

## 審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名]      ザイザルシロップ 0.05%  
[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 25 年 3 月 21 日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、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、本品目の再審査期間は、ザイザル錠の残余期間（平成 30 年 10 月 26 日まで）、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された。

## 審査報告書

平成 25 年 11 月 5 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〕	ザイザルシロップ 0.05%
〔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 25 年 3 月 21 日
〔剤形・含量〕	1 mL 中にレボセチリジン塩酸塩 0.5 mg を含有するシロップ剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 25 年 11 月 5 日

[販 売 名]            ザイザルシロップ 0.05%  
[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 25 年 3 月 21 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 6 ヶ月以上 7 歳未満の患児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は期待でき、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、本剤を年少患児に投与した際の安全性及び有効性について、現時点では特段の問題はないものとするが、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、及び有効性を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、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1回10 mL（レボセチリジン塩酸塩として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20 mL（レボセチリジン塩酸塩として10 mg）とする。  
                             [小児]  
                             通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg）を1日1回経口投与する。  
                             通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。  
                             通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5 mL（レボ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経口投与する。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 9 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	ザイザルシロップ 0.05%
〔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 25 年 3 月 21 日
〔剤形・含量〕	1 mL 中にレボセチリジン塩酸塩 0.5 mg を含有するシロップ剤
〔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 1 回 10 mL（レボセチリジン塩酸塩として 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 20 mL（レボセチリジン塩酸塩として 10 mg）とする。 〔小児〕 通常、6 ヶ月以上 1 歳未満の小児には 1 回 2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25 mg）を 1 日 1 回経口投与する。 通常、1 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 5 mL（レボ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。

なお、本申請は 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児用量追加に係るものであり、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

また、本剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び臨床薬理試験に係る資料が提出されている。本報告書では 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるレボセチリジン塩酸塩（以下、「レボセチリジン」又は「本薬」）は、UCB社（ベルギー）により開発されたヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬であり、本邦においては、本薬の錠剤（ザイザル錠 5 mg、以下、「レボセチリジン錠 5 mg」）が、成人に対して 1 回 5 mg を 1 日 1 回、7 歳以上の小児に対して 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回の用法・用量で、2010 年 10 月にアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患等の効能・効果で承認されている。

本薬は既承認のセチリジン塩酸塩（以下、「セチリジン」）の *R*-エナンチオマーであり、レボセチリジン錠 5 mg の申請時には、セチリジンのヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗作用に基づく臨床効果の大部分はレボセチリジンに依存していることが示されたこと、及び日本人を対象とした臨床薬理試験においてレボセチリジン錠 5 mg とセチリジン錠 10 mg 間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たしていたことに基づき、セチリジン錠 10 mg の国内臨床試験成績をレボセチリジン錠 5 mg に外挿することにより、レボセチリジン錠 5 mg はセチリジン錠 10 mg の半量の用量及び同一の効能・効果にて承認されている（ザイザル錠審査報告書参照）。

本剤はシロップ剤であり、乳幼児を含む 7 歳未満の小児に対して適用可能な剤形として、また 7 歳以上 15 歳未満の小児に対してレボセチリジン錠 5 mg を適用する場合には半割する必要があることから、当該年齢の小児に対してもより適用し易い剤形として開発された。本邦における本剤の臨床開発は 2012 年 4 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき、6 ヶ月以上 7 歳未満の小児用量を含めた承認申請が行われた。

なお、海外においては、2012 年 11 月現在、本薬の錠剤が 100 以上の国で承認されており、本剤は、このうち 30 ヶ国以上で小児を含む適応で承認されている。

## 2. 臨床に関する資料

### （i）生物薬剤学試験成績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、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.1：LOC116459 試験）、日本人患児を対象とした臨床試験（5.3.5.2：LOC116455 試験）及び外国人の母集団薬物動態解析（5.3.3.5：A00422a 解析）の結果が提出された。血漿中レボセチリジン濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定された（定量下限：2 ng/mL）。液剤の用量は有効成分としての重量を記載している。なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値±標準偏差で示している。

#### （1）健康成人における検討

##### 1) 日本人健康成人における臨床薬理試験（5.3.3.1: LOC116459 試験<2012 年 5～6 月>）

日本人健康成人（20 例）を対象としたランダム化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、本剤 5 mg とセチリジンドライシロップ剤 10 mg のレボセチリジンの薬物動態が検討された。本剤 5 mg 又はセチリジンドライシロップ剤 10 mg を空腹時単回経口投与したとき、薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。セチリジンドライシロップ剤 10 mg に対する本剤 5 mg の血漿中レボセチリジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  : 1.03 [0.97, 1.09]、 $AUC_{0-48}$  : 1.06 [1.02, 1.09] であり、生物学的同等性の判断基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。また、 $AUC_{0-inf}$ 、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  についても類似性が認められた。

表1 日本人健康成人に本剤 5 mg 及びセチリジンドライシロップ剤 10 mg を単回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	セチリジンドライシロップ剤 10 mg
C <sub>max</sub> (ng/mL)	203.3±42.49	196.5±31.31
AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	1814.9±304.22	1710.5±263.31
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	1844.7±317.56	1737.1±278.99
T <sub>max</sub> (hr)	0.750 (0.500-1.500)	1.000 (0.500-1.500)
t <sub>1/2</sub> (hr)	7.905±0.9970	7.853±0.9999

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> は中央値（範囲）

C<sub>max</sub>：最高血中濃度、AUC：時間曲線下面積、T<sub>max</sub>：最高血中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

## (2) 患者における検討

### 1) 日本人患児における臨床試験 (5.3.5.2: LOC116455 試験<2012 年 4 月～2012 年 8 月>)

6 ヶ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患児（60 例）を対象とした非盲検非対照試験において、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児には本剤 1.25 mg を 1 日 1 回（朝）、1 歳以上 2 歳未満の患児には本剤 1.25 mg を 1 日 2 回（朝及び夜就寝前）、2 週間反復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。一人の患児からそれぞれ C<sub>max</sub> 及びトラフ濃度（C<sub>min</sub>）に相当する薬物濃度測定用の血液サンプルを収集するため、C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> 相当として、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児では可能な限り最終投与後 1.5～2.5 時間<sup>1</sup>及び 22.5～25.5 時間、1 歳以上 2 歳未満の患児では可能な限り最終投与後 1.5～2.5 時間<sup>1</sup>及び 10.5～13.5 時間の血液サンプルが採取された。6 ヶ月以上 1 歳未満の患児（30 例）において、血漿中レボセチリジンの C<sub>max</sub> 相当値は 216.1±81.7 ng/mL、C<sub>min</sub> 相当値は 21.6±19.2 ng/mL、1 歳以上 2 歳未満の患児（30 例）において、C<sub>max</sub> 相当値は 203.4±69.1 ng/mL、C<sub>min</sub> 相当値は 53.8±25.8 ng/mL であった。

