

再審査報告書

平成 28 年 4 月 28 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ジルテック錠5 ②ジルテック錠10 ③ジルテックドライシロップ 1.25%
有 効 成 分 名	セチリジン塩酸塩
申 請 者	ユーシービージャパン株式会社
承認の効能・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）に伴うそう痒
承認の用法・用量	①〔成人〕通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 〔小児〕通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 ②〔成人〕通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 ③〔成人〕通常、成人には1回0.8g（セチリジン塩酸塩として10mg）を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1.6g（セチリジン塩酸塩として20mg）とする。 〔小児〕通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	①、② 1. 平成10年6月30日：成人アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症の効能・効果で承認 ① 2. 平成21年4月22日：小児アレルギー性皮膚疾患及びアレルギー性鼻炎における効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更承認 ③ 3. 平成17年10月21日：成人アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症の効能・効果で承認 4. 平成21年4月22日：小児アレルギー性皮膚疾患及びアレルギー性鼻炎における効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更承認
再 審 査 期 間	1. 6年間（平成10年6月30日～平成16年6月29日） 2. 4年間（平成21年4月22日～平成25年4月21日） 3. なし 4. 4年間（平成21年4月22日～平成25年4月21日）

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

以下の特定使用成績調査は、本剤の販売業者であるグラクソ・スミスクライン株式会社及び第一三共株式会社により共同で実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。なお、以下の記載では、ジルテック錠5及びジルテックドライシロップ1.25%を「本剤」と略す。

特定使用成績調査（小児に対する調査）					
目的	小児（2歳以上15歳未満）患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する事項等を把握する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成21年10月～ 平成23年9月	観察期間	4週間 ^{a)}
施設数	507施設	収集例数	3,983例 ^{b)}	目標例数	3,000例 ^{c)}

^{a)} 最大12週間

^{b)} アレルギー性鼻炎2,093例、蕁麻疹を含む皮膚疾患1,890例

^{c)} アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を含む皮膚疾患各1,500例

2. 特定使用成績調査の概要（小児に対する調査）

アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を含む皮膚疾患（以下、「皮膚疾患」）を有する小児患者（2歳以上15歳未満）を対象として、本剤の使用実態下における「使用上の注意」から予測できない未知（以下、「未知」）の副作用及び副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を与えたと考えられる要因等を把握することを目的として、平成21年10月から平成23年9月まで中央登録方式にて実施され、507施設から3,983例が収集された。収集された3,983例から826例（初回処方以降来院なし813例、登録条件不適合7例、投与状況不明3例等）を除いた3,157例が安全性解析対象とされ、疾患別の内訳はアレルギー性鼻炎54.0%（1,704例）及び皮膚疾患46.0%（1,453例）であった。また、年齢別の内訳は、2～4歳40.5%（1,280例）、5～6歳26.9%（848例）、7～10歳26.2%（827例）及び11～14歳6.4%（202例）であり、年齢の中央値〔範囲〕は5.0〔2,14〕歳であった。

2-1 安全性

本調査の安全性解析対象症例3,157例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は1.3%（42例）であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用と発現率は、「神経系障害」0.8%（24例）、「皮膚および皮下組織障害」0.2%（5例）、並びに「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」各0.1%（各4例）であった。発現した主な基本語別の事象は、傾眠0.7%（22例）及び副鼻腔炎0.1%（3例）であり、いずれも非重篤であった。未知の副作用は、副鼻腔炎3例、上気道の炎症2例、並びに鼻咽頭炎、呼気臭、排便回数増加及び尿失禁各1例であった。

患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率1.3%は承認時までの臨床試験¹⁾の副作用発現率4.2%（25/602例）を上回る傾向は認められなかった。本調査で最も

¹⁾ 通年性アレルギー性鼻炎の小児対象試験2試験（投与期間2週間）及び長期投与試験（同12週間）、アトピー性皮膚炎の小児対象試験（同2週間）、及び各種皮膚疾患の小児対象長期投与試験（同12週間）

多く発現した副作用は傾眠であり、承認時までの臨床試験で最も多く発現した副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.3% (8 例) であり、傾眠の発現率は 1.0% (6 例) であった。本調査において、年齢別の傾眠の発現率は、2～4 歳、5～6 歳、7～10 歳及び 11～14 歳において、それぞれ 0.2% (3/1,280 例)、0.2% (2/848 例)、1.3% (11/827 例) 及び 3.0% (6/202 例) であり、7 歳以上で副作用発現率が高い傾向が認められた。なお、安全性解析対象除外例 (登録条件不適格 7 例等) に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表 1 のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、年齢、1 日投与量及び投与方法において副作用発現率に異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

