠と US 市販錠の処方は同一であり、両製剤の同等性については「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号) に基づき、溶出試験による確認が行われている。本邦における申請製剤は US 市販錠と同一であるが、国内第 I 相試験には EU 市販錠が使用された。

製剤の製造は、第一工程 (秤量工程)、第二工程 (混合工程)、第三工程 (打錠工程)、第四工程 (コーティング液調製工程)、第五工程 (フィルムコーティング工程)、第六工程 (包装工程)、第七工程 (保管工程) からなる。第■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (HPLC 法)、純度試験 (HPLC 法)、水分 (カールフィッシャー法)、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性 (パドル法、紫外可視吸光度測定法)、含量 (HPLC 法) が設定されている。類縁物質については、類縁物質 1 として gsk005*■%以下、gsk006* 及び gsk007*各 ■%以下、gsk009*及び gsk010*各 ■%以下、その他の個々 ■%以下、総量 ■%以下、類縁物質 2 として dextrocetirizine (gsk002*) ■%以下の規格値が設定されていたが、審査の過程で、gsk005*については ■%以下、gsk006*及び gsk007*については各 ■%以下、類縁物質 1 の総量については ■%以下に変更された。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験 (25°C/60%RH 及び 30°C/70%RH、暗所、両面アルミニウム PTP 包装、60 ヶ月)、加速試験 (40°C/75%RH、暗所、両面アルミニウム PTP 包装、6 ヶ月)、バルクの安定性 (25°C/60%RH 又は 40°C/75%RH、暗所、プラスチック袋+気泡ゴム (上部及び底部) +プラスチック容器、6 ヶ月) が実施され、性状、類縁物質、水分、溶出性、含量、微生物限度試験 (測定開始時及び終了時のみ) 及び質量偏差 (長期保存試験の測定開始時及び終了時のみ) が測定項目とされた。また、パイロットスケールで製造された製剤を用いて、苛酷試験 (温度・湿度 [70°C/75%RH、暗所、無包装、6 週])、苛酷試験 (温度 [70°C、暗所、無包装、6 週]) 及び苛酷試験 (光 [20°C、ガラス製シャーレ及び無包装、総照度 250 万 lx・hr]) が実施され、性状、類縁物質、水分、含量及び溶出性 (苛酷試験の一部を除く) が測定項目とされた。

長期保存試験において、類縁物質量のわずかな増加 (総量の最大で ■%程度) が認められたが、その

他の測定項目に経時的な変化は認められなかった。加速試験においては、経時的な変化は認められなかった。バルクの安定性においては、25°C/60%RH、40°C/75%RH のいずれの保存条件においても類縁物質（総量の最大で ■■■%程度）及び水分（40°C/75%RH で最大 ■■■%）の増加が認められたが、その他の測定項目に経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（湿度・温度）においては、白色から黄褐色への性状の変化、類縁物質の増加（dextrocetirizine は変化せず）、水分の低下及び含量の低下が認められ、苛酷試験（温度）においては、類縁物質の増加（dextrocetirizine は変化せず）、水分の低下が認められた。苛酷試験（光）においては、その他の類縁物質のわずかな増加（最大で ■■■%）が認められた。これらの試験結果から、製剤の有効期間は、両面アルミニウム PTP 包装、室温保存下で5年と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、本剤の申請データパッケージは、本剤 5 mg 錠とセチリジン 10 mg 錠におけるレボセチリジンの生物学的同等性に基いて構築されていることから、本剤 5 mg 錠及びセチリジン 10 mg 錠の原薬及び製剤に含まれる類縁物質の違いに起因して、両者の間で有効性及び安全性のプロファイルに相違が生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬及びセチリジンの原薬の製造方法は基本的に同一であり、唯一異なる製造工程は、本薬において、中間体の■■■■■■■■体 (gsk001*) を光学分割する工程が含まれることであるが、光学分割工程は新たな化学反応を伴わないため、当該工程に特異的な不純物が混入する可能性はないと考えられること、本薬のアキラル類縁物質の規格値はセチリジンの社内規格及び日局における類縁物質の規格値と同等と考えられ、ロット分析の比較においても本薬とセチリジンでアキラル類縁物質の種類及び実測値に大きな差は認められていないことから、両原薬の類縁物質プロファイルはほぼ同様であると考えられることを説明した。また、製剤については、日局セチリジン塩酸塩錠では、製剤の製造工程及び保存時の良好な安定性から類縁物質が規格に設定されておらず、本剤との比較を行うことはできないが、両原薬中の類縁物質プロファイルを踏まえると、そのプロファイルに両製剤間で差異が生じる可能性は低く、類縁物質の相違に起因して、本剤 5 mg 錠がセチリジン 10 mg 錠と異なる有効性及び安全性プロファイルを示す可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また機構は、原薬の規格、試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間について妥当と判断した。

(2) 製剤

機構は、今般の申請製剤は 5 mg 錠のみであり、本剤を 7 歳以上の小児に投与する場合等には 5 mg 錠を半割して用いることになることから、割線により半割した際に半割片の均一性が保たれるか説明するよう求めた。

申請者は、実生産スケールの 3 ロットを用いて、各 ■■■錠を半割後、■■■個の半割片について質量偏差試験（日本薬局方）、質量均一性試験（欧州薬局方）及び溶出性試験（■■■■法、毎分 ■■■回転、試験液：水 ■■■ mL）を実施した結果、①質量偏差試験の判定値は ■■■~■■■%の範囲内であり、日本薬局方の基準（判定値：■■■%以下）に適合したこと、②質量均一性試験では、■■■は最大で ■■■%であり、いずれのロットも欧州薬局方の基準（■■■%以内）に適合したこと、③溶出試験では、それぞれの半割片におけ

る 分間の はいずれも対表示量に対して %以上で両半割片の に違いはなく、半割片の の は未半割の錠剤の と差は認められなかったことから、本剤を半割した際の分割性に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するが、患者の利便性を考慮し、2.5 mg 錠等についても今後早急に開発することが望ましいと考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、 H_1 受容体に対する親和性及び結合特性、*in vitro* 及び *in vivo* における抗ヒスタミン作用が検討された。副次的薬理試験として、 H_1 受容体以外の G 蛋白質共役型受容体及びイオンチャンネルに対する親和性、並びに受容体/チャンネル機能に対する影響が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び胃腸管系に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 受容体結合試験

① マウス大脳皮質膜標品を用いたメピラミン結合阻害試験 (4.2.1.1.1)

マウス大脳皮質膜標品を用いた H_1 受容体における 3H -メピラミン結合阻害試験において、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine の IC_{50} はそれぞれ 12、27 及び 310 nM であり、本薬の H_1 受容体に対する親和性はセチリジン及び dextrocetirizine よりもそれぞれ約 2 及び 25 倍高かった。

② ヒト H_1 受容体に対する親和性及び結合特性 (4.2.1.1.2~4.2.1.1.4)

ヒト H_1 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株の細胞膜標品を用いた 3H -メピラミン結合阻害試験において、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine の阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 2.5、6.1 及び 73 nM であり、本薬の親和性はセチリジン及び dextrocetirizine よりもそれぞれ約 2 及び 30 倍高かった。また、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine のヒト H_1 受容体からの解離半減期はそれぞれ 115、95 及び 7 分であり、本薬及びセチリジンの解離は dextrocetirizine に比べて緩徐であった。

③ ヒト H_1 受容体に対するレボセチリジンの結合特性 (4.2.1.1.5)

ヒト H_1 受容体を発現させた CHO 細胞株の細胞膜標品を用いたヒト H_1 受容体結合試験において、本薬 3H -標識体はヒト H_1 受容体に対して高い親和性を示し、その解離定数 (K_d) は 2.8 ± 0.2 nM であった。また、本薬 3H -標識体はヒト H_1 受容体から緩やかに解離し、その解離半減期は 134 分であった。さらに、ヒト H_1 受容体における本薬 3H -標識体結合阻害試験において、ヒスタミンの IC_{50} は本薬 3H -標識体濃度の増加 (1~25 nM) に伴って増大し、ヒスタミンは本薬 3H -標識体と競合的に作用することが示された。

2) *In vitro* 抗ヒスタミン作用

① モルモット摘出組織におけるヒスタミン誘発収縮に対する作用 (4.2.1.1.6~4.2.1.1.8)

モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に対する本薬、セチリジン及び dextrocetirizine の抑制作用を比較検討したところ、 pA_2 はそれぞれ 8.29、7.96 及び 7.11 であり、本薬の効力はセチリジン及び dextrocetirizine のそれぞれ約 2 及び 15 倍であった。同様にモルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮反応に対する pA_2 はそれぞれ 7.87、7.25 及び 6.39 であり、本薬の効力はセチリジン及び dextrocetirizine のそれぞれ約 4 及び 30 倍であった。

② モルモット摘出回腸標本におけるヒスタミン誘発収縮に対する作用の持続性 (4.2.1.1.8)

モルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮反応に対する本薬、セチリジン及び dextrocetirizine の抑制作用の持続性を、ヒスタミン収縮を十分抑制する濃度を用いて比較検討したところ、本薬 (0.3 μ M) は 60 分間の前処理によりヒスタミン誘発収縮反応を 75%抑制し、洗浄 170 分後においても 60%の抑制が認められた。セチリジン (1 μ M) も同様の持続的な抑制作用を示したが、dextrocetirizine (3 μ M) の抑制作用は洗浄により急速に減弱した。

3) *In vivo* 抗ヒスタミン作用

イヌ経口投与におけるヒスタミン誘発皮膚反応に対する作用 (4.2.1.1.12)

イヌ (9 例<雄 5 例、雌 4 例>) を用いた 3 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 各 2 週間) において、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine を 0.15 mg/kg の用量で単回経口投与し、ヒスタミン (0.5 μ g/50 μ L/回) を被験物質投与の 0.5 時間前、0~32 時間後に反復皮内投与して皮膚膨疹を誘発したとき、本薬及びセチリジンはいずれも投与 3.5 時間後に膨疹面積を最大に抑制し、その抑制率はそれぞれ 56.7 及び 46.4%であった。一方、dextrocetirizine は抑制作用を示さなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 種々の G 蛋白質共役型受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性 (4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

本薬、セチリジン及び dextrocetirizine のヒト H_1 受容体に対する選択性を確認するために、G 蛋白質共役型受容体 (ヒスタミン H_1 、 H_2 及び H_3 、アデノシン A_1 、アドレナリン α_1 、 α_2C2 、 α_2C4 、 α_2C10 及び β_1 、ドパミン D_1 及び D_2 、ムスカリン、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂) 及びイオンチャネル (L-type Ca^{2+} 、 Na^+ type1 及び Na^+ type2) に対する結合親和性を標識リガンド結合阻害試験により検討したところ、本薬及びセチリジンは、アドレナリン α_2C4 受容体に対する標識リガンドの特異的結合を 10 μ M で約 80%阻害したが、本薬の α_2C4 受容体に対する親和性 ($pK_i=5.8$) は H_1 受容体に対する親和性 ($pK_i=8.5$) の 1/500 以下であり、セチリジンも同程度であった。本薬及びセチリジンは、 H_1 及び α_2C4 受容体以外の G 蛋白質共役型受容体及びイオンチャネルに対しては 10 μ M で 60%以上の阻害作用は示さなかった。一方、dextrocetirizine は H_1 受容体以外の受容体及びイオンチャネルのリガンド結合に対して 10 μ M で 50%以上の阻害作用は示さなかった。

2) ムスカリン受容体サブタイプに及ぼす影響 (4.2.1.2.3)