### 2) 外国人成人及び患児における母集団薬物動態解析 (5.3.3.5: A00422a 解析)

外国人健康成人及び 6 ヶ月以上 12 歳未満のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等を有する外国人患児を対象とした臨床試験<sup>2</sup>より得られた血漿中レボセチリジン濃度（成人 124 例 2583 測定点、小児 327 例 596 測定点、計 451 例 3179 測定点）を用いて、NONMEM（version VI Level 1.2）により母集団薬物動態解析が実施された。

1 次吸収及び 1 次消失を含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、性別及び剤型（液剤又は錠剤）の影響を検討した結果、クリアランス（CL）及び分布容積（V2、V3）に対する有意な共変量として体重が選択された<sup>3</sup>。

最終モデルを用いて、体重が 10 kg（小児を想定）における CL は 0.64 L/h、V2 は 4.24 L、V3 は 0.99 L と推定され、体重が 65 kg（成人を想定）における CL は 2.46 L/h、V2 は 19.29 L、V3 は 5.32 L と推定され、患児の体重当たりの CL は成人の体重当たりの CL の約 1.7 倍であった。また、母集団薬物動態パラメータを用いて、体重 5～80 kg の症例に、本剤の申請又は承認用法・用量（6 ヶ月以上 1 歳未満：1.25 mg 1 日 1 回投与、1 歳以上 7 歳未満：1.25 mg 1 日 2 回投与、7 歳以上 15 歳未満：2.5 mg 1 日 2 回投与、成人：5 mg 1 日 1 回投与）を投与したときの定常状態における血漿中レボセチリジン濃

<sup>1</sup> 日本人成人にレボセチリジンの錠剤を投与したときの血漿中レボセチリジンの T<sub>max</sub> の中央値は 1 時間であったが、個々の被験者の薬物濃度推移（片対数グラフ）を評価したところ、投与後 1 時間では吸収相が完了していない可能性が考えられたことから、消失相とみなせた最も早い時点として投与後 2 時間が選択され、血液サンプルを採取する時間の許容幅を考慮して投与後 1.5～2.5 時間と設定された。

<sup>2</sup> A00221、A00297、A00318、A00419（以上、健康成人対象）、A00309、A00384（以上、アトピー性皮膚炎患児対象）、A00315（反復性咳嗽患児対象）、A00385（アレルギー性鼻炎患児対象）、A00423、A00426（以上、アレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患児対象）、PSM1216（アレルギー性鼻炎又は喘息患児対象）試験。

<sup>3</sup> 増減法による探索において、剤型（液剤又は錠剤）が吸収速度（KA）に対する共変量として選択されたが、剤型はモンテカルロシミュレーションにより臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられたことから、最終モデルから削除された。

度を推定したところ、 $C_{\max}$  はいずれの体重においても約 200 ng/mL を中心として同程度の範囲に分布すると予測された。 $C_{\min}$  は、成人（体重 55～80 kg）及び 6 ヶ月以上 1 年未満の患児（体重 5～10 kg）では約 20 ng/mL を中心に同程度の範囲に分布すると予測され、1 歳以上 7 歳未満（体重 10～25 kg）及び 7 歳以上 15 歳未満の患児（体重 25～55 kg）では約 50 ng/mL を中心として同程度の範囲に分布すると予測された。

## <審査の概略>

### (1) 2 歳以上 7 歳未満の小児における用法・用量の設定根拠について

機構は、以下のように考える。

レボセチリジン錠 5 mg の申請時には、セチリジンのヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗作用に基づく臨床効果の大部分はレボセチリジンに依存していることが示されたこと、及び日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験においてレボセチリジン錠 5 mg とセチリジン錠 10 mg 間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たしていたことに基づき、セチリジン錠 10 mg の国内臨床試験成績をレボセチリジン錠 5 mg に外挿することにより、レボセチリジン錠 5 mg はセチリジン錠 10 mg の半量の用量にて承認されている（ザイザル錠審査報告書参照）。本申請に際し実施された日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（LOC116459 試験）においても、本剤 5 mg とセチリジンドライシロップ 10 mg 製剤間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たしていたことから、2 歳以上 7 歳未満の患児における用法・用量をセチリジンの半量とすることについて、薬物動態の観点から許容可能と判断した（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (1) 2 歳以上 7 歳未満の小児における有効性及び安全性について」の項参照）。

### (2) 2 歳未満の小児における用法・用量の設定根拠について

申請者は、2 歳未満の小児における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本邦におけるセチリジンのドライシロップ製剤（ジルテックドライシロップ 1.25%）の用法・用量は、成人に対して 1 回 10 mg を 1 日 1 回、7 歳以上 15 歳未満の小児に対して 1 回 5 mg を 1 日 2 回、2 歳以上 7 歳未満の小児に対して 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回投与であり、2 歳未満の小児に対する用法・用量は承認されていない。そのため、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に対する用量追加に当たっては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号別添）を参考とし、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹等の疾患の経過が成人及び小児で類似していることから、成人及び 7 歳以上の患児にそれぞれの承認用法・用量で本薬を投与したときと同程度の血漿中レボセチリジン濃度を示す用法・用量を設定することにより、成人及び 7 歳以上の患児における有効性成績を 6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に外挿できると考えた。また、日本人と外国人でレボセチリジンの薬物動態の類似性が示されていることから（ザイザル錠申請時資料）、日本人年少患児における臨床用量は海外の母集団薬物動態解析の結果から類推することが可能であると考え、本剤の 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児における用法・用量について、薬物動態学的観点より以下のように設定した。