表 1. 患者背景別の副作用の発現状況

患者背景因子		例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)		
安全性解析対象例		3,157	42	1.3		
性別	男	1,756	24	1.4		
	女	1,401	18	1.3		
年齢 (1)	2～6 歳	2,128	22	1.0		
	7～14 歳	1,029	20	1.9		
年齢 (2)	2～4 歳	1,280	14	1.1		
	5～6 歳	848	8	0.9		
	7～10 歳	827	13	1.6		
	11～14 歳	202	7	3.5		
体重	17.0kg 未満	932	13	1.4		
	17.0kg 以上	1,517	24	1.6		
	不明	708	5	0.7		
入院・外来区分	入院	9	0	0		
	外来	3,147	42	1.3		
	不明	1	0	0		
対象疾患		アレルギー性鼻炎	1,704	20	1.2	
		皮膚疾患	1,453	22	1.5	
使用理由	アレルギー性鼻炎	通年性のみ	942	9	1.0	
		季節性のみ	722	11	1.5	
		通年性+季節性	38	0	0	
		不明	2	0	0	
	皮膚疾患	蕁麻疹のみ	215	4	1.9	
		皮膚疾患に伴うそう痒	湿疹・皮膚炎	1,111	15	1.4
			皮膚そう痒症	53	1	1.9
			湿疹・皮膚炎+皮膚そう痒症	28	0	0
			皮膚そう痒症+その他 ^{a)}	1	0	0
			その他 ^{b)}	30	1	3.3
蕁麻疹+そう痒	15	1	6.7			
投与開始前重症度	アレルギー性鼻炎	軽度	523	8	1.5	
		中等度	1,062	12	1.1	
		重度	119	0	0	
	皮膚疾患	軽度	423	5	1.2	
		中等度	937	17	1.8	
		重度	92	0	0	
		不明	1	0	0	
	罹病期間	アレルギー性鼻炎	1 カ月未満	554	8	1.4
1 カ月以上 3 カ月未満			211	2	0.9	

患者背景因子			例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
罹病期間	アレルギー性鼻炎	3カ月以上6カ月未満	82	0	0
		6カ月以上1年未満	109	1	0.9
		1年以上	596	8	1.3
		不明	152	1	0.7
	皮膚疾患	1カ月未満	486	6	1.2
		1カ月以上3カ月未満	198	1	0.5
		3カ月以上6カ月未満	64	1	1.6
		6カ月以上1年未満	76	1	1.3
		1年以上	587	12	2.0
		不明	42	1	2.4
合併症	なし	2,009	28	1.4	
	あり	1,148	14	1.2	
既往歴	なし	2,891	37	1.3	
	あり	265	5	1.9	
	未記載	1	0	0	
抗アレルギー薬治療歴	なし	2,541	31	1.2	
	あり	557	11	2.0	
	不明	58	0	0	
	未記載	1	0	0	
併用薬	なし	713	9	1.3	
	あり	2,444	33	1.4	
併用療法	なし	3,119	42	1.3	
	あり	38	0	0	
剤型 ^{c)}	ドライシロップのみ	2,704	32	1.2	
	錠剤のみ	443	10	2.3	
	剤型変更あり	9	0	0	
	不明	1	0	0	
1日投与量	2.5mg×2のみ	1,970	20	1.0	
	5.0mg×2のみ	929	14	1.5	
	その他 ^{d)}	257	8	3.1	
	不明	1	0	0	
投与方法	朝食後+就寝前	2,806	32	1.1	
	その他 ^{e)}	350	10	2.9	
	不明	1	0	0	

a) 皮膚そう痒症+丘疹状蕁麻疹

b) アトピー性皮膚炎19例、皮脂欠乏性湿疹2例、痒疹2例等

c) 投与期間中に剤型変更されていない症例が、ドライシロップのみ及び錠剤のみに集計された

d) 投与期間中に1日投与量が変更された症例

e) 投与期間中に投与方法（用法）が変更された症例

年齢層別の副作用発現率は、表1のとおりであり、7歳以上において高い傾向が認められた。年齢層別に発現した事象は、6歳までは、傾眠5例（0.2%）、副鼻腔炎3例（0.1%）、上気道の炎症、下痢及び発疹各2例（各0.1%）、気管支炎、呼気臭、排便回数増加、湿疹、紅斑、蕁麻疹、頻尿、尿失禁及び発熱各1例（0.05%）、7歳以上では、傾眠が7～10歳11例（1.3%）及び11～14歳6例（3.0%）であり、7～14歳における他の事象は頭痛2例（0.2%）、並びに鼻咽頭炎及び肝機能異常各1例（各0.1%）であった。傾眠の副作用発現率は、7～14歳1.7%（17/1,029例）、2～6歳0.2%（5/2,128例）であり、年齢層別で副作用発現率が異なる傾向が認められた要因として、傾眠の発現率の影響が考えられた。ただし、傾眠発現例における用法・用量は添付文書に規定された用法・用量であり、各年齢層における全体集団と傾眠発現例の体重に異なる傾向は認められず、本剤の曝露の増大が傾眠の発現に影