ムスカリン M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 及び M_5 受容体に対して、本薬及びセチリジンはほとんど親和性を示さなかった ($pK_i<4$)。また、本薬及びセチリジンの H_1 受容体に対する親和性はムスカリン受容体サブタイプに対する親和性と比較して 20000 倍以上であった。

3) モルモット摘出回腸標本のセロトニン、アセチルコリン及びニコチン誘発収縮反応に対する作用 (4.2.1.2.4)

モルモット摘出回腸標本のセロトニン、アセチルコリン及びニコチン誘発収縮反応に対して、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine はほとんど抑制作用を示さず、 IC_{50} はいずれも $100 \mu\text{M}$ 以上であった。

4) ラット摘出大動脈標本の KCl 収縮に対する作用 (4.2.1.2.5)

ラット摘出大動脈標本の L-type Ca^{2+} チャンネルを介する高 K^+ 誘発収縮反応に対して、本薬、セチリジン及び dextrocetirizine は $10 \mu\text{M}$ の濃度において抑制作用を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① 一般症状及び行動 (4.2.1.3.1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 25、50 又は 100 mg/kg を単回経口投与したところ、一般症状及び行動観察において、 25 mg/kg 群では影響は認められず、 50 mg/kg 群では投与 2 時間後に軽度の腹筋緊張の上昇、 100 mg/kg 群では投与 1 時間後に軽度の反応性の低下が認められた。また、雄性ラット (各群 6 例) にセチリジンを 25、50 又は 100 mg/kg を単回経口投与したところ、 25 mg/kg 群で投与 4 時間後に軽度の閉眼の抑制、各用量群の投与 4 時間後に用量依存的な軽度の四肢緊張の低下、投与 4 及び 6 時間後に用量依存的な噛みつきが減少が認められた。

② 自発運動量 (4.2.1.3.2)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬及びセチリジンを 25、50 又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、いずれの被験薬においても自発運動に対する影響は認められなかった。

③ 麻酔作用 (ペントバルビタール誘発睡眠) (4.2.1.3.3)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬及びセチリジンを 25、50 又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、いずれの被験薬においてもペントバルビタール誘発睡眠に対する影響は認められなかった。

2) 心血管系に対する作用

① hERG 電流に及ぼす影響 (4.2.1.3.4)

hERG 遺伝子を導入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いた hERG 試験において、本薬及びセチリジンは $30 \mu\text{M}$ までの濃度で hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

② モルモット単離心室筋細胞の遅延整流 K^+ 電流に及ぼす影響 (参考資料 4.2.1.3.5)

モルモット単離心室筋細胞を用いて、遅延整流 K^+ 電流に対する本薬の影響を検討したところ、本薬は $100 \mu\text{M}$ の濃度で I_{Kr} を 45% に抑制した。

③ イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響 (4.2.1.3.6)

イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対する本薬、セチリジン及び dextrocetirizine ($3 \sim 300 \mu\text{M}$) の影

響を検討したところ、本薬及びセチリジンでは30及び300 µMの濃度で、また dextrocetirizine では300 µMのみで APD₅₀、APD₇₀及び APD₉₀の延長が認められたが、いずれの被験薬においても最大拡張期電位、活動電位振幅及び活動電位0相の最大立ち上がり速度に対する影響は認められなかった。なお、本剤及びセチリジンでは300 µMの濃度で APD₃₀の短縮が認められたが、高濃度投与に起因する非特異的な影響によるものと申請者は考察している。

④ 麻酔イヌの循環動態に及ぼす影響 (4.2.1.3.7)

麻酔下の雄性イヌ(4例)に本薬1、3.2及び10 mg/kgを50分間隔で連続して静脈内投与したところ、血圧、心拍数、左心室収縮期血圧、心拍出量、大腿動脈の血流速度及び血管抵抗、心電図並びに血液ガスに影響は認められなかった。

⑤ 麻酔イヌの徐脈性QT延長症候群モデルに及ぼす影響 (4.2.1.3.8)

麻酔下の雌性イヌ(4~8例)の徐脈性QT延長症候群モデルに、本薬及びセチリジンを0.8、1.6及び3.2 mg/kg/hrの用量で連続して静脈内持続投与したところ、いずれの被験薬においても単相性活動電位持続時間の延長、貫壁性再分極相のばらつきが増大及びQT間隔の延長は認められず、徐脈性不整脈も誘発されなかった。

3) 呼吸系に対する作用 (4.2.1.3.7)

麻酔下の雄性イヌ(4例)に本薬1、3.2及び10 mg/kgを50分間隔で連続して静脈内投与したところ、1回換気量、分時換気量及び呼吸数に影響は認められなかった。

4) 胃腸管系に対する作用 (4.2.1.3.9)

雄性ラット(各群6例)に本薬及びセチリジンを25、50又は100 mg/kgの用量で単回経口投与したところ、いずれの被験薬においても消化管の炭末輸送能に影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績より、ラセミ体であるセチリジンの薬理作用の大部分をR-エナンチオマーである本薬が担っていることは説明可能であると判断した。また、安全性薬理試験において、本薬は中枢神経系及び心血管系に影響を示したものの、高用量での発現であり、既承認のセチリジンにおいても同投与量でほぼ同様の影響がみられていることを踏まえると、本薬の臨床使用に際して安全性上の大きな懸念とはならないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌを用いて本薬の経口及び静脈内投与時の薬物動態が検討された。薬物動態の検討には、本薬、本薬の標識体(¹⁴C標識体)、セチリジン及び dextrocetirizine が用いられ、本薬及び dextrocetirizine 濃度は、窒素リン検出-ガスクロマトグラフィー(NPD-GC)法、HPLC法及び高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC/MS/MS)法によって測定された(定量下限:NPD-GC法0.02~0.1 µg/mL、

HPLC 法 0.004~0.04 µg/mL、LC/MS/MS 法 0.0005 µg/mL)。放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィ法を用いて測定され、代謝物は radio-HPLC、LC/MS 及び LC/MS/MS 法で分離・同定された。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1、5、8)

ラット (雌雄各時点 1 例) 及びイヌに ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿中放射能及びレボセチリジンの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 ラット及びイヌに ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿中放射能及びレボセチリジンの薬物動態パラメータ

測定薬物	投与量 (mg/kg)	投与経路	性別	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
放射能	2	p.o.	♂	1.0 ^a	0.5	-	-
			♀	0.46 ^a	0.5	-	-
レボセチリジン	2	p.o.	♂	1.14	0.5	-	-
			♀	0.44	0.5	-	-
放射能	25	p.o.	♂	14.60 ^a	2	-	-
			♀	22.93 ^a	0.5	-	-
レボセチリジン	25	p.o.	♂	13.55	2	-	-
			♀	23.95	0.5	-	-
放射能	1	p.o.	♂	2.88 ^a	1.5	-	-
			♀	2.25 ^a	2.8	-	-
レボセチリジン	1	p.o.	♂	2.83	2	42.60	6.84
			♀	2.25	2.8	27.85	8.84

C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、ラット : n=1/時点、イヌ : 平均値 (n=2)、a : µg eq/mL

ラット及びイヌでのレボセチリジンの吸収及び体内からの消失はいずれも速やかであった。ラット、イヌともに血漿中の放射能はレボセチリジンとほぼ同様に推移したことから、血漿中では大部分が未変化体として存在したと考えられた。ラットでは C_{max} に性差がみられたが、イヌでは曝露量に性差はないと考えられた。

また、イヌに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を経口投与したときの AUC_{0-∞} (表 1)、及び本薬 1 mg/kg を静脈内投与したときの AUC_{0-∞} (36.4 µg·hr/mL) から、レボセチリジンのバイオアベイラビリティは 95%超であるとと考えられた。

2) 反復投与試験 (4.2.2.2.2~7)

ラット (雌雄各時点 1~2 例) に本薬 25、75 及び 225 mg/kg/日を 23 日間、4、8、25 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、T_{max} は 1.5~3.0 時間であり、AUC₀₋₂₄ は投与量増加の割合を上回って増加した。25 mg/kg/日以下を反復投与したとき、雄の曝露量は雌よりも高かった。また、ラット (雌雄各時点 2 例) にセチリジン 37.5 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、いずれの用量群においてもレボセチリジンの曝露量は dextrocetirizine よりも高かった。

イヌ (雌雄各 2 例) に ¹⁴C 標識体 1 mg/kg/日を 8 日間経口投与したときのレボセチリジンの AUC_{0-∞} は単回経口投与時の 2 倍未満であったことから、本薬 1 mg/kg/日の 8 日間経口投与では蓄積性は示さないと考えられた。イヌ (雌雄各 4 例) に本薬 8、25 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、レボセチリジンの曝露量は 8~25 mg/kg/日の範囲では投与量増加の割合を上回って増加し、25~75 mg/kg/日の範囲では投与量増加の割合を下回って増加した。いずれの用量群でも曝露量に性差はみられなかった。25 mg/kg/日及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したときの AUC₀₋₂₄ は投与 1 日の約 2 倍以上を示したこ

とから、本薬 25 mg/kg/日以上 の 13 週間経口投与では蓄積性を示すと考えられた。雌雄イヌ（雌雄各 4 例）に本薬 37.5 mg/kg/日及びセチリジン 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したときのレボセチリジンの曝露量はほぼ同程度であり、またセチリジン 75 mg/kg/日投与時のレボセチリジンと dextrocetirizine の曝露量もほぼ同程度であった。

ラット及びイヌに本薬を投与したとき、血漿中に dextrocetirizine は検出されなかったことから本薬は体内でキラル反転しないと考えられた。

(2) 分布

1) 組織内分布 (4.2.2.3.1~3)

ラット（雌雄各時点 1 例）に ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は大部分の組織で投与 0.5 時間後に最大となった。放射能は消化管を除き、肝臓及び腎臓で最も高く、大脳及び小脳では血漿中よりも低かった。放射能は大部分の組織で投与 24 時間後も検出されたが、投与 168 時間後にはバックグラウンド値 (25 dpm) 未満となった。 ^{14}C 標識体 25 mg/kg の単回経口投与においても 2 mg/kg 投与時と同様の分布パターンを示した。ラット（雌雄各時点 1 例）に ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラムにおいては、放射能は大部分の組織で投与 2 又は 6 時間後に最大となり、消化管を除き肝臓、腎臓及び脾臓で高かった。放射能は体内から速やかに消失し、投与 12 時間後には大部分の組織で定量下限未満となった。

イヌ（雌雄各時点 1 例）に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は大部分の組織で投与 2 又は 6 時間後に最大となった。放射能は消化管を除き、胆汁、肝臓、腎臓及び脾臓で高く、投与 48 時間後においても大部分の組織で検出された。また、 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を 9 日間反復経口投与したとき（雌雄各時点 1 例）の分布パターンは単回投与と同様であった。

妊娠 14 日のラット（各時点 1 例）に ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は羊水、胎盤及び胎児においても検出された（最大値：母胎血漿 1.377<投与 1 時間後>、羊水 0.139<投与 1 時間後>、胎盤 1.028<投与 2 時間後>、胎児 0.346<投与 2 時間後> $\mu\text{g eq./g}$ 又は mL）が、投与 48 時間後にはいずれもバックグラウンド値未満となった。

2) 蛋白結合及び血球中への移行 (4.2.2.3.1、2、4、5)

ラット及びイヌの血漿に ^{14}C 標識体（ラット：0.5~100 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌ：0.5~2.0 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加したときの血漿蛋白結合率はそれぞれ約 85~87%及び約 88~91%であった。ヒト血漿に ^{14}C 標識体及び ^{14}C -セチリジン（0.2~5.0 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加したときの血漿蛋白結合率はそれぞれ約 92%及び 89%であり、 ^{14}C -セチリジンを添加したときのレボセチリジン及び dextrocetirizine の蛋白結合率はそれぞれ約 86%及び 93%であった。