外国人成人及び患児を対象とした母集団薬物動態解析（A00422 解析<sup>4</sup>）に基づき、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児に対して、本剤 1.25 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの  $C_{\max}$  及び  $C_{\min}$  をシミュレ

<sup>4</sup> A00221、A00297、A00309、A00315、A00318、A00384、A00385、A00419、PSM1216 試験より得られたデータに基づき実施された母集団薬物動態解析。本解析結果に基づき、6 ヶ月以上 6 歳未満の年齢毎の用法・用量が設定され、アレルギー性鼻炎又は慢性特発性蕁麻疹を有する患児を対象とした臨床試験（A00423 及び A00426 試験）が実施された。

ーションにより算出したところ、図1左及び表2のとおり、本剤1.25 mgを1日1回投与したときの $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の中央値は、成人に承認用法・用量である5 mg 1日1回投与したときの5-95パーセンタイルの範囲内であったが、本剤1.25 mgを1日2回投与したときの $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の中央値は、6ヵ月以上9ヵ月未満の患児の $C_{\max}$ 及び6ヵ月以上1歳未満の患児の $C_{\min}$ で成人の95パーセンタイル値を超えていたことから、6ヵ月以上1歳未満の患児に対しては、本剤1.25 mg 1日1回投与が適切であると考えた。

1歳以上6歳未満の患児に対して、本剤1.25 mgを1日1回、1.25 mgを1日2回又は2.5 mgを1日1回投与したときの $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ についてもA00422解析に基づくシミュレーションにより算出したところ、図1右及び表2のとおり、本剤1.25 mgを1日1回又は1日2回投与したときの $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の中央値はいずれも成人に承認用法・用量である5 mg 1日1回投与したときの5-95パーセンタイルの範囲内であったが、表2より、本剤1.25 mg 1日1回投与では投与後24時間の $C_{\min}$ の5パーセンタイル値が成人に本剤5 mg 1日1回投与したときの5パーセンタイル値を下回ることから、1歳以上2歳未満の患児に対しては、本剤1.25 mg 1日2回投与が適切であると考えた。

以上を踏まえて、国内臨床試験（LOC116455試験）では、6ヵ月以上1歳未満の患児に1.25 mg 1日1回投与、1歳以上2歳未満の患児に1.25 mg 1日2回投与の用法・用量を設定した。

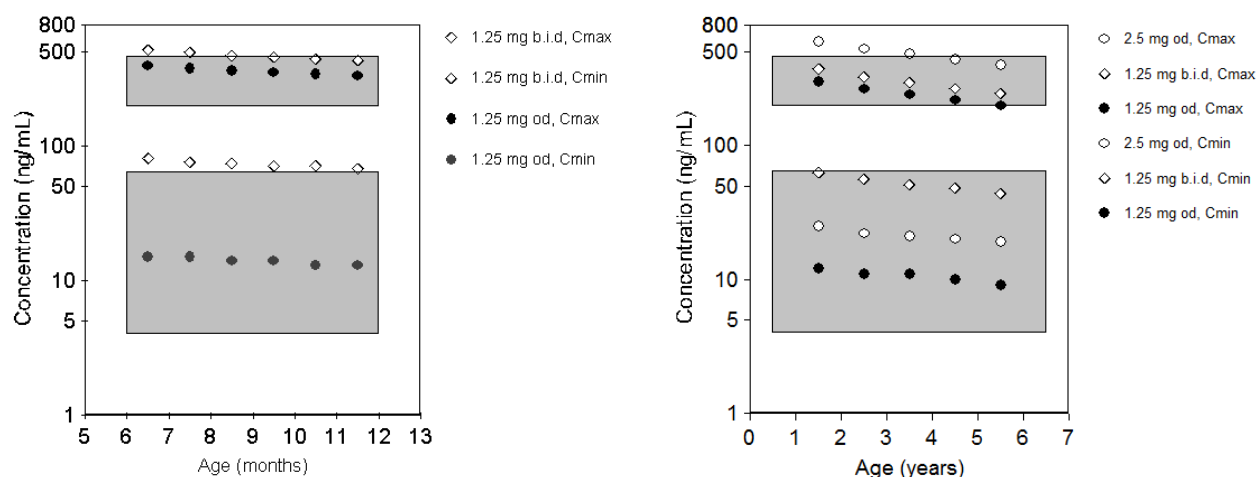


図1 6ヵ月以上1歳未満（左）、1歳以上6歳未満（右）の外国人小児の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の推定値（中央値）（A00422解析）  
成人の $C_{\max}$ の5-95パーセンタイル（網掛け部分、上）、成人の $C_{\min}$ の5-95パーセンタイル（網掛け部分、下）

表2 6ヵ月以上6歳未満の外国人小児に本剤1.25 mgを1日1回又は1日2回投与  
又は成人に本剤5 mgを1日1回投与したときの血漿中レボセチリジン濃度の推定値

年齢	$C_{\max}$ の推定値 (ng/mL)		$C_{\min}$ の推定値 (ng/mL)	
	中央値		中央値	
	1日1回投与	1日2回投与	1日1回投与	1日2回投与
6ヵ月以上7ヵ月未満	394 (261, 584)	516 (347, 758)	15 (2, 59)	81 (20, 219)
7ヵ月以上8ヵ月未満	375 (254, 568)	497 (334, 735)	15 (2, 57)	76 (19, 205)
8ヵ月以上9ヵ月未満	364 (246, 547)	472 (317, 689)	14 (2, 59)	74 (18, 199)
9ヵ月以上10ヵ月未満	351 (236, 529)	456 (311, 677)	14 (2, 57)	71 (18, 191)
10ヵ月以上11ヵ月未満	341 (227, 511)	443 (299, 659)	13 (2, 54)	71 (18, 186)
11ヵ月以上12ヵ月未満	332 (224, 498)	433 (295, 646)	13 (2, 52)	68 (18, 180)
1歳以上2歳未満	299 (201, 449)	375 (250, 562)	12 (2, 48)	63 (16, 165)
2歳以上3歳未満	264 (178, 396)	324 (214, 486)	11 (2, 44)	56 (15, 146)
3歳以上4歳未満	240 (160, 363)	294 (197, 444)	11 (2, 39)	51 (13, 136)
4歳以上5歳未満	218 (145, 328)	267 (177, 405)	10 (2, 36)	48 (13, 124)
5歳以上6歳未満	199 (130, 302)	245 (160, 371)	9 (2, 34)	44 (12, 115)
成人	302 (199, 462)	-	20 (4, 64)	-