響を与えた可能性は低いと考えられた。また、本剤の成人を対象とした使用成績調査における傾眠の発現率 2.6% (149/5,759 例) を上回る傾向は認められなかった。

1 日投与量別及び投与方法別の副作用発現率は、表 1 のとおり、いずれもその他で高い傾向が認められた。1 日投与量のその他には、本剤 1 回 2.5 mg 又は 5.0 mg を 1 日 2 回以外の用法・用量 (1 回 5.0 mg を 1 日 1 回等) であった症例又は本調査期間内に 1 日投与量を変更した症例が、投与方法のその他には、朝食後+就寝前以外の投与方法 (主に就寝前の 1 日 1 回) 又は本調査期間内に投与方法を変更した症例が含まれる。傾眠を発現した 7 歳以上の 17 例のうち 6 例は、傾眠の発現により 1 日投与総量を 10.0 mg (1 回 5.0 mg を 1 日 2 回) から 5.0 mg (1 回 5.0 mg を 1 日 1 回) に変更しており、これらの症例がその他に含まれ、副作用発現率に影響したものと考えられた。

以上より、申請者は、本剤の安全性に関して、新たな対応の必要はないと判断した旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、本調査の結果について、以下のように判断した。

本調査において、7 歳以上の小児における傾眠の発現率は 2~6 歳よりも高い傾向が認められ、承認時までの臨床試験における発現率を上回ったものの、本剤の成人を対象とした使用成績調査における傾眠の発現率を上回る傾向は認められていないことから、新たな対応は必要ないとする。

以上より、本調査の結果からは、現時点で本剤の安全性について新たな対応を要するような問題は認められないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象例から 256 例 (評価時点以外有効性評価 216 例、観察期間有効性未評価 19 例等) を除いた 2,901 例が有効性解析対象とされ、主要評価時期である投与開始 4 週時に評価された症例は 2,269 例 (アレルギー性鼻炎 1,258 例、皮膚疾患 1,011 例) であった。

アレルギー性鼻炎の有効性は、担当医師により、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各臨床症状を総合的に「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」で評価された。アレルギー性鼻炎に対する有効率 (「改善」以上の割合) は 91.8% (1,140/1,242 例²⁾ であった。承認時までの臨床試験³⁾と本調査では評価方法が異なるが、承認時までの臨床試験における全般改善度による改善率 (「軽度改善」以上の割合) は 71.3% (295/414 例) であった。また、本調査での年齢層別の有効率は、2~6 歳では 91.4% (743/813 例)、7~14 歳では 92.5% (397/429 例) であり、年齢層別により大きな相違は認められなかった。

皮膚疾患の有効性は、担当医師により「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」

²⁾ 評価された 1,258 例から判定不能或いは未評価 16 例が除かれた。

³⁾ 通年性アレルギー性鼻炎の小児対象試験 3 試験 (対象 3 歳以上 15 歳未満、2 歳以上 15 歳未満又は 7 歳以上 15 歳未満; 投与期間 2 週間)

で評価された。皮膚疾患に対する有効率（「改善」以上の割合）は 88.8%（897/1,010 例⁴）であった。承認時までの臨床試験⁵と本調査では評価方法が異なるが、承認時までの臨床試験における改善率（「そう痒を伴う部位の範囲 25%減少」以上の割合）は 85.1%（114/134 例）であった。また、本調査での年齢層別の有効率は、2～6 歳では 88.7%（629/709 例）、7～14 歳では 89.0%（268/301 例）であり、年齢層別による大きな相違は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性に関して、新たな対応の必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、現時点で本剤の有効性について新たな対応を要するような問題は認められないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

本調査において、特別な背景を有する患者として、長期投与の患者の安全性及び有効性について検討された。なお、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者は収集されなかった。

2-3-1 長期投与

本調査において、4 週間以上投与され最大 12 週間観察された症例を長期使用症例として 2,121 例が収集され、安全性及び有効性が検討された。総投与期間別の副作用発現率は、4 週間以上 8 週間未満 1.4%（12/834 例）、8 週間以上 12 週間未満 0.6%（3/476 例）及び 12 週間以上 0.5%（4/811 例）であった。また、発現時期別の副作用発現率は、1 週目 0.6%（19/3,126 例）、2 週目 0.3%（9/2,992 例）、3 週目 0.2%（5/2,664 例）、4 週目 0.1%（2/2,305 例）、5～8 週目 0.1%（2/2,066 例）、9～12 週目 0.1%（1/1,274 例）、13 週目以降 0%（0/634 例）及び使用期間不明 3.2%（1/31 例）⁶であり、4 週以降に発現した事象は、気管支炎、副鼻腔炎及び上気道の炎症各 1 例であった。副鼻腔炎及び上気道の炎症は 4 週以前にも発現し、本剤の長期使用に伴い発現件数が増加する等、発現時期に特徴のある副作用は認められなかった。