ラット（雌雄 1~4 例）に ^{14}C 標識体 2 及び 25 mg/kg を単回経口投与ときの血漿蛋白結合率は 82.8~87.3%であり、イヌ（雌雄各 1 例）に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回及び 9 日間経口投与したときの血漿蛋白結合率は、単回投与の雄で 90.0%、雌で 92.2%、反復投与の雄で 93.8%、雌で 89.5%であった。

ヒト血漿、HSA、HSA-NEFA、 α_1 -AGP、 γ -グロブリン、VLDL、LDL 及び HDL に ^{14}C 標識体（122~5272 μM ）を添加したときの蛋白結合率は、それぞれ約 91、98、89、45、13、9、23 及び 52%であった。また、 ^{14}C 標識体の HSA に対する K_a （約 11 mM^{-1} ）は、サイト II に結合するジアゼパムの存在下で低下（約 1.8 mM^{-1} ）したことから、レボセチリジンは HSA のサイト II に結合すると考えられた。

ヒト血球に ^{14}C 標識体 (216~5391 μM) を添加したときのヒト血球結合率は 27.4%であった。

3) その他の分布試験 (4.2.2.3.7)

Caco-2 細胞を用いてレボセチリジン (5~100 μM) の膜透過性について検討したところ、レボセチリジンの受動拡散は中程度 (P_{app} : 4.38×10^{-6} cm/s) であり、移動速度比 (basolateral→apical/apical→basolateral: efflux 比) は 1.32~1.98 であった。また、レボセチリジンの輸送はキニジン存在下で 81.5% 阻害され、レボセチリジンは P-糖蛋白質の弱い基質であると考えられたが、レボセチリジンは 100 μM の濃度まで P-糖蛋白質を介したジゴキシン輸送を阻害しなかった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 試験 (4.2.2.4.1~2)

雄ラットより調製した肝マイクロソームに ^{14}C 標識体 (最終濃度 13 μM) を添加し NADPH 存在下で 1 時間インキュベートしたとき、4%が代謝され 1 種類の代謝物 (M5') が検出された。デキサメタゾン処理したラット肝マイクロソームでは 10%が代謝され、2 種類の代謝物 (M5' 及び M10') が検出された。

ヒト肝マイクロソームに本薬 (最終濃度 1~500 μM) を添加し 1 時間インキュベートしたとき、代謝物はほとんどみられなかったが、フェニル基の水酸化体、N-脱アルキル体、O-脱アルキル体及び N-酸化体がわずかに検出された。

雄ラットの肝細胞に ^{14}C 標識体 (最終濃度 5 及び 50 μM) を添加し 24 時間インキュベートしたとき、代謝物の生成率は 5 μM で約 87%、50 μM で約 10%であり、ラットでのレボセチリジンの代謝は高濃度で飽和すると考えられた。また、肝細胞抽出液を β -グルクロニダーゼ及びスルファターゼ処理した群では無処理群と比べて代謝物の生成量が増加したことから、一部の代謝物はグルクロン酸及び硫酸抱合体であると考えられた。

2) *In vivo* 試験 (4.2.2.4.3~4)

ラット (雌雄各 2 例) に ^{14}C 標識体 2 及び 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿糞中には 20 種以上の代謝物が検出され、12 種が同定された。主代謝物として 4-クロロ-4'-水酸化ベンズヒドリル硫酸、その他に水酸化メトキシ体、*p*-水酸化体等が検出され、主代謝経路はクロロベンズヒドリル基の N-脱アルキル化であると考えられた。代謝物の総計の尿糞中排泄率 (投与量に対する割合) は 2 mg/kg 群の雄で約 93%、雌で約 55%、25 mg/kg 群の雄で約 58%、雌で約 13%であり、レボセチリジンの代謝には性差が認められた。また、2 mg/kg 群の総計が 25 mg/kg 群よりも大きかったことから、2~25 mg/kg の範囲で代謝が飽和すると考えられた。

イヌ (雌雄各 2 例) に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回又は 8 日間経口投与したとき、尿糞中には主に未変化体が検出され、投与 8 日の未変化体の尿糞中排泄率は雄で約 58%、雌で約 70%であった。その他に、*p*-水酸化体、水酸化メトキシ体、タウリン抱合体等が検出され、主代謝経路はタウリン抱合及び芳香環の酸化であると考えられた。また、尿糞中代謝物のプロファイルは雌雄で同様であり、イヌでの代謝に性差はないと考えられた。

3) 代謝酵素の同定 (4.2.2.4.2)

ヒト肝マイクロソーム及び CYP 発現系を用いて、レボセチリジンの代謝に関与する CYP 酵素を検討し

たところ、*N*-脱アルキル体及び *O*-脱アルキル体の生成には CYP3A4 が関与し、その他の代謝物の生成には複数の CYP 分子種（未同定）が関与することが示唆された。

4) 肝代謝酵素に及ぼす影響 (4.2.2.4.5~9)

ヒト肝細胞にレボセチリジン(最終濃度 1~10 µM)添加し、72 時間インキュベートしたとき、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対する誘導作用は認められなかった。

ラット(雌雄各 5 例)に本薬 4、8、25 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、雄では 25 mg/kg/日以上以上の投与により CYP1A 活性が媒体群に比べて有意に増加したが、雌の CYP 活性に変化はみられなかった。また、ラット(雌雄各 5 例)に本薬及びセチリジン 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、セチリジン群の雄ではミクロソーム蛋白質量、総 CYP 含量及び CYP 活性(CYP1A、2B、2C11、2E1 及び 3A)が増加したのに対し、セチリジン群の雌では CYP 活性(CYP2B、2A1 及び 1A1/2)、本薬群の雄の 75 mg/kg/日群では総 CYP 含量及び CYP 活性(CYP1A、2B 及び 2C11)が媒体群に比べて有意に増加した。

イヌ(雌雄各 4 例)に本薬 37.5 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、雌の 75 mg/kg/日群で相対肝重量が媒体群に比べて有意に増加したが、ミクロソーム蛋白質量、総 CYP 含量、各 CYP 活性及び UGT 活性に変化は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬(最終濃度 100 µM)を添加し、最大 30 分間インキュベートしたときの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害作用は最大で 5.9%(CYP3A4)であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (4.2.2.5.1~4、5.3.3.1.3/ref)

ラット(雌雄各 5 例)に ¹⁴C 標識体 2 及び 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能排泄率(投与量に対する割合)は、2 mg/kg 投与群において、糞中：雄 82.8%、雌 64.2%、尿中：雄 12.5%、雌 33.0%、25 mg/kg 投与群において、糞中：雄 96.8%、雌 39.9%、尿中：雄 17.3%、雌 64.0% であり、放射能の主代謝経路は糞であった。ラット(雌雄各 3 例)に本薬 18.7~75 mg/kg/日、セチリジン 37.5 及び 75 mg/kg/日を 13 週間経口投与したときの尿中排泄率を検討したところ、本薬反復投与時のレボセチリジンの排泄率は雄では投与量の増加及び投与期間の延長に伴い増加したが、雌では投与期間を通じてほぼ同程度であった。また、セチリジン投与時のレボセチリジンの排泄率は dextrocetirizine よりもわずかに高かった。

イヌ(雌雄 1~3 例)に ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能排泄率は、糞中：雄 18.22%、雌 27.22%、尿中：雄 19.86%、雌 20.58%であった。イヌ(雌雄各時点 1 例)に ¹⁴C 標識体 1 mg/kg/日を 9 日間経口投与したとき、投与 1~9 日の放射能の尿中排泄率は投与期間にかかわらず雄で約 18~33%、雌で約 23~46%であり、糞中排泄率は投与 3 日目までは投与期間に伴い増加し、投与 3 日以降は、投与期間にかかわらず雄で約 46~78%、雌で約 57~96%であった。放射能の主代謝経路は糞であると考えられた。また、イヌにセチリジン(135/90 mg/kg/日<嘔吐、流涎及び振戦のため途中で 90 mg/kg に減量>)を 4 週間反復経口投与したとき、レボセチリジン及び dextrocetirizine の尿中排泄率は同程度であった。

ヒト(海外健康成人男性 4 例)に ¹⁴C 標識体 5 mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの放

射能排泄率は、糞中：約 9.5%、尿中：約 80.8%であり、レボセチリジンの尿中排泄率は約 77.3%であった。また、投与後 48 時間までに 13 種類の尿中代謝物が同定され、代謝物の総計の尿中排泄率は 3.5%であった。ヒトにおいては、本薬は主に尿中に未変化体として排泄されることが考えられた。

2) 胆汁中排泄 (4.2.2.5.3~4)

イヌ (雌雄各 1 例) に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中放射能は投与 2、6、24 及び 48 時間後でそれぞれ投与量の約 6、10、1 及び 0.3%であった。イヌ (雌雄各 3 例) に本薬 33.75、67.5、135/90 mg/kg/日<嘔吐、流涎及び振戦のため途中で 90 mg/kg に減量> を 4 週間経口投与したとき、胆汁中のレボセチリジン濃度は 623、2235 及び 2226 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、イヌにセチリジン (135/90 mg/kg/日) を 4 週間反復経口投与したときの、胆汁中のレボセチリジン及び dextrocetirizine 濃度はほぼ同程度であった。

<審査の概略>

機構は、本薬の非臨床薬物動態の評価に特段の問題はないと判断した。なお、ラット及びイヌでは、レボセチリジンと dextrocetirizine の薬物動態がやや異なることが示唆されたが、後述のとおり、ヒトにおいてセチリジンの臨床用量 (10 及び 20 mg) 及びその半量 (5 及び 10 mg) のレボセチリジンを経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態は同様であったことから、臨床用量の範囲内においては、dextrocetirizine はレボセチリジンの体内動態にほぼ影響しないと考える (「4. (i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の概要」の項参照)。また、セチリジン、レボセチリジンともに代謝をほとんど受けず、酵素誘導・阻害作用、血漿蛋白結合率等の特性に両薬間で顕著な相違はないと考えられることから、他剤との薬物相互作用の発現等にも大きな相違はないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び免疫毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1~4.2.3.1.3)

1) マウスにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

マウス (雌雄各 5 例/群) に本薬 0、240、560、1300 及び 3200 mg/kg が単回経口投与された。雌雄ともに 560 mg/kg 以上で死亡が認められ、概略の致死量は 560 mg/kg と判断されている。投与後の症状として、240 mg/kg 以上で鎮静、半眼、痙攣性呼吸等、560 mg/kg 以上で脱力、呼吸障害、腹臥位等が認められた。生存例での一般状態への影響は投与後 3 日までに回復した。

2) ラットにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

ラット (雌雄各 5 例/群) に本薬 0、240、560、1300 及び 3200 mg/kg が単回経口投与された。雌雄ともに 560 mg/kg 以上で死亡が認められ、概略の致死量は 560 mg/kg と判断されている。投与後の症状として、240 mg/kg 以上で半眼、痙攣性呼吸等、560 mg/kg 以上で鎮静、脱力、腹臥位、跳躍等が認められ