括弧内の数値は5及び95パーセンタイル値



海外の母集団薬物動態モデル（A00422a 解析、資料の概略の項参照）を用いて、6 ヶ月以上 1 歳未満の各月齢の平均体重の日本人患児に本剤 1.25 mg を 1 日 1 回投与、1 歳以上 2 歳未満の日本人患児に本剤 1.25 mg を 1 日 2 回投与したときの  $C_{\max}$  及び  $C_{\min}$  の推定値を算出したところ、表 3 のとおり、日本人患児に当該用量を投与したときの  $C_{\max}$  及び  $C_{\min}$  の推定値は、成人に本剤 5 mg を 1 日 1 回投与したとき又は 7 歳以上の患児に本剤 2.5 mg を 1 日 2 回投与したときの推定値と類似していた。

表 3 日本人患児及び成人に本剤を投与したときの血漿中レボセチリジン濃度の推定値

用法・用量	年齢	平均体重 <sup>a)</sup> (kg)	$C_{\max}$ (ng/mL) <sup>b)</sup>	$C_{\min}$ (ng/mL) <sup>b)</sup>
			中央値	中央値
1.25 mg 1 日 1 回	6 ヶ月	7.7	243 (114, 415)	12 (0.9, 72)
	7 ヶ月	8.0	233 (115, 412)	15 (0.8, 64)
	8 ヶ月	8.2	238 (112, 407)	13 (0.7, 66)
	9 ヶ月	8.4	225 (115, 383)	16 (1.5, 60)
	10 ヶ月	8.6	232 (102, 394)	15 (0.5, 75)
	11 ヶ月	8.8	227 (110, 375)	14 (1.2, 79)
1.25 mg 1 日 2 回	12 ヶ月	9.0	273 (125, 466)	73 (17, 217)
	13 ヶ月	9.1	264 (130, 484)	70 (15, 233)
	14 ヶ月	9.3	257 (121, 432)	71 (16, 198)
	15 ヶ月	9.5	253 (114, 456)	74 (18, 237)
	16 ヶ月	9.7	257 (116, 458)	74 (17, 211)
	17 ヶ月	9.9	259 (125, 462)	76 (15, 206)
	18 ヶ月	10.0	241 (125, 447)	71 (19, 207)
	19 ヶ月	10.2	241 (113, 464)	80 (18, 228)
	20 ヶ月	10.4	249 (117, 418)	66 (19, 219)
	21 ヶ月	10.6	236 (112, 463)	68 (16, 193)
	22 ヶ月	10.8	230 (107, 424)	63 (11, 207)
	23 ヶ月	11.0	227 (103, 433)	68 (14, 183)
	2 歳	12.2	227 (98, 425)	62 (13, 190)
	3 歳	14.2	181 (83, 349)	56 (12, 150)
	4 歳	16.1	166 (82, 290)	51 (11, 152)
	5 歳	17.9	157 (79, 277)	47 (11, 141)
	6 歳	20.5	149 (71, 263)	40 (10, 132)
2.5 mg 1 日 2 回	7 歳	23.6	268 (124, 477)	83 (23, 214)
	8 歳	26.9	241 (112, 411)	73 (20, 207)
	9 歳	30.8	220 (106, 425)	74 (21, 193)
	10 歳	33.0	208 (101, 406)	61 (17, 188)
	11 歳	36.5	205 (96, 391)	63 (17, 183)
	12 歳	42.7	174 (83, 287)	56 (13, 153)
	13 歳	46.6	155 (73, 284)	49 (13, 154)
	14 歳	50.5	158 (66, 275)	50 (15, 129)
5 mg 1 日 1 回	20 歳	58.4	229 (112, 363)	22 (3, 88)
5 mg 1 日 1 回	成人	-	203±42 <sup>c)</sup> (実測値)	18±5 <sup>d)</sup> (実測値)

a) 厚生労働省、平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書、2011、厚生労働省、平成 22 年国民健康・栄養調査報告、2011

b) 各月齢に対応する平均体重に対する 300 例のシミュレーション結果 括弧内の数値は 5 及び 95 パーセンタイル値

c) LOC116459 試験から得られた  $C_{\max}$  の平均値±標準偏差

d) LOC116459 試験から得られた投与後 24 時間の血漿中濃度の平均値±標準偏差

また、国内臨床試験（LOC116455 試験）より得られた血漿中レボセチリジン濃度の実測値（中央値[最小値, 最大値]）は、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児では、 $C_{\max}$  相当値は 206.8[41.9, 327.0] ng/mL、 $C_{\min}$  相当値は 17.7[3.5, 104.5] ng/mL、1 歳以上 2 歳未満の患児では、 $C_{\max}$  相当値は 213.4[17.8, 323.4] ng/mL、 $C_{\min}$  相当値は 48.3[2.91, 126.2] ng/mL であり、A00422a 解析のシミュレーションから推定された血漿中レボセチリジン濃度とおおむね一致していたことから、本邦における本剤の臨床推奨用法・用量とし

て、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児には本剤 1.25 mg 1 日 1 回投与、1 歳以上 2 歳未満の患児には本剤 1 回 1.25 mg 1 日 2 回投与が妥当と考えた。

機構は、日本人患児の薬物動態データ、海外の母集団薬物動態解析に基づくシミュレーション結果を踏まえると、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児に本剤 1 回 1.25 mg を 1 日 1 回投与した場合及び 1 歳以上 2 歳未満の患児に本剤 1 回 1.25 mg を 1 日 2 回投与した場合に、成人又は 7 歳以上の患児に承認用量を投与した場合と同程度の暴露量が得られるとの推定に大きな問題はなく、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児及び 1 歳以上 2 歳未満の患児に対する本剤の臨床推奨用法・用量を、それぞれ 1 回 1.25 mg 1 日 1 回投与及び 1 回 1.25 mg 1 日 2 回投与とすることは薬物動態の観点からは許容可能と考えるが、用法・用量の妥当性については臨床試験成績も踏まえて判断したいと考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