有効性解析対象例 2,901 例のうち、長期使用症例は 1,619 例（アレルギー性鼻炎 891 例、皮膚疾患 728 例）であり、4 週以降に中止した症例を含む 12 週時評価症例は、1,024 例（アレルギー性鼻炎 570 例、皮膚疾患 454 例）であった。アレルギー性鼻炎に対する有効率（「改善」以上の割合）は 92.7%（524/565 例⁷）であった。有効率の経時的推移は、投与開始 2 週後 89.8%（1,097/1,221 例）、4 週後 93.6%（848/906 例）、8 週後 94.2%（407/432 例）及び 12 週後 94.9%（282/297 例）⁸であり、長期使用により有効率が低下する傾向は認められなかった。また、皮膚疾患に対する有効率（「改善」以上の割合）は 89.4%（404/452 例⁹）であった。有効率の経

⁴ 評価された 1,011 例から判定不能 1 例が除かれた。

⁵ アトピー性皮膚炎の小児（3 歳以上 15 歳未満）対象試験（投与期間 2 週間）

⁶ 蕁麻疹 1 例

⁷ 評価された 570 例から判定不能 5 例が除かれた。

⁸ 経時的に例数が減少している理由は、主に症状消失による投与中止によるものであった。

⁹ 評価された 454 例から判定不能 2 例が除かれた。

時的推移は、投与開始 2 週後 90.0 % (812/902 例)、4 週後 86.5% (559/646 例)、8 週後 89.4% (295/330 例) 及び 12 週後 91.3 % (240/263 例)⁸であり、長期使用により有効率が低下する傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関して、新たな対応の必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、現時点で本剤の長期使用について新たな対応を要するような問題は認められないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 13 例 29 件（全て自発報告）であり、感染症報告はなかった。重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用及び未知の副作用はそれぞれ 11 例 18 件及び 6 例 11 件であった。既知の副作用の内訳は、痙攣 4 例 4 件、幻覚及び無力症各 2 例 2 件等であり、転帰は回復 8 例 12 件、後遺症 1 例 3 件¹⁰及び不明各 3 例 3 件であった。また、未知の副作用の内訳は、発熱 3 例 3 件（高熱 1 例 1 件含む）及び熱性痙攣 1 例 2 件等であり、転帰は回復 4 例 6 件、後遺症 1 例 4 件¹⁰及び不明 1 例 1 件であった。転帰が後遺症であった 1 例について、発現した未知の重篤な副作用と本剤との因果関係は強く疑われるものではないと考えられ、担当医師は、本症例における有害事象は併用薬に起因するものと考え、本剤との因果関係を否定している。

再審査期間終了以降（平成 25 年 4 月 22 日～平成 27 年 8 月 11 日）に機構に報告された重篤な副作用は 5 例 5 件であり、いずれも既知のものであった。内訳は、てんかん¹¹及び幻覚各 2 件並びに痙攣発作 1 件であり、転帰は回復 4 件及び不明 1 件であった。また、未知の副作用は 18 例 20 件収集されたが、重篤な事象はなかった。

未知の副作用について、特定使用成績調査、及び副作用・感染症自発報告から収集した副作用のうち、再審査期間中の小児における累積件数が 3 件以上の発熱（高熱含む）、副鼻腔炎、異常行動、熱性痙攣及び泣きの 5 事象について検討を行った。その結果、これらの副作用については、併用薬や患者素因等の本剤以外の要因も考えられる症例が含まれ、本剤との関連性を強く示唆する報告はない或いは少ないことから、現状の使用上の注意を改訂する必要はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後も引き続き通常的安全監視体制下で情報を収集する必要があると考える。

¹⁰ 既知の重篤な副作用 3 件（過小食、強直性痙攣及び無力症）及び未知の重篤な副作用 4 件（発熱、低血糖症、カルニチン欠損症及び脳症）を発現した 1 例の転帰であり、副作用発現前になかった症候性局在関連てんかん、易転倒、左片麻痺、軽度発達遅滞等が、副作用発現後に新たに認められるようになったために後遺症として扱われた。

¹¹ てんかんを原疾患又は既往として有する患者であった。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用によると推測される副作用が1件報告された。本報告は、「本剤服用の前後に甘い物を食すと腹痛を起こす」旨の報告であった。本報告について、申請者は、初回情報以降に追加情報は入手できず詳細は不明であり、本剤と食物との相互作用を強く関連付けることはできず、現時点で使用上の注意を改訂する等の対応の必要はないと判断した旨を説明した。

なお、再審査期間終了以降（平成25年4月22日～平成27年8月11日）に、小児（15歳未