た。生存例での一般状態への影響は、240 mg/kg 群の 1 例（投与後 7 日までに回復）を除き投与 2 日までに回復した。

3) イヌにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

イヌ（雌雄各 1 例/群）に本薬 32、100 及び 320 mg/kg が単回経口投与された。死亡は認められず、概略の致死量は 320 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、32 mg/kg 以上で流涎、100 mg/kg 以上で嘔吐及び下痢が認められたが、投与 48 時間までに回復した。320 mg/kg 群では全例で嘔吐が認められたため、それ以上の高用量投与は行われなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0、4、8、25 及び 75 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。75 mg/kg で苦みに起因すると考えられる流涎が高頻度に認められた。尿検査で 25 mg/kg 以上の雄、75 mg/kg の雌で軽度の尿 pH 低値、8 mg/kg 以上の雄、75 mg/kg の雌で尿蛋白量の高値が認められたが、尿蛋白量の変化は尿中に排泄された被験物質の測定系への影響が原因と考えられ、組織学的検査において腎臓に変化がみられなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられている。25 mg/kg 以上の雄で体重補正肝臓重量の軽度の高値が認められたが、相対肝臓重量に影響は認められなかった。25 mg/kg 以上の雄で肝臓に軽微な小葉中心性肝細胞肥大又は脂肪沈着が認められたが、ラットに特異的な肝代謝酵素誘導に対する適応性及びそれに関連した変化と考えられている。4 週間の休薬期間終了後、器官重量及び組織学的検査に変化は認められなかった。無毒性量は 75 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 13 週間反復投与比較毒性試験 (4.2.3.2.3)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0、18.7、37.5 及び 75 mg/kg/日、比較対照群としてセチリジン 37.5 及び 75 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。本薬群において、投与後直腸温に投与前に比べ軽度の低下がみられたが、用量相関性が明確でないこと等から偶発的な変化と考えられている。本薬及びセチリジンの 75 mg/kg の雄で軽微な小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪沈着が認められた。脂肪沈着の発現頻度・程度は同投与量の本薬群に比べ、セチリジン群でより高値を示した。4 週間の休薬期間終了後、組織学的な変化は認められなかった。本薬群及びセチリジン群に毒性学的に意義のある変化は認められず、また、本薬及びセチリジンは同投与量でほぼ同様の毒性プロファイルを示すと判断されている。

3) イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

イヌ（雌雄各 4 例/群）に本薬 0、8、25 及び 75 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。8 mg/kg 以上で嘔吐が認められた。8 mg/kg における嘔吐の発現頻度は低く、散発的であったが、25 mg/kg 以上では媒体群と比べて発現頻度は高く、投与期間を通じて連続して観察された個体も認められた。75 mg/kg の投与 6 及び 12 週に尿蛋白量の高値が認められたが、尿中に排泄された被験物質が測定系に影響を及ぼしたためと判断されている。無毒性量は 8 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌにおける 13 週間反復投与比較毒性試験 (4.2.3.2.7)

イヌ（雌雄各 4 例/群）に本薬 0、37.5 及び 75 mg/kg/日、比較対照群としてセチリジン 75 mg/kg/日が

13 週間反復経口投与された。本薬及びセチリジン投与群で嘔吐の発現頻度増加が認められ、セチリジン群の雄で最も高頻度に認められた。本薬 37.5 mg/kg 以上の雄で投与 8 週に媒体群と比較して投与後直腸温の軽度の低下がみられたが、各個体における投与前値からの変化量は媒体群とほぼ同程度であり、また、雌では直腸温への影響はみられていないことから、投与に関連する変化ではないと考えられている。本薬群及びセチリジン群ともに投与に関連する変化は嘔吐のみであり、本薬及びセチリジンは同投与量で同様の毒性プロファイルを示すと判断されている。

なお、ラット (13 週間)、イヌ (13 週間) における無毒性量 (ラット : 75 mg/kg、イヌ : 8 mg/kg) と、ヒトに臨床用量 (5 mg/日) を反復経口投与したときの曝露量 (C_{max} : 0.31 $\mu\text{g/mL}$ <海外健康成人データ>) 比は、ラットで約 200 倍以上、イヌで約 60 倍以上と推定されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~3, 4.2.3.3.2.1)

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト培養リンパ球を用いる染色体異常試験、マウス骨髄小核試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

本薬はセチリジンとほぼ同様の毒性プロファイルを示し、また、本薬を用いた遺伝毒性試験でもセチリジンと同様に陰性であったことから、セチリジンを用いたがん原性試験データ (セチリジン申請時資料) により本薬のがん原性は評価可能であると判断され、本薬を用いたがん原性試験は実施されなかった。なお、マウス及びラットにセチリジンをそれぞれ 16 及び 20 mg/kg/日まで経口投与した 24 ヶ月間がん原性試験においてがん原性は認められていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (24~25 例/群) に本薬 0、50、100 及び 200 mg/kg/日、比較対照群としてセチリジン 200 mg/kg/日が妊娠 6~15 日に経口投与された。本薬群で死亡はみられなかったが、セチリジン群の 2/25 例で一般状態の悪化による死亡又は切迫屠殺例が認められた。一般状態の変化として、本薬 100 mg/kg 以上及びセチリジン 200 mg/kg で流涎/被毛湿潤及び異常呼吸音が観察され、本薬 50 mg/kg 群の 2/24 例で投与 1 日に流涎、200 mg/kg 群の 1/25 例で円背位及び四肢蒼白が認められた。本薬 200 mg/kg 及びセチリジン 200 mg/kg で体重増加量及び摂餌量の低値が認められ、本薬 100 mg/kg で妊娠 6~10 日に体重増加量の低値が認められた。胚・胎児発生に対する影響として、本薬 100 mg/kg 以上及びセチリジン 200 mg/kg で胎児体重に軽度の低値傾向が認められ、本薬 200 mg/kg 及びセチリジン 200 mg/kg で胸骨分節未骨化の発現頻度に軽度の高値傾向が認められた。これらの群では、母動物に体重増加量及び摂餌量の低値がみられており、また、未骨化の発現頻度は形態的变化よりむしろ胎児の骨化段階の指標と考えられることから、本所見は母動物の体重増加量及び摂餌量の低値に基づく胎児体重の低値に起因した変化であると推察されている。いずれの群においても催奇形性は認められなかった。本薬の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 50 及び 100 mg/kg/日と判断されている。また、本薬及びセチリジンは同投与量で同様の母体毒性を示すと判断されている。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ(14~16例/群)に本薬0、30、60及び120 mg/kg/日、比較対照群としてセチリジン120 mg/kg/日が妊娠6~18日に経口投与された。本薬120 mg/kgで顕著な体重減少、摂餌量の低値が認められ、また体調不良のため3/16例が死亡又は切迫屠殺された(妊娠19、20及び25日)。セチリジン120 mg/kg群では、1/15例が死亡したが誤投与によるものと判断されており、その他、呼吸数の増加、瞳孔散大及び流涎がそれぞれ5/13、2/13及び1/13例に認められた。投与期間終了後の妊娠19~22日に、本薬60 mg/kg以上及びセチリジン120 mg/kgで摂餌量の低値が認められた。胚・胎児発生に対する影響として、本薬120 mg/kg及びセチリジン120 mg/kgで胎児の第13肋骨出現頻度の高値が認められたが、催奇形性は認められなかった。本薬の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ30及び60 mg/kg/日と判断されている。また、本薬及びセチリジンは同投与量で同様の母体毒性及び胎児への影響を示すと判断されている。

13週間反復投与毒性試験、反復投与比較毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験において、本薬及びセチリジンは同投与量ではほぼ同様の毒性プロファイルを示したことから、本薬の生殖機能への影響はセチリジンの毒性試験データ(セチリジン申請時資料)により評価可能であると判断され、本薬を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験は実施されなかった。なお、セチリジンを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、200 mg/kg/日で軽微な性周期の延長が認められたが、交尾能、受胎率及び胚・胎児への影響は認められていない。また、セチリジンを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験では、180 mg/kg/日で死亡、体重及び摂餌量への影響並びに哺育不良がみられ、F1出生児において体重低値及び4日生存率の低値傾向がみられたが、高用量投与における母動物の一般状態の悪化に基づくものと考えられており、その他に影響は認められていない。

(6) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験(リンパ球サブセット検査)(4.2.3.7.2.1)

ラットにおける13週間反復投与比較毒性試験(4.2.3.2.3)において、本薬18.7、37.5及び75 mg/kg/日、セチリジン37.5及び75 mg/kg/日を投与した各群から投与13週目に採取した末梢血を用いて、リンパ球サブセット(T細胞、ヘルパーT細胞、サプレッサーT細胞、CD4陽性CD8陽性T細胞、IL-2R陽性活性化T細胞、ナチュラルキラー細胞及びB細胞)がフローサイトメトリーにより評価された。いずれの群もリンパ球サブセットに投与に関連する変化が認められなかったことから、本薬及びセチリジンは75 mg/kg/日までの経口投与により免疫機構に影響を及ぼさないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、ラット及びイヌにおける13週間反復投与毒性試験において中又は高用量群で認められた尿蛋白量の高値を、尿中に排泄された被験物質の測定系への影響が原因であると考察した理由について、ラット及びイヌにおける13週間反復投与比較毒性試験並びにセチリジン申請時の毒性試験では尿蛋白の高値が認められていないことも踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、Coomassie Brilliant Blue (CBB) 法、Pyrogallol Red 法及び Dipstick 尿検査による本薬及びセチリジンの尿蛋白に対する *in vitro* 干渉試験 (UCB 内部資料) を実施した結果、いずれの検査法においても陽性が示されたこと、また、本薬を用いたラット及びイヌにおける 13 週間反復投与毒性試験では、病理組織学的検査及び血液生化学的検査において腎臓に関連する変化は認められなかったことから、当該試験で認められた尿蛋白の高値は尿中に排泄された被験物質によるものと考えられる旨を説明した。さらに、本薬の反復投与毒性試験では尿蛋白測定法として CBB 法が用いられたのに対し、セチリジンとの比較毒性試験では Pyrogallol Red 法が、セチリジン申請時の毒性試験では試験紙法及びスルホサリチル酸法が用いられたことから、測定方法の違いにより試験間で尿蛋白量の結果に違いが生じたと考えられる旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。なお、本薬を用いたがん原性試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験等は実施されていないが、他の試験において本薬投与により毒性上問題となるような重篤な変化は誘発されておらず、観察された変化もセチリジンとほぼ同様であったことから、セチリジンのデータを外挿して評価することに特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (5.3.3.1.1)、外国人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (5.3.1.1.1、5.3.3.1.2)、腎機能低下者における検討 (5.3.3.3.1~2)、薬力学試験 (5.3.4.1.1~3)、認知機能に対する影響を検討した 2 試験 (5.3.4.1.5~6) 等が提出された。また、参考資料として、放射性標識体を投与したときの薬物動態プロファイル (5.3.3.1.3/ref)、高齢者を対象とした反復投与試験 (5.3.5.4.1/ref) 等が提出された。血漿中レボセチリジン濃度¹は HPLC-UV 法 (定量下限: 20 ng/mL)、LC-MS 法 (定量下限: 3 ng/mL)、LC-MS/MS 法 (定量下限: 2 ng/mL) 又は GC-NPD 法 (定量下限: 10 ng/mL) により測定された。なお、測定値は特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

<国内臨床試験>

1) 日本人健康成人における本剤及びセチリジン投与時のレボセチリジンの薬物動態 (5.3.3.1.1 : 111580 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人 (男性 20 例) を対象とした無作為化単盲検 2 群 3 期クロスオーバー試験にて本剤 5 mg、10 mg 及びセチリジン 10 mg を空腹時単回経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、レボセチリジンの吸収は速やかで、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に投与量による差は認められず、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。また、外国人健康成人を対象とし

¹ 海外で実施された生物薬剤学試験及び臨床薬理試験における血漿中レボセチリジン濃度及びレボセチリジンの薬物動態パラメータは、レボセチリジン塩酸塩として表示されており、国内臨床試験については遊離塩基として表示されている。なお、遊離塩基から塩酸塩への換算係数は、1.187 である。