## （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＞

「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞」の項に記載したとおり、2 歳以上 7 歳未満の小児の用法・用量に係る申請データパッケージについては、レボセチリジン錠 5 mg の申請時と同様に、日本人を対象とした臨床薬理試験において本剤 5 mg とセチリジンドライシロップ 10 mg 間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たすこと（「(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、セチリジンドライシロップの国内臨床試験成績を本剤に外挿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ドライシロップの国内臨床試験の成績（セチリジンドライシロップの本邦申請時データ）等が提出された。また、2 歳未満の小児については、有効性及び安全性の評価資料として、6 ヶ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎及び皮膚疾患に伴うそう痒患児を対象とした臨床試験（LOC116455 試験＜5.3.5.2＞）の成績が提出された。

なお、セチリジンドライシロップ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、本報告書では本剤の 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児における国内臨床試験成績について記載した。

### 1) アレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児を対象とした臨床試験（5.3.5.2: LOC116455 試験＜2012 年 4～8 月＞）

6 ヶ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎又は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、本剤の安全性、薬物動態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、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児には本剤 1.25 mg を 1 日 1 回（朝）、1 歳以上 2 歳未満の患児には本剤 1.25 mg を 1 日 2 回（朝、夜就寝前）経口投与することと設定され、投与期間は 2 週間と設定された。（薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）患者における検討 1）日本人患児における臨床試験」の項参照）

本試験に登録され治験薬を投与された 60 例（6 ヶ月以上 1 歳未満：30 例＜アレルギー性鼻炎患児 10 例、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児 20 例＞、1 歳以上 2 歳未満：30 例＜アレルギー性鼻炎患児 10 例、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児 20 例＞）全例が安全性解析対象集団及び FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有害事象<sup>5</sup>は 53% (32/60 例) に認められ、年齢別の発現頻度は、6 ヶ月以上 1 歳未満 50% (15/30 例)、1 歳以上 2 歳未満 57% (17/30 例) であり、認められた事象は表 4 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	6 ヶ月以上 1 歳未満 (30 例)	1 歳以上 2 歳未満 (30 例)
咽頭紅斑	3 (10)	0
下痢	2 (7)	2 (7)
湿疹	2 (7)	1 (3)
胃腸炎	1 (3)	2 (7)
咽頭炎	1 (3)	1 (3)
嘔吐	1 (3)	1 (3)
上気道の炎症	1 (3)	1 (3)
皮膚乾燥	1 (3)	1 (3)
眼脂	1 (3)	1 (3)
カンジダ症	1 (3)	0
突発性発疹	1 (3)	0
手足口病	1 (3)	0
咳嗽	1 (3)	0
湿性咳嗽	1 (3)	0
検査結果偽陽性	1 (3)	0
鼻咽頭炎	0	7 (23)
気管支炎	0	1 (3)
発熱	0	1 (3)
咬刺傷	0	1 (3)

例数 (%)

有効性の評価項目である、医師により評価された全般改善度<sup>6</sup>で著明改善又は中等度改善であった被験者の割合は、投与 1 週後では、アレルギー性鼻炎患児で 55% (11/20 例)、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児で 53% (21/40 例)、投与 2 週後では、アレルギー性鼻炎患児で 75% (15/20 例)、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患児で 73% (29/40 例) であった。

## <審査の概略>

### (1) 2 歳以上 7 歳未満の小児における有効性及び安全性について

機構は、本申請に際し実施された日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (LOC116459 試験) に於いて、本剤 5 mg とセチリジンドライシロップ 10 mg 製剤間でレボセチリジンの薬物動態が生物学的同等性の基準を満たしていたこと (「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照) から、2 歳以上 7 歳未満の患児については、セチリジンの国内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期待できると判断した。また、安全性についても、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き、2 歳以上 7 歳未満の日本人患児における本剤の安全性は担保可能と判断した。

### (2) 2 歳未満の小児における有効性及び安全性について

6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に関しては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号別添) を参考に、6 ヶ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎又

<sup>5</sup> 被験者にいつもと異なる症状が現れた場合、代諾者は「症状」、「症状が始まった日」、「症状が消失した日」をすべて記録することとされた。

<sup>6</sup> 治験責任 (分担) 医師が、投与 1 週後、投与 2 週後/中止時の各来院日に、投与開始時と比較した鼻炎症状又はそう痒の改善度を総合的に判断して、1: 著明改善、2: 中等度改善、3: 軽度改善、4: 不変、5: 悪化の 5 段階で判定することとされた。

はそう痒を有する患児を対象とした国内臨床試験（LOC116455 試験）が実施された。本試験における用法・用量については、成人及び7歳以上の患児におけるセチリジンの有効性成績を6ヵ月以上2歳未満の患児に外挿できるよう、成人又は7歳以上の患児にそれぞれの承認用法・用量で本薬を投与したときと同程度の血漿中レボセチリジン濃度が得られる用法・用量として、6ヵ月以上1歳未満の患児には1回1.25 mg 1日1回投与、1歳以上2歳未満の患児には1回1.25 mg 1日2回投与が設定された（「2. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。その上で、LOC116455 試験において、当該用法・用量における6ヵ月以上2歳未満の患児での安全性が検討され、また、成人及び2歳以上の患児のセチリジンの有効性成績の年少患児（6ヵ月以上2歳未満）への外挿の妥当性を確認するため、有効性についても補足的な検討が行われた。

## 1) 安全性について

申請者は、6ヵ月以上2歳未満の患児における本剤の安全性について、本剤の国内臨床試験（LOC116455 試験）と2歳以上15歳未満の患児を対象としたセチリジンドライシロップ剤の国内臨床試験（A424、A381、A388、A387 及び A389 試験）の併合データ（以下、国内セチリジン併合データ）との比較に基づき、以下のように説明している。

6ヵ月以上2歳未満の患児への本剤投与時、並びに2歳以上7歳未満及び7歳以上15歳未満の患児へのセチリジンドライシロップ製剤投与時に認められた主な有害事象は表5のとおりであった。LOC116455 試験では国内セチリジン併合データに比べ症例数が少なく、有害事象の発現頻度を厳密に比較することは困難であるが、本剤投与時の安全性プロファイルについて、既承認のセチリジンドライシロップ製剤投与時の他の年齢層における安全性プロファイルと異なる傾向は認められないと考える。