た A238 試験 (5.3.1.1.1) において本剤 5 mg を空腹時単回経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態パラメータと比較したところ、顕著な差は認められなかった。

表 2 日本人健康成人男性に本剤 5、10 mg 及びセチリジン 10 mg を単回経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態パラメータ

	本剤 5 mg	本剤 10 mg	セチリジン 10 mg
C _{max} (ng/mL)	232.60 ± 64.49	480.00 ± 104.01	228.30 ± 40.67
AUC ₀₋₄₈ (ng.h/mL)	1791.46 ± 377.71	3498.25 ± 687.75	1852.54 ± 364.47
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1814.06 ± 392.49	3546.51 ± 712.14	1875.37 ± 377.94
T _{max} (hr)	1.00 (0.25-4.00)	0.75 (0.50-2.00)	1.00 (0.50-2.00)
t _{1/2} (hr)	7.33 ± 0.98	7.57 ± 0.89	7.32 ± 0.78

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

本剤 5 mg 及びセチリジン 10 mg 投与時の C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.9918 [0.8919, 1.1029] 及び 0.9636 [0.9312, 0.9971] であり、生物学的同等性の判断基準である 80~125%の範囲内であった。また、T_{max}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} についても類似性が認められた。

<海外臨床試験>

2) 外国人健康成人におけるレボセチリジン及びセチリジン投与時のレボセチリジンの薬物動態 (5.3.3.1.2 : A221 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人 (男女各 12 例) を対象とした無作為化 2 期クロスオーバー試験において、本剤 10 mg 及びセチリジン 20 mg を空腹時単回経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、本剤及びセチリジン投与時で類似していた。本剤及びセチリジン投与時のレボセチリジンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の平均値の差 [90%信頼区間] は、それぞれ 100.4 [95.6,105.5] 及び 100.7 [97.1,104.5] であり、いずれも生物学的同等性の判断基準である 80~125%の範囲内であった。いずれの投与時にも女性の C_{max} 及び AUC_{0-∞} が男性より高値であったが、体重あたりの投与量の違いによるものと考察されている。また、dextrocetirizine についても測定され、キララル反転は生じないことが示唆された。

表 3 外国人健康成人男性に本剤 10 mg 及びセチリジン 20 mg を単回経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態パラメータ

	本剤 10 mg	セチリジン 20 mg
C _{max} (ng/mL)	512.25 ± 104.98	508.92 ± 100.61
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	4136.4 ± 737.55	4091.0 ± 646.20
T _{max} (hr)	0.5 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)
t _{1/2} (hr)	7.76 ± 1.59	7.80 ± 1.96
CL/F (mL/min)	41.58 ± 7.70	41.68 ± 6.30
V/F (L)	27.65 ± 6.98	27.89 ± 7.64
fe (%)	68.10 ± 10.23	72.6 ± 12.85
CLr (mL/min)	29.78 ± 7.71	31.98 ± 8.32

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

3) 外国人健康成人を対象とした本剤単回投与時の薬物動態に対する食事の影響、及び反復経口投与時の薬物動態の検討 (5.3.1.1.1 : A238 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人 (男女各 10 例) を対象に、無作為化 2 期クロスオーバー法にて、本剤 5 mg を空腹時又は食事 (高脂肪食) 摂取後に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、空腹時投与と比較して食後投与において T_{max} の遅延及び C_{max} の低下がみられたが、AUC_{0-∞} に顕著な差は認められなかった。

表4 本剤5 mgを食後及び空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	食後投与	空腹時投与
C _{max} (ng/mL)	175.02 ± 36.79	269.72 ± 46.95
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	1846.94 ± 485.03	2157.53 ± 514.74
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1899.78 ± 522.32	2203.90 ± 542.37
T _{max} (hr)	2.00 (0.75-6.00)	0.75 (0.50-2.00)
t _{1/2} (hr)	7.79 ± 1.75	7.55 ± 1.44

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

また、上記と同一被験者を対象に、本剤5 mgを8日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表5のとおりであり、反復投与時と単回投与時のC_{max}の比は1.16、AUC₀₋₂₄の比は1.08であり、反復投与により本剤の薬物動態は大きく変化しないと考えられた。また、血漿中レボセチリジン濃度は、投与後2日目からほぼ一定であったことから、投与後2日目には定常状態に達することが示唆された。

表5 外国人健康成人に本剤5 mgを単回投与及び8日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	単回投与（空腹時）	8日間反復投与
C _{max} (ng/mL)	269.72 ± 46.95	307.65 ± 60.88
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	1944.59 ± 389.31	2124.23 ± 691.66
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	2203.90 ± 542.37	2476.48 ± 1067.54
T _{max} (hr)	0.75 (0.50-2.00)	0.75 (0.50-2.00)
t _{1/2} (hr)	7.55 ± 1.44	8.23 ± 2.04
fe (%)	73.19 ± 9.86	76.44 ± 9.02

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

fe：投与後48時間（単回）あるいは24時間（反復）までの尿中排泄率

4) 放射性標識体を投与したときの薬物動態プロファイル (5.3.3.1.3/ref: A233 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

外国人健康成人（男性4例）を対象とした非盲検非対照試験において、¹⁴C標識体5 mgを単回経口投与したときの血漿中及び全血中放射能、並びに血漿中レボセチリジンの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表6のとおりであり、血漿中レボセチリジン濃度は、血漿中放射能濃度とほぼ同様の推移を示し、全血中放射能は血漿中放射能よりやや低値で推移した。

表6 外国人健康成人に¹⁴C標識体5 mgを単回経口投与したときの放射能及びレボセチリジンの薬物動態パラメータ

	放射能		レボセチリジン
	血漿中	全血中	
C _{max} (µg/mL)	0.272 ± 0.044	0.170 ± 0.027	0.272 ± 0.044
AUC _{0-last} (µg.h/mL)	2.31 ± 0.23	0.97 ± 0.11	-
AUC _{0-∞} (µg.h/mL)	2.96 ± 0.30	1.37 ± 0.17	2.31 ± 0.50
T _{max} (hr)	0.75 ± 0.50	0.75 ± 0.50	0.75 ± 0.50
t _{1/2} (hr)	10.66 ± 0.66	6.83 ± 1.27	7.05 ± 1.54
fe (%)		85.41 ± 1.56	77.3 ± 3.5

平均値±標準偏差。放射能のC_{max}の単位はµg eq/mL、AUC_{0-l}及びAUC_{0-∞}の単位はµg eq-hr/mL

fe：放射能は168時間まで、レボセチリジンは48時間までの尿中排泄率

(2) 特殊な集団における検討

1) 腎機能低下者における検討 (5.3.3.3.1 : A230 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、5.3.3.3.2 : A234 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

腎機能が正常及び低下した外国人成人（A230試験：男女18例）及び慢性間欠性血液透析を必要とする外国人成人（A234試験：男女5例）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤5 mgを単回経口

投与したときの薬物動態が検討された。腎機能の程度別のレボセチリジンの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、腎機能低下者では $t_{1/2}$ の延長及び $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められ、全身クリアランスとクレアチニンクリアランスに相関関係が認められた。

表 7 腎機能低下者に本剤 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	A230			A234
	腎機能正常者 ($CL_{cr} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	軽度腎機能低下者 ($90 > CL_{cr} \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	中等度腎機能低下者 ($45 > CL_{cr} \geq 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$)	透析患者 ($CL_{cr} = 0$)
$CL_{cr}(\text{mL/min/1.73m}^2)$	98.7 ± 7.2	62.4 ± 9.8	26.4 ± 10.3	0
$C_{max}(\text{ng/mL})$	220.5 ± 68.78	295.2 ± 60.76	320.0 ± 67.06	358.0 ± 90.637
$AUC_{0-\text{last}}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	2160.0 ± 288.633	3827.4 ± 766.595	7561.2 ± 2734.890	6575 ± 1430.5
$AUC_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	2212.5 ± 282.604	3884.4 ± 769.854	8290.9 ± 3653.540	12579 ± 3518.4
$T_{max}(\text{hr})$	1.000 (0.50-2.00)	1.008 (1.00-1.05)	1.00 (0.50-2.03)	0.50 (0.50-1.07)
$t_{1/2}(\text{hr})$	10.37 ± 2.7640	14.92 ± 3.1172	25.18 ± 9.7308	41.04 ± 15.540
$CL/F(\text{L/hr})$	2.288 ± 0.26615	1.328 ± 0.24648	0.680 ± 0.21847	0.430 ± 0.15113
$V/F(\text{L})$	34.29 ± 10.615	28.47 ± 7.679	22.25 ± 3.029	23.67 ± 6.0486
$fe(\%)$	70.4 ± 5.7	66.0 ± 18.4	32.1 ± 8.6	-
$CL_r(\text{mL/min})$	25.62 ± 4.64	14.29 ± 5.13	4.23 ± 2.33	-

n=6 (透析患者: n=5)。平均値 ± 標準偏差、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

$AUC_{0-\text{last}}$: 腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能低下者は最終観測地点までの血漿中レボセチリジン濃度-時間曲線下面積、透析患者は 0-44 時間までの血漿中レボセチリジン濃度-時間曲線下面積

以上より申請者は、腎機能低下者への本剤投与に際しては用法・用量の調整が必要と考えられ、米国では臨床試験での基準よりも腎機能分類をさらに細分化して再集計した $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ (表 9) を用い、腎機能正常者での AUC を超えないよう考慮して検討された用量調節法 (表 8) が推奨されていること、また、本邦でも当該用量調節法を情報提供するとともに、添付文書の禁忌の項にクレアチニンクリアランス値が 10 mL/min 未満の患者を規定する予定である旨を説明している。

表 8 米国における腎機能低下者での用量調整方法

分類	クレアチニンクリアランス (CL_{cr})	推奨用量
腎機能正常者	$CL_{cr} \geq 80 \text{ mL/min}$	5mg を 1 日 1 回
軽度腎機能低下者	$80 > CL_{cr} \geq 50 \text{ mL/min}$	2.5mg を 1 日 1 回
中等度腎機能低下者	$50 > CL_{cr} \geq 30 \text{ mL/min}$	2.5mg を 2 日に 1 回
重度腎機能低下者	$30 > CL_{cr} \geq 10 \text{ mL/min}$	2.5mg を 1 週間に 2 回 (3 ~4 日に 1 回)
透析患者	$CL_{cr} < 10 \text{ mL/min}$	禁忌

表 9 腎機能正常者及び腎機能低下者におけるレボセチリジンの消失半減期及び $AUC_{0-\infty}$

薬物動態パラメータ	腎機能正常者 ($CL_{cr} \geq 80 \text{ mL/min}$)	軽度腎機能低下者 ($80 > CL_{cr} \geq 50 \text{ mL/min}$)	中等度腎機能低下者 ($50 > CL_{cr} \geq 30 \text{ mL/min}$)	重度腎機能低下者 ($30 > CL_{cr} \geq 10 \text{ mL/min}$)	透析患者 ($CL_{cr} = 0$)
$CL_{cr}(\text{mL/min})^a$	98.23 ± 7.17	62.35 ± 9.83	34.83 ± 4.34	18.02 ± 5.77	0
$AUC_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})^a$	2212.5 ± 282.67	3884.5 ± 769.65	6999.7 ± 2077.55	9582.0 ± 4904.39	12579 ± 3518.4
$AUC_{0-\infty}$ の比 ^b	-	1.8	3.2	4.3	5.7
$t_{1/2}(\text{hr})^a$	10.38 ± 2.78	14.92 ± 3.11	20.57 ± 6.28	29.80 ± 11.49	41.04 ± 15.54
$t_{1/2}$ の比 ^b	-	1.4	2.0	2.9	4.0

a: 平均値 ± 標準偏差、b: 腎機能低下者/腎機能正常者

2) 高齢者を対象とした反復経口投与試験 (5.3.5.4.1/ref: A00263 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康成人 (~64 歳) 及び高齢者 (65 歳以上) (男女 36 例: 健康成人 27 例、高齢者 9 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験において、本剤 30 mg を 6 日間反復経口投与したときのレボセチリジンの薬物動態が検討された。健康成人及び高齢者の薬物動態パラメータは、それぞれ C_{max} : 1635 及び 1596 ng/mL、 AUC_{0-24} : 12523 及び 17116 ng·hr/mL、 $t_{1/2}$: 6.92 及び 8.92 hr、

CL/F:40.9 及び30.7 mL/minであった。高齢者ではクリアランスが約25%低下する傾向がみられたため、高齢者に本剤を投与する際には、適宜、用量を調節する必要があると考えられた。

(3) 薬力学試験

1) 治療効果に関する薬力学的特性

① ヒスタミン誘発性皮膚膨疹・発赤反応の抑制 (5.3.4.1.1 : A184 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人 (男性 18 例) を対象とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験において、本剤 2.5 mg、dextrocetirizine 2.5 mg 及びセチリジン 5 mg を単回経口投与したときのヒスタミン誘発性皮膚膨疹・発赤反応に対する抑制効果が検討された。本剤 2.5 mg 及びセチリジン 5 mg において、投与後 1 時間からヒスタミン誘発性膨疹抑制効果が認められ、投与後 6~8 時間に最大値 (それぞれ 83.8%及び 79.5%) を示した。ヒスタミン誘発性発赤抑制効果についても同様の傾向がみられ、投与後 6~8 時間に最大値 (それぞれ 83.6%及び 88.5%) を示した。本剤 2.5 mg、dextrocetirizine 2.5 mg 及びセチリジン 5 mg の投与後 32 時間までの膨疹抑制率-時間曲線下面積 (AUC-Inh_(0-32hr)) はそれぞれ 1938、-336 及び 1314%.hr、発赤抑制率-時間曲線下面積 (AUC-Inh_(0-32hr)) はそれぞれ 1946、-1522 及び 1877%.hr であった。以上より、dextrocetirizine は膨疹及び発赤抑制効果を示さず、レボセチリジンはセチリジンの半量でセチリジンとほぼ同様の抑制効果が認められることが示された。

② ヒスタミン誘発鼻腔内圧上昇の抑制 (5.3.4.1.2 : A190 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人 (男女 24 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験において、本剤 5 mg、dextrocetirizine 5 mg、セチリジン 10 mg 及びプラセボを単回経口投与したときのヒスタミン誘発鼻腔内圧上昇に対する抑制効果が検討された。本剤 5 mg 及び dextrocetirizine 5 mg 投与後に平均鼻腔内圧を 100%上昇させるのに要したヒスタミン濃度の中央値はそれぞれ 32 mg/mL 及び 8 mg/mL であり、両者の間で有意差が認められた (p=0.026、Wilcoxon 符号付順位和検定)。全ヒスタミン濃度について被験薬間で比較したところ、本剤 5 mg とセチリジン 10 mg 間、及び dextrocetirizine 5 mg とプラセボ間では有意差は認められず (ともに p>0.10、Friedman 検定)、レボセチリジンはセチリジンの半量でセチリジンと同程度のヒスタミン誘発鼻反応抑制効果が認められることが示された。

2) 認知機能に対する影響

① 運転操作試験 (5.3.4.1.5 : A246 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (男女 48 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験において、本剤 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 4 日間投与し、1 及び 4 日目の薬剤投与後 1.5 時間に運転操作試験を実施したところ、本剤及びジフェンヒドラミン投与期の SDLP (Standard Deviation of Lateral Position)² 平均値のプラセボ投与期との差 [95%信頼区間] は、単回投与時でそれぞれ 0.23 [-0.66, 1.12] 及び 2.74 [1.85, 3.63]、反復投与時でそれぞれ 0.46 [-0.37, 1.28] 及び 1.56 [0.74, 2.38] であり、本剤 5 mg では単回投与、反復投与ともにプラセボに比べ臨床的に意義のある差³は認められなかったが、ジフェンヒドラミン 50 mg では、単回投与において臨床的に意義のある差が認められた。

² 側線に沿って時速 95 km で運転したときの側線からのずれの標準偏差。

³ 95%信頼区間が±2.6 cm の範囲内であるとき、臨床的に意義のない差とされた。

② フリッカー融合頻度 (5.3.4.1.6 : A00260 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (男性 18 例) を対象とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験において、本剤 5 mg 投与時の中枢神経系への影響がフリッカー融合頻度 (CFF) を指標として検討された。

投与 1 日目における本剤 5mg 及びプラセボ投与期の CFF のベースラインからの変化は投与後 24 時間にわたり ± 0.5 Hz の範囲内であったが、ジフェンヒドラミン 50mg 投与期では投与後 1、2 及び 3 時間でそれぞれ -1.35 Hz、-1.17 Hz 及び -1.29 Hz であり、CFF の低下が認められた。

<審査の概略>

機構は、海外 A238 試験において認められた食事 (高脂肪食) による C_{max} の低下及び T_{max} の延長が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、海外 A238 試験において、本剤 5 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジンは投与後 0.75 時間 (T_{max}) に最大値 (C_{max} の平均値 : 269.72 ng/mL) に到達し、投与後 24 時間では C_{max} の 1/26~1/5 に低下した一方で、膨疹・発赤反応抑制作用を検討した臨床薬力学試験 (A252 試験) においては、空腹時単回投与後、膨疹・発赤抑制率は投与後 4 時間で最大値に達し、投与後 24 時間においても抑制効果が認められていること等から、レボセチリジンの有効性に対する C_{max} の直接的な影響は少ないと考えられること、また、本剤は継続的に投与されることを踏まえれば、食事による吸収速度の遅れにより効果発現が顕著に遅れることはない と推察されることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

また、腎機能と本剤投与後の血中曝露量との関係について、クレアチニンクリアランス値が 10 mL/min 未満の症例では正常値の症例に比べ AUC が顕著に上昇することが示唆されていることを踏まえると、当該患者への本剤投与を禁忌とするとの申請者の対応は妥当である と考える。腎機能と本剤投与後の血中曝露量との関係及び腎機能低下患者での用量調節法については、医療現場に対し適切に情報提供する必要がある 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>

本申請における臨床データパッケージは、非臨床試験成績からレボセチリジンが既承認であるセチリジン製剤の有効性の大部分を担うことが示唆され、かつ海外臨床試験においてそれを支持する成績が得られていることに基づき、①日本人を対象とした薬物動態試験において本剤 5 mg とセチリジン 10 mg 製剤間でレボセチリジンの生物学的同等性 (「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の概要」の項参照) を示した上で、セチリジンの国内臨床試験データを本剤に外挿して基本データパッケージとする、②さらに、日本人と外国人で、レボセチリジンの薬物動態及びセチリジンの薬物動態、有効性・安全性の類似性を確認した上で⁴、海外で実施された本剤の主要な臨床試験成績により基本データパッケージを補強

⁴ セチリジンの国内外臨床試験を比較した結果、有効性については国内外で類似した評価項目である医師による改善度判定において大きな相違はないと考えられたこと、安全性については、国内外ともに発現頻度の高い事象は傾眠、疲労、頭痛、浮動性めまい、激越、口内乾燥、胃腸不快感等で類似していたこと、さらにセチリジンの臨床推奨用量も国内外で同一 (成人では 10 mg 1 日 1 回) であること等が説明されている。

するとの考え方で構築されており、評価資料としてセチリジンの国内臨床試験成績（セチリジンの本邦申請時データ）、本剤とセチリジンの臨床的同等性を検討した試験成績（A222 試験）、各疾患患者を対象としたプラセボ対象試験（A00268 試験、A00266 試験、A00269 試験）等の海外試験成績が提出されている。

セチリジンの国内臨床試験成績については既に評価済みであるため、本審査報告では本剤の主な海外臨床試験成績について記載した。

<海外臨床試験>

(1) 第Ⅲ相試験

1) 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたセチリジン及びプラセボ対照比較試験（5.3.5.1.4：A222 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 800 例）を対象に、本剤 5 mg 及びセチリジン 10 mg の臨床的同等性を検討するため、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、本剤 5 mg、セチリジン錠 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に経口投与することとされ、投与期間は 1 週間とされた。

総投与症例数 797 例（本剤群 319 例、セチリジン群 318 例及びプラセボ群 160 例）全例が ITT（Intent-to-Treat）解析集団とされ、安全性及び有効性の解析対象とされ、2 回目の来院時に服薬を終えていなかった 46 例、禁止薬剤服用 44 例、その他 11 例の計 101 例を除く 696 例が PP（Per-Protocol）解析集団とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目である PP 解析集団における全治療期間中のくしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒の 4 症状の合計スコア（Total four-symptom score<T4SS>）⁵の平均値は表 10 のとおりであり、本剤群とセチリジン群の調整済み平均値の差の 90%信頼区間が事前に設定された同等性の範囲であるセチリジンの平均スコアの±20% [-0.78, 0.78] に含まれたことから、本剤 5 mg とセチリジン 10 mg は臨床的に同等であることが示された。

表 10 T4SS による同等性分析

	投与群	例数	平均値 ^a (標準偏差)	調整済み平均値 (標準誤差)	調整済み平均値の差 ^b (90%信頼区間)
ベースライン	本剤 5 mg	281	7.91 (2.11)		
	セチリジン 10 mg	278	7.81 (2.03)		
全治療期間	本剤 5 mg	280	4.03 (2.24)	4.00 (0.124)	-0.12 (-0.41, 0.17)
	セチリジン 10 mg	278	3.87 (2.26)	3.89 (0.124)	

a：平均スコア（被験者の評価）、b：セチリジン 10 mg - 本剤 5 mg

副次評価項目である ITT 解析集団における本剤群とプラセボ群間の T4SS の調整済み平均値の差 [97.5%信頼区間] は 1.73 [1.26, 2.19]、同様にセチリジン群とプラセボ群間の差は 1.88 [1.42, 2.35] であり、いずれも群間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、ベースラインを共変量とした共分散分析）。

有害事象は、本剤群 30.1% (96/319 例)、セチリジン群 30.5% (97/318 例)、プラセボ群 30.6% (49/160

⁵ 治験薬服薬前に 24 時間前からのくしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、鼻閉及び眼のそう痒の重症度を 4 段階スケール（0＝症状なし、1＝軽度<症状はあるが、気にならない>、2＝中等度<症状は気になるが、日中の活動または睡眠の妨げにはならない>、3＝重度<日中の活動および/または睡眠の妨げになる>）により評価した 4 症状の合計スコア（最大 12 点）。

例)に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は5例(本剤群2例<胸やけ、喘息>、セチリジン群2例<ビリルビン上昇、無力症>、プラセボ群1例<喘息>)に認められ、喘息2例とビリルビン上昇以外の事象は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はプラセボ群の喘息(不変)を除き軽快した。いずれかの投与群で1%以上認められた有害事象は表11のとおりであった。

表11 いずれかの投与群で1%以上発現した有害事象

	本剤 5 mg (N=319)	セチリジン 10 mg (N=318)	プラセボ (N=160)
傾眠	28 (9%)	20 (6%)	5 (3%)
頭痛	25 (8%)	33 (10%)	11 (7%)
口内乾燥	9 (3%)	6 (2%)	2 (1%)
疲労	7 (2%)	2 (1%)	1 (1%)
無力症	6 (2%)	8 (3%)	3 (2%)
咽頭炎	6 (2%)	8 (3%)	2 (1%)
腹痛	4 (1%)	3 (1%)	3 (2%)
ビリルビン血症	3 (1%)	4 (1%)	1 (1%)
発熱	3 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
鼻出血	2 (1%)	5 (2%)	1 (1%)
そう痒(症)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
白血球増多(症)	1 (<1%)	7 (2%)	1 (1%)
鼻炎	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2%)
呼吸困難	0	0	2 (1%)