表 5 いずれかの群で 1%以上認められた有害事象（国内臨床試験）

	本剤 <sup>a)</sup>	セチリジン <sup>b)</sup>	
	6 ヶ月以上 2 歳未満 (60 例)	2 歳以上 7 歳未満 (155 例)	7 歳以上 15 歳未満 (447 例)
全有害事象	32 (53)	60 (38.7)	127 (28.4)
鼻咽頭炎	7 (12)	22 (14.2)	31 (6.9)
胃腸炎	3 (5)	2 (1.3)	2 (<1)
咽頭炎	2 (3)	1 (<1)	7 (1.6)
気管支炎	1 (2)	2 (1.3)	3 (<1)
カンジダ症	1 (2)	0	0
突発性発疹	1 (2)	0	0
手足口病	1 (2)	0	0
下痢	4 (7)	3 (1.9)	0
嘔吐	2 (3)	1 (<1)	2 (<1)
咽頭紅斑	3 (5)	0	0
上気道の炎症	2 (3)	3 (1.9)	11 (2.5)
咳嗽	1 (2)	1 (<1)	2 (<1)
湿性咳嗽	1 (2)	1 (<1)	0
湿疹	3 (5)	0	0
皮膚乾燥	2 (3)	0	1 (<1)
眼脂	2 (3)	0	0
膿痂疹	0	4 (2.6)	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	10 (2.2)
喘息	0	4 (2.6)	5 (1.1)
鼻出血	0	2 (1.3)	10 (2.2)
発熱	1 (2)	0	2 (<1)
咬刺傷	1 (2)	0	0
検査結果擬陽性	1 (2)	0	0
アデノウイルス感染	0	2 (1.3)	0
尿中血陽性	0	2 (1.3)	2 (<1)
蕁麻疹	0	2 (1.3)	1 (<1)
頭痛	0	0	7 (1.6)
傾眠	0	1 (<1)	5 (1.1)

例数 (%)

a) 国内 LOC116455 試験。6 ヶ月以上 1 歳未満の患児にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 1 回投与、1 歳以上 2 歳未満の患児にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 2 回投与

b) 国内 A424、A381、A388、A387 及び A389 試験の併合データ。2 歳以上 7 歳未満の患児にはセチリジン 2.5 mg を 1 日 2 回投与、7 歳以上 15 歳未満の患児にはセチリジン 5 mg を 1 日 2 回投与

機構は、レボセチリジンの海外臨床試験の安全性成績を年齢別に比較し、年齢により異なる傾向が認められないか説明するとともに、国内 LOC116455 試験と海外の年少患児の安全性成績を比較し、異なる傾向が認められないか説明するよう求めた。

申請者は、6 ヶ月以上 6 歳未満の患児を対象とした海外臨床試験（A00385、A00423 及び A00426 試験）、6 歳以上 12 歳未満の患児を対象とした海外臨床試験（A00303 及び A00304 試験）並びに 12 歳以上の患児及び成人を対象とした海外臨床試験（A217、A219、A222、A00265、A00266、A268、A00269、A00270 及び A00333 試験）を併合した安全性成績（以下、海外レボセチリジン併合データ）に基づき、以下のように説明した。

国内 LOC116455 試験及び海外レボセチリジン併合データにおける有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。

表6 いずれかの群で3%以上認められた有害事象（国内外臨床試験）

	本剤 国内臨床試験 <sup>a)</sup>		レボセチリジン海外臨床試験 <sup>b)</sup>				
	6 ヶ月以上 1 歳未満 (30 例)	1 歳以上 2 歳未満 (30 例)	6 ヶ月以上 1 歳未満 (45 例)	1 歳以上 2 歳未満 (16 例)	2 歳以上 7 歳未満 (144 例)	7 歳以上 15 歳未満 (338 例)	15 歳以上 (2030 例)
全有害事象	15 (50)	17 (57)	29 (64)	11 (69)	54 (38)	158 (47)	862 (42)
発熱	0	1 (3)	7 (16)	2 (13)	5 (3)	10 (3)	16 (<1)
下痢	2 (7)	2 (7)	6 (13)	2 (13)	4 (3)	3 (<1)	16 (<1)
便秘	0	0	3 (7)	1 (6)	0	0	7 (<1)
生歯	0	0	3 (7)	1 (6)	0	0	0
上気道感染	0	0	2 (4)	1 (6)	3 (2)	17 (5)	17 (<1)
喘息	0	0	1 (2)	1 (6)	2 (1)	6 (2)	13 (<1)
鼻出血	0	0	0	1 (6)	5 (3)	4 (1)	23 (1)
麦粒腫	0	0	0	1 (6)	0	1 (<1)	2 (<1)
蕁麻疹	0	0	0	1 (6)	0	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (6)	0	3 (<1)	1 (<1)
裂傷	0	0	0	1 (6)	0	1 (<1)	0
頭部損傷	0	0	0	1 (6)	0	0	1 (<1)
頻脈	0	0	0	1 (6)	0	0	1 (<1)
おむつ皮膚炎	0	0	1 (2)	1 (6)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (6)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (2)	0	8 (6)	9 (3)	25 (1)
気管支炎	0	1 (3)	0	0	4 (3)	8 (2)	17 (<1)
鼻咽頭炎	0	7 (23)	0	0	3 (2)	5 (1)	85 (4)
中耳炎	0	0	2 (4)	0	3 (2)	3 (<1)	3 (<1)
嘔吐	1 (3)	1 (3)	2 (4)	1 (6)	4 (3)	1 (<1)	9 (<1)
疲労	0	0	0	0	3 (2)	4 (1)	65 (3)
頭痛	0	0	0	0	2 (1)	36 (11)	241 (12)
咽頭炎	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (1)	10 (3)	24 (1)
傾眠	0	0	2 (4)	0	1 (<1)	9 (3)	136 (7)
鼻漏	0	0	2 (4)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

例数 (%)

a) 国内 LOC116455 試験

b) 海外 A217、A219、A222、A00265、A00266、A268、A00269、A00270、A00333、A00303、A00304、A00385、A00423 及び A00426 試験の併合データ