例数 (%)

2) 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1.5 : A00268 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

芝花粉によるアレルギー性鼻炎患者(目標症例数232例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、本剤5mg又はプラセボを1日1回夜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236例(本剤群119例、プラセボ群117例)全例がITT解析集団とされ、有効性及び安全性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目の1つである投与第1週までのT4SS平均値、もう1つの主要評価項目である全治療期間中のT4SS平均値は表12のとおりであり、いずれの期間においても本剤群とプラセボ群間で有意差が認められた。

表12 投与第1週及び全治療期間におけるT4SSの平均スコア

	投与群	例数	平均スコア (標準偏差)	調整済み平均スコア ^a (標準誤差)	プラセボとの差 ^b (95%信頼区間)
ベースライン	プラセボ	117	8.50 (1.68)		
	本剤 5 mg	118	8.40 (1.66)		
投与第1週	プラセボ	117	6.59 (2.42)	6.45 (0.216)	0.96 (0.39, 1.53) *
	本剤 5 mg	118	5.56 (2.54)	5.49 (0.216)	
全治療期間	プラセボ	117	6.22 (2.43)	6.09 (0.221)	0.89 (0.30, 1.47) **
	本剤 5 mg	118	5.28 (2.53)	5.20 (0.222)	

a : ベースラインスコア及び治験実施施設の調整済み平均値、b : プラセボの調整済み平均値からレボセチリジンの調整済み平均値を減じた。* : P=0.001、** : P=0.003

有害事象は、本剤群50.4%(60/119例)、プラセボ群44.4%(52/117例)に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群1例(局所感染)に認められ、治験薬との因果関係は否定

され、転帰は回復であった。有害事象による中止は2例（本剤5mg群1例<傾眠>及びプラセボ群1例<頭痛>）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はすべて回復した。いずれかの投与群で2%以上認められた有害事象は表13のとおりであった。

表13 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象

	プラセボ (N=117)	本剤5mg (N=119)
頭痛	23 (19.7%)	23 (19.3%)
傾眠	1 (0.9%)	7 (5.9%)
めまい	1 (0.9%)	5 (4.2%)
上気道感染	1 (0.9%)	5 (4.2%)
疲労	3 (2.6%)	4 (3.4%)
腹痛	2 (1.7%)	4 (3.4%)
嘔気	4 (3.4%)	3 (2.5%)
口内乾燥	2 (1.7%)	3 (2.5%)
咽頭炎	2 (1.7%)	3 (2.5%)
骨痛	0	3 (2.5%)

例数 (%)

3) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1.8 : A00266 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ダニによる通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数250例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、本剤5mg又はプラセボを1日1回就寝前に、経口投与することとされ、投与期間は6週間とされた。

総投与症例294例（本剤群150例、プラセボ群144例）全例がITT解析集団とされ、有効性及び安全性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目の1つである投与第1週までのT4SS平均値、もう1つの主要評価項目である投与第1~4週のT4SS平均値は表14のとおりであり、いずれの期間においても本剤群とプラセボ群間で有意差が認められた。また、本剤群のプラセボ群に対する相対改善度は、投与第1週で86%、投与第1~4週で56%であり、臨床的に意義のある改善（プラセボと比較したベースラインからの相対改善度が50%以上と定義された）と考えられた。

表14 投与第1週及び投与第1~4週におけるT4SSの平均スコア

	投与群	例数	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)
ベースライン	プラセボ	142	7.44 (1.80)		
	本剤5mg	150	7.69 (1.82)		
投与第1週	プラセボ	142	6.10 (2.28)	6.16 (0.193)	1.22 (0.73, 1.71) *
	本剤5mg	150	5.00 (2.38)	4.94 (0.185)	
投与第1~4週	プラセボ	142	5.34 (2.26)	5.39 (0.183)	1.22 (0.76, 1.69) *
	本剤5mg	150	4.21 (2.20)	4.17 (0.176)	

* : P<0.001

有害事象は、本剤群60.0% (90/150例)、プラセボ群68.1% (98/144例)に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群3例（卵巣嚢胞、胆嚢炎/胆石症、人工妊娠中絶）に認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰は回復であった。有害事象による中止はプラセボ群2例（気管支痙攣、嘔気）に認められ、嘔気は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも回復した。いずれかの投与群で2%以上認められた有害事象は表15のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象

	プラセボ (N=144)	本剤 5 mg (N=150)
頭痛	50 (34.7%)	52 (34.7%)
インフルエンザ様症候群	20 (13.9%)	25 (16.7%)
咽頭炎	6 (4.2%)	13 (8.7%)
上気道感染	13 (9.0%)	10 (6.7%)
傾眠	4 (2.8%)	9 (6.0%)
疲労	4 (2.8%)	7 (4.7%)
副鼻腔炎	10 (6.9%)	6 (4.0%)
めまい	6 (4.2%)	5 (3.3%)
嘔気	6 (4.2%)	5 (3.3%)
気管支炎	6 (4.2%)	5 (3.3%)
気管支痙攣	5 (3.5%)	5 (3.3%)
口内乾燥	2 (1.4%)	5 (3.3%)
背(部)痛	5 (3.5%)	4 (2.7%)
鼻炎	5 (3.5%)	4 (2.7%)
月経困難	2 (1.4%)	4 (2.7%)
筋(肉)痛	1 (0.7%)	4 (2.7%)
腹痛	9 (6.3%)	3 (2.0%)
咳	5 (3.5%)	3 (2.0%)
発熱	0	3 (2.0%)
下痢	4 (2.8%)	2 (1.3%)
喘息	4 (2.8%)	2 (1.3%)
鼻出血	4 (2.8%)	2 (1.3%)
損傷	4 (2.8%)	2 (1.3%)
不眠(症)	3 (2.1%)	2 (1.3%)
消化不良	3 (2.1%)	2 (1.3%)
瘡瘡	4 (2.8%)	1 (0.7%)
そう痒(症)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
フレグモニー(蜂巣炎、蜂窩織炎)	4 (2.8%)	0
偏頭痛	3 (2.1%)	0
月経異常	3 (2.1%)	0

例数 (%)

4) 慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1.16 : A00269 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

慢性特発性蕁麻疹患者(目標症例数 154 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に、経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例 166 例(本剤群 81 例、プラセボ群 85 例)全例が ITT 解析集団とされ、有効性及び安全性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目の 1 つである投与第 1 週までのそう痒の重症度スコアの平均値、もう 1 つの主要評価項目である全治療期間中のそう痒の重症度スコアの平均値は表 16 のとおりであり、いずれの期間においても本剤群とプラセボ群間で有意差が認められた。

表 16 投与第 1 週及び全治療期間におけるそう痒重症度スコア

	投与群	例数	平均スコア (標準偏差)	調整済み平均スコア (標準誤差)	プラセボとの差 (95%信頼区間)
ベースライン	プラセボ	82	2.06 (0.57)		
	本剤 5 mg	79	2.07 (0.61)		
投与第 1 週	プラセボ	82	1.80 (0.84)	1.80 (0.09)	0.78 (0.53, 1.04) *
	本剤 5 mg	79	1.02 (0.85)	1.02 (0.09)	
全治療期間	プラセボ	82	1.54 (0.87)	1.56 (0.09)	0.62 (0.38, 0.86) *
	本剤 5 mg	80	0.93 (0.75)	0.94 (0.09)	

*: P<0.001

有害事象は、本剤群 38.3% (31/81 例)、プラセボ群 25.9% (22/85 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。いずれかの投与群で 2%以上認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象

	プラセボ (N=85)	本剤 5 mg (N=81)
頭痛	4 (4.7%)	10 (12.3%)
疲労	1 (1.2%)	10 (12.3%)
口内乾燥	0	3 (3.7%)
咽頭炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)
鼻炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)
末梢性浮腫	0	2 (2.5%)
血清 GOT 上昇	0	2 (2.5%)
血清 GPT 上昇	0	2 (2.5%)
損傷	2 (2.4%)	0

例数 (%)

(2) 長期投与試験

①持続性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照試験 (5.3.5.1.10 : A00264 試験<20■年■月~20■年■月>)

持続性アレルギー性鼻炎成人患者 (目標症例数 500 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜に経口投与することとされ、投与期間は 6 ヶ月とされた。

総投与症例数 551 例 (本剤 5 mg 群 278 例及びプラセボ群 273 例) 全例が ITT 解析集団とされ、有効性及び安全性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目の 1 つである投与 4 週間における RQLQ (鼻結膜炎 QOL 質問票) 合計スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群間の調整済み平均値の差 [95%信頼区間] は 0.48 [0.29, 0.67] であり、有意差が認められた ($p < 0.001$ 、ベースラインを共変量、治験実施国及び投与群を因子とした共分散分析)。また、もう 1 つの主要評価項目である投与第 1~4 週におけるくしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒及び鼻閉の合計スコア (T5SS) の本剤群とプラセボ群間の調整済み平均値の差 [95%信頼区間] は 1.14 [0.75, 1.52] であり、有意差が認められた ($p < 0.001$ 、ベースラインを共変量、治験実施国及び投与群を因子とした共分散分析)。

本剤群とプラセボ群の RQLQ 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与 1 週間後ではそれぞれ 1.21 及び 0.80、投与 6 ヶ月後では 1.80 及び 1.43、また、本剤群とプラセボ群の T5SS の調整済み平均値は、投与 1 週間後ではそれぞれ 6.29 及び 7.49、投与 6 ヶ月後では 4.12 及び 5.29 であり、いずれの項目についても、治療期間を通じて改善が維持された。

有害事象は、本剤 5 mg 群 69.1% (192/278 例)、プラセボ群で 70.7% (193/273 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 5 mg 群 6 例 (虫垂炎 2 例、腹痛、人工妊娠中絶、PRIND<Prolonged Reversible Ischemic Neurologic Deficit>、交通事故各 1 例)、プラセボ群 2 例 (転倒、てんかん) に認められ、いずれも治験薬との因果関係はたぶん関連なしとされ、転帰は軽快した。有害事象による中止は本剤 5 mg 群 11 例 (傾眠 5 例、疲労 3 例、人工妊娠中絶、予定外妊娠、咽頭痛各 1 例)、プラセボ群 8 例 (鼻炎 2 例、不眠症、筋痛、神経過敏、疲労、予定外妊娠、胃腸炎各 1 例) に認められ、

本剤 5 mg 群の傾眠 5 例、疲労 3 例及びプラセボ群の不眠症、筋痛、神経過敏、疲労各 1 例は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は全例で軽快回復した。いずれかの投与群で 5%以上認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象