海外レボセチリジン併合データにおいて年少患児に認められた主な有害事象は、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児で発熱（7/45 例、16%）、下痢（6/45 例、13%）等、1 歳以上 2 歳未満の患児で発熱（2/16 例、13%）、下痢（2/16 例、13%）等、2 歳以上 7 歳未満の患児で咳嗽（8/144 例、6%）、発熱（5/144 例、3%）、鼻出血（5/144 例、3%）等で、発熱、下痢等の発現頻度が年少患児で高い傾向が認められたが、いずれも小児又は乳児で一般的にみられる事象であり、他の年齢層においても発現が認められた事象が大部分であったことから、年齢により異なる傾向は認められないと考える。また、国内 LOC116455 試験における安全性プロファイルは、海外レボセチリジン併合データにおける年少患児の安全性プロファイルと同様であり、国内外で異なる傾向も認められないと考える。

機構は、年少患児では一般に、抗ヒスタミン薬の投与により中枢神経系への影響（抑制及び刺激性）が知られていることから、国内外臨床試験及び海外製造販売後データに基づき、鎮静及び易興奮性を示唆する有害事象、並びに痙攣性活動を示唆する有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣等）の発現状況について説明するとともに、年少患児において特に注意喚起する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

鎮静及び易興奮性を示唆する有害事象<sup>7)</sup>について、国内 LOC116455 試験では発現が認められず、患児対象の海外臨床試験における発現状況は表 7 のとおりであった。いずれの事象も転帰は回復であり、大部分は軽度であった。重篤な有害事象、中止に至った事象は認められなかった。また、本剤群で報告された 17 例のうち 6 例（傾眠 3 例、睡眠障害 2 例、易刺激性 1 例）は治験薬との関連が否定されなかった。

痙攣性活動を示唆する有害事象について、国内 LOC116455 試験では発現が認められず、患児対象の海外臨床試験における発現状況は表 7 のとおりであった。痙攣の発現が認められた海外 A00309 試験において、痙攣及び熱性痙攣の発現率は、本剤群（6/255 例、2.4%）でプラセボ群（1/255 例、0.4%）と比較して高く、本剤群で報告された 6 例のうち 5 例（痙攣 1 例、熱性痙攣 4 例）が重篤な有害事象として報告されたが、いずれの事象も発熱や他のリスクファクターに関連した急性疾患の発症（扁桃炎、腎盂腎炎、食中毒、胃腸炎、中耳炎）に関連した事象であり、転帰は回復であった。中止に至った事象はなく、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

表 7 鎮静及び易興奮性、並びに痙攣の有害事象（海外臨床試験<sup>a)</sup>）

事象名 <sup>b)</sup>	A00423/A00426 試験併合 (6 ヶ月以上 6 歳未満)		A00385 試験 (6 ヶ月以上 7 歳未満)	A00309 試験 (1 歳以上 2 歳以下)	
	本剤 <sup>c)</sup> (159 例)	プラセボ (83 例)	本剤 <sup>c)</sup> (30 例)	本剤 <sup>d)</sup> (255 例)	プラセボ (255 例)
鎮静	4 (2.5)	4 (4.8)	1 (3.3)	0	1 (0.4)
傾眠	3 (1.9)	3 (3.6)	0	0	1 (0.4)
疲労	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (3.3)	0	0
易興奮性	5 (3.1)	8 (9.6)	1 (3.3)	7 (2.7)	12 (4.7)
睡眠障害	2 (1.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.6)	3 (3.6)	0	0	4 (1.6)
不眠症	1 (0.6)	0	1 (3.3)	3 (1.2)	2 (0.8)
神経過敏	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0
精神運動亢進	0	3 (3.6)	0	0	0
中期不眠症	0	1 (1.2)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.2)	0	0	0
激越	0	0	0	1 (0.4)	0
攻撃性	0	0	0	0	1 (0.4)
不安	0	0	0	0	1 (0.4)
悪夢	0	0	0	0	1 (0.4)
異常行動	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.2)
痙攣	0	0	0	6 (2.4)	1 (0.4)
痙攣	0	0	0	1 (0.4)	0
熱性痙攣	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)

例数 (%)

a) 海外臨床試験（A00384 及び A00315 試験）では当該事象の発現は認められなかったことから、集計対象から除外

b) A00423/A00426 試験：MedDRA version 9.0、A00385 試験：MedDRA version 7.1、A00309 試験：MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 15.0 で和訳

c) 6 ヶ月以上 1 歳未満の患児にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 1 回投与、1 歳以上 6 歳未満の患児にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 2 回投与

d) レボセチリジン 0.125 mg/kg を 1 日 2 回投与

また、海外製造販売後データ（2013 年 5 月 31 日カットオフ時点）において、鎮静及び易興奮性を示唆する有害事象として報告された主な事象は、傾眠（6 ヶ月以上 1 歳未満 0 件、1 歳以上 2 歳未満 3 件、2 歳以上 6 歳未満 7 件、6 歳以上 12 歳未満 6 件、12 歳以上 163 件）、頭痛（6 ヶ月以上 1 歳未満 及び 1 歳以上 2 歳未満 0 件、2 歳以上 6 歳未満 3 件、6 歳以上 12 歳未満 11 件、12 歳以上 60 件）等で

<sup>7)</sup> 器官別大分類の「神経系障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「精神障害」のうち、基本語（又は下層語等）の傾眠、疲労、無力症、激越、攻撃性、不安、落ち着きのなさ、神経過敏、易刺激性、不眠症、情動不安定、不眠及び運動亢進と定義された。さらに、A00309、A00384 及び A00315 試験では、医師記載用語の不安定な行動（unsettled behavior）及び強情（obstinate）も含まれた。

あった。また、精神運動亢進が2歳以上6歳未満で4件、6歳以上12歳未満で1件、12歳以上で3件報告された。痙攣性活動を示唆する有害事象は、2歳以上6歳未満で1件、6歳以上12歳未満で3件、12歳以上で22件報告された。いずれの事象も年少患児において発現リスクが増大する傾向は認められなかったことから、鎮静及び易興奮性を示唆する有害事象並びに痙攣については、添付文書においてレボセチリジン錠5mgと同様の注意喚起を行う予定である。