	プラセボ (N=273)	本剤 5 mg (N=278)
頭痛	63 (23.1%)	68 (24.5%)
咽頭炎	56 (20.5%)	55 (19.8%)
インフルエンザ様症候群	38 (13.9%)	39 (14.0%)
疲労	19 (7.0%)	24 (8.6%)
傾眠	5 (1.8%)	19 (6.8%)
損傷	13 (4.8%)	18 (6.5%)
腹痛	13 (4.8%)	15 (5.4%)
背(部)痛	19 (7.0%)	13 (4.7%)
鼻炎	14 (5.1%)	13 (4.7%)
胃腸炎	14 (5.1%)	8 (2.9%)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤 5 mg とセチリジン 10 mg の臨床的同等性を検討した海外 A222 試験において、評価期間を 1 週間とした妥当性を説明するとともに、同等性の基準をセチリジン 10 mg 群の T4SS 平均値の±20% の範囲と設定した妥当性について、臨床的意義も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎に対する抗ヒスタミン薬による治療では、一般的に投与した最初の週でプラセボ群と実薬群との効果の差が最大になり、本剤とセチリジンの効果の差も投与後 1 週間までにより大きくなると考えられたことから、同等性の検証という観点においてより厳密な評価が行えるよう、評価期間を 1 週間と設定したと説明した。また、同等性の基準については、生物学的同等性試験では、相対的なバイオアベイラビリティの指標の 90%信頼区間が対数尺度上で対称になるよう 0.8~1.25 の範囲内に同等域が設定されていることを参考に設定しており、本試験の主要評価項目である T4SS の平均値は対数尺度の変数ではないため、原尺度で対称的な 20%の同等域を使用することとしたと説明した。その上で申請者は、本試験の同等域は臨床的意義を考慮して設定されたものではないが、T4SS の各症状スコアは 0~3 の 4 段階で評価され、1 症状あたり 1 ポイントの差が生じた場合にはじめて重症度に差が生じることから、本試験では 1 ポイントの差を臨床的に意義のある最小の差と定義しており、本試験における同等域 (± 0.78 <セチリジンの調整済み平均値 $3.89 \times \pm 0.2$ >) はこれよりも小さかったこと、さらに実際に得られた本剤群とセチリジン群の調整済み平均値の差 (-0.12) は、セチリジン群とプラセボ群間で認められた差 (+1.88) と比較して十分に小さかったことから、本試験成績に基づき、本剤 5 mg とセチリジン 10 mg の臨床的同等性は担保し得ると考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また、本試験成績に加え、生物学的同等性試験 (111580 試験、A221 試験)、臨床薬力学試験 (A184 試験、A190 試験、A252 試験) 及び薬理試験成績 (「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照) を総合的に勘案すると、セチリジンのヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用に基づく臨床効果はレボセチリジンに依存しており、本剤はセチリジンの半量の用量でセチリジンと同等の有効性を示すと判断でき、セチリジンの国内臨床試験成績及び本剤の海外臨床試験成績に基づき、日本人患者

における本剤のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等に係る有効性は示されていると判断した。

(2) 安全性について

機構は、比較対照としてセチリジン群が設定された海外臨床試験の併合データに基づき、本剤とセチリジンの安全性プロファイルを比較検討するよう求めた。

申請者は、セチリジン群が設定された本剤の海外臨床試験（A184、A190、A221、A222、A00379 及び A00380 試験、本剤群 673 例<2.5 mg/日 18 例、5 mg/日 631 例、10 mg/日 24 例>、セチリジン群 669 例<5 mg/日 19 例、10 mg/日 626 例、20 mg/日 24 例>）の併合データにおいて、本剤群又はセチリジン群のいずれかで 1%以上に報告された有害事象は表 19 のとおりであり、有害事象の種類、発現頻度及び重症度は両群ではほぼ同様の傾向であったこと、また、有害事象の発現時期についても両群で異なる傾向はみられず、両群ともに頭痛は投与開始後 2 日以内を中心に治験期間の全体を通して発現が認められ、傾眠、疲労、口内乾燥及び無力症は、ほとんどが投与開始後 2 日以内に発現していたことを説明した。

表 19 いずれかの投与群で 1%以上発現した有害事象

有害事象								
事象名	レボセチリジン (N=673)				セチリジン (N=669)			
	計	重症度			計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
傾眠	28 (4.2)	10 (1.5)	13 (1.9)	5 (0.7)	25 (3.7)	12 (1.8)	11 (1.6)	2 (0.3)
頭痛	41 (6.1)	23 (3.4)	17 (2.5)	1 (0.1)	49 (7.3)	25 (3.7)	23 (3.4)	1 (0.1)
疲労	16 (2.4)	9 (1.3)	5 (0.7)	2 (0.3)	8 (1.2)	4 (0.6)	4 (0.6)	0
口内乾燥	8 (1.2)	3 (0.4)	5 (0.7)	0	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)	0
無力症	6 (0.9)	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	8 (1.2)	1 (0.1)	6 (0.9)	1 (0.1)
治験薬と関連性のある有害事象 ^a								
事象名	レボセチリジン (N=673)				セチリジン (N=669)			
	計	重症度			計	重症度		
		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
傾眠	26 (3.9)	9 (1.3)	13 (1.9)	4 (0.6)	25 (3.7)	12 (1.8)	11 (1.6)	2 (0.3)
頭痛	15 (2.2)	9 (1.3)	5 (0.7)	1 (0.1)	15 (2.2)	6 (0.9)	8 (1.2)	1 (0.1)
疲労	13 (1.9)	8 (1.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	7 (1.0)	4 (0.6)	3 (0.4)	0
口内乾燥	7 (1.0)	3 (0.4)	4 (0.6)	0	6 (0.9)	5 (0.7)	1 (0.1)	0
無力症	5 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)	0	4 (0.6)	0

例数 (%)。併合解析：A184、A190、A221、A222、A00379 及び A00380 試験。

a：治験薬との関連性 なし： Not related or Unlikely、あり： Possible or Probable or Possibly related

さらに機構は、本剤とセチリジンの海外市販後安全性情報に基づき、両薬剤の安全性プロファイルに異なる傾向がみられないか説明するよう求めた。

申請者は、2010 年 1 月 31 日までに入手した医学的に確認された本剤（2272 件<1318 例>）及びセチリジン（18863 件<11215 例>）の有害事象について、MedDRA 器官別大分類（SOC）ごとに累積報告件数及び全報告件数に占める相対的な報告割合を集計した結果は表 20 のとおりであり、基本語（PT）での集計では、「神経系障害」に分類される傾眠（本剤 3.92%、セチリジン 11.12%）、「全身障害及び投与局所様態」に分類される薬効欠如（本剤 1.14%、セチリジン 5.74%）の報告割合がセチリジンに比べ本剤でやや低い傾向がみられたが、その他の SOC 及び PT には両薬間で大きな違いは認められず、市販後の安全性情報においても、本剤とセチリジンの安全性プロファイルに異なる傾向は認められていないことを説明した。

表 20 有害事象の SOC 別報告件数及び相対的な報告割合

	レボセチリジン	セチリジン
全報告件数	2272 (100)	18863 (100)
神経系障害	333 (14.66)	4109 (21.78)
皮膚及び皮下組織障害	308 (13.56)	1907 (10.11)
全身障害及び投与局所様態	264 (11.62)	3062 (16.23)
胃腸障害	197 (8.67)	1416 (7.51)
精神障害	192 (8.45)	1378 (7.31)
臨床検査	154 (6.78)	1086 (5.76)
傷害、中毒及び処置合併症	152 (6.69)	881 (4.67)
筋骨格系及び結合組織障害	92 (4.05)	499 (2.65)
眼障害	81 (3.57)	462 (2.45)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	80 (3.52)	738 (3.91)
心臓障害	79 (3.48)	590 (3.13)
その他	340 (14.96)	2735 (14.50)

報告件数（報告割合%）

機構は、本薬とセチリジンの比較毒性試験では同量の投与量により所見及び程度ともに両薬で同様の毒性プロファイルが示されていること、本剤の予定臨床用量はセチリジンの承認用量の半量であることを踏まえると、本剤の安全性はセチリジンに比べ優る可能性もあると思われるが、現時点で得られている臨床データから判断すると、臨床的な観点からは、本剤の安全性プロファイルはセチリジンとほぼ同様であり、そのリスクはセチリジンを上回るものではないとの評価が妥当であると考え。

したがって、本邦での本剤の使用経験はほとんどないものの、セチリジンの国内臨床試験成績及びこれまでに集積された製造販売後の安全性情報等に基づけば、日本人患者における本剤の安全性は担保可能と判断した。

また、以上を踏まえると、本剤の添付文書における安全性に係る注意喚起はセチリジンと同様とすることが適切であると考え。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、本剤 5 mg の有効性はセチリジン 10 mg と同等であり、安全性もセチリジンとほぼ同様であることから、本剤の効能・効果は、申請効能・効果のとおり、セチリジンと同様とすることで問題はないと考える。

また、用法・用量についても、通常投与量及び最高投与量をセチリジンの半量とした上で、セチリジンと同様に設定することが適切であり、申請時の用法・用量については、以下のとおり記載整備すべきであると考え。

〔成人〕

通常、成人にはレボセチリジンとして 1 回 5 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 10 mg とする。

〔小児〕

通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはレボ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。

（申請時用法・用量に下線部追記）

なお申請者は、本剤の用法・用量において投与時間に特段の制限は設けないことを想定しており、そ

の理由として、1日1回朝投与で実施された本剤の海外第IV相試験（A00401及びA00394試験）において有効性及び安全性が確認され、夜投与で実施された臨床試験成績と大きな相違はなかったことを説明している。しかしながら、本剤及びセチリジンともに、有効性及び安全性のエビデンスはほとんどが夜投与により実施された臨床試験成績に基づき裏付けられていることを踏まえると、上記のデータのみで、本剤の有効性及び安全性が投与時間による影響を受けないとする十分なエビデンスが示されたとまでは言えないと考えることから、本剤の投与時間については臨床試験における投与条件と同様に成人（1日1回投与）では就寝前投与、小児（1日2回投与）では朝食後及び就寝前投与とすることが適切であると機構は判断した。

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に対して書面による調査が実施された。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支障ないものと機構は判断した。

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（5.3.3.1.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の申請効能・効果（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、「用法・用量」の記載については整備が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザイザル錠 5 mg
[一 般 名]	レボセチリジン塩酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 小児用製剤等について

機構は、本剤を 7 歳以上の小児に投与する場合等には 5 mg 錠を半割して用いることになることから、割線により半割した際の半割片の安定性について説明を求めた（半割片の均一性については、審査報告（1）品質に関する資料〈審査の概略〉の項、参照）。

申請者は、本剤を割線により分割した後の半割片について、安定性試験（40°C/75%RH、暗所、褐色ガラス瓶〈気密容器〉、3 ヶ月及び 30°C/75%RH、無包装、3 ヶ月）を実施した結果、いずれの測定項目（性状、類縁物質、dextrocetirizine (gsk002*)、水分、溶出性及び含量）においても経時的な変化は認められなかったことから、半割後の安定性に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

また機構は、既存のセチリジン製剤においては、2 歳以上 7 歳未満の小児に対する用量が承認されていることから、本薬の小児用製剤の追加の予定について説明を求めた。

申請者は、海外では本薬の小児用剤型としてシロップ剤及び滴化剤が市販されているが、本邦ではこれらの剤型のニーズが低いことから、今後、本邦で需要が高いドライシロップ剤等の開発の可能性を考慮した上で、7 歳未満の小児に対する用量追加を検討する予定である旨を説明した。

機構は、7 歳未満の小児においても本薬が使用可能となるよう、小児用製剤の開発が行われることが望ましいと考える。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、日本人患者における本剤の安全性情報等を集積できるよう、製造販売後調査を計画することを求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患それぞれの疾患を対象に、観察期間を4週間とする使用成績調査、並びに観察期間を24週間とする特定使用成績調査を実施し、長期使用時も含め使用実態下での安全性及び有効性データ等を収集すること、また、小児科標榜施設を調査実施施設に含め7歳以上の小児患者データが適切に収集できるよう考慮する予定であること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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]

[成人]

通常、成人にはレボセチリジンとして1回5 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10 mgとする。

[小児]

通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボ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。