機構は、年少患児における本剤の安全性について、国内のセチリジンドライシロップ製剤並びに海外のレボセチリジン製剤の安全性プロファイルと大きな違いはないと考えられ、年長患児及び成人を上回る特段の懸念は示唆されていないと考えるが、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、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、1歳以上2歳未満を対象とした海外A00309試験において、痙攣及び熱性痙攣の発現率は、本剤群（6/255例、2.4%）でプラセボ群（1/255例、0.4%）と比較して高い傾向が認められていること、年少小児では熱性痙攣等を発現しやすいこと（新島新一、臨床免疫・アレルギー科 49: 672-677, 2008）、本邦において2歳未満の小児に対する適応を有する類薬は限られており、当該年齢層における痙攣等の発現と抗ヒスタミン薬投与との関連に係るデータは限られていることから、製造販売後調査において、特に6ヵ月以上2歳未満の患児における痙攣等の神経系有害事象の発現状況について、既往歴、合併症、併用薬等の背景因子も含めて情報を収集し、本剤との関連等をさらに検討する必要があると考える。

## 2) 有効性について

申請者は、本剤の年少患児における有効性について、以下のように説明している。

アレルギー性鼻炎の症状について、6ヵ月以上2歳未満の患児を対象とした本剤の国内臨床試験（LOC116455試験）と2歳以上15歳未満の患児を対象としたセチリジンドライシロップ剤の国内臨床試験（A424、A381、A388、A387及びA389試験）を比較したところ、投与2週後のアレルギー性鼻炎の全般改善度において「中等度改善」以上と判定された被験者の割合は、LOC116455試験では75%（15/20例）、国内セチリジン臨床試験（A424、A381、A388試験、以下同順）ではそれぞれ35.2%（43/122例）、48.1%（100/209例）、33.3%（12/36例）であった。また、投与2週後のアレルギー性鼻炎の被験者又は代諾者の印象において「よくなった」以上と判定された被験者の割合は、LOC116455試験では65%（13/20例）、国内セチリジン臨床試験ではそれぞれ24.6%（30/122例）、42.3%（88/209例）、25.0%（9/36例）であった。

皮膚疾患の症状についても同様に比較したところ、投与2週後の被験者又は代諾者の印象において「よくなった」以上と判定された被験者の割合は、LOC116455試験で55%（22/40例）、国内セチリジン臨床試験（A387試験、A389試験、以下同順）ではそれぞれ47.8%（64/136例）、31.5%（23/73例）であった。また、投与2週後のそう痒の重症度<sup>8</sup>について、投与開始時（ベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は、LOC116455試験では $-1.0 \pm 1.01$ 、国内セチリジン臨床試験では $-0.50 \pm 0.70$ 、 $-0.62 \pm 0.74$ であった。

アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患に伴うそう痒の有効性評価項目において、国内セチリジン臨床試験よりも本剤の国内LOC116455試験でより改善する傾向が認められ、この要因として、LOC116455試験が非盲検非対照の少数例での試験であること、LOC116455試験の対象年齢が6ヵ月以上2歳未満で

<sup>8</sup> 治験責任（分担）医師が、投与開始時、投与1週後、投与2週後/中止時の各来院日におけるそう痒の重症度を、1：なし、2：軽微、3：軽度、4：中等度、5：高度の5段階で判定することとされた。



あり被験者の主訴が得られず、来院時点での医療機関における評価又は代諾者が被験者を観察した時点での評価であること等が考えられたが、本剤の LOC116455 試験及び国内セチリジン臨床試験のいずれにおいても改善が認められていることから、本剤を 6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に投与した場合にも、既承認のセチリジンドライシロップ剤を 2 歳以上 15 歳未満の患児に投与した場合と同程度の有効性が得られると考える。

機構は、以上の説明を了承し、6 ヶ月以上 1 歳未満の患児に対するレボセチリジン 1.25 mg 1 日 1 回投与、並びに 1 歳以上 2 歳未満の患児に対するレボセチリジン 1.25 mg 1 日 2 回投与において、本剤の有効性は期待できるものと判断した。

### **(3) 用法・用量について**

機構は、以上の薬物動態学的検討並びに安全性及び有効性の検討を踏まえ、本邦における本剤の用法・用量を 6 ヶ月以上 1 歳未満の患児にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 1 回投与、1 歳以上 2 歳未満の患児にはレボセチリジンとして 1 回 1.25 mg を 1 日 2 回投与とすること、また、2 歳以上の患児に対しては、セチリジンドライシロップ剤の半量とすることについて、いずれも特段の問題はないと判断した。

### **(4) 製造販売後調査について**

申請者は、製造販売後において、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、臨床試験における本剤の投与経験は限られていること及び「1) 安全性について」の項における議論も踏まえ、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、及び有効性をさらに確認する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に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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 6 ヶ月以上 7 歳未満の患児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は期待でき、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。本申請は、年少患児に対し抗アレルギー薬の選択肢

を提供するものであり、臨床的意義があると考え。本剤を年少患児に投与した際の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないものと考え、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、有効性を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、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 25 年 11 月 5 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕            ザイザルシロップ 0.05%  
〔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 25 年 3 月 21 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。なお、臨床試験における本剤の投与経験は限られていること、また、専門委員からも、年少患児における本剤投与時の痙攣等の神経系有害事象の発現状況についてデータを集積し検討する必要があるとの指摘がなされたことを踏まえ、製造販売後調査については、以下のような対応を行った。

#### （1）製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査において、神経系有害事象に関する適切な重点調査項目を設定した上で、6 ヶ月以上 7 歳未満の患児の使用実態下での安全性等について検討するよう指示した。

申請者は、表 8 のとおり、6 ヶ月以上 7 歳未満の患児 1000 例を対象に、観察期間を 12 週間とする特定使用成績調査を実施し、神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）を重点調査項目として、使用実態下での安全性等を検討することを説明した。

表 8 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	6 ヶ月以上 7 歳未満の小児
観察期間	12 週間
予定症例数	1000 例
重点調査項目	神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）
主な調査項目	患者背景 前治療薬剤 本剤の投与状況 併用薬剤 症状の程度 有効性総合評価 有害事象

機構は、本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る必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤の6ヵ月以上7歳未満の小児用量を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は、ザイザル錠の残余期間（平成30年10月26日まで）、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1回10 mL（レボセチリジン塩酸塩として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20 mL（レボセチリジン塩酸塩として10 mg）とする。

##### 〔小児〕

通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg）を1日1回経口投与する。

通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5 mL（レボ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経口投与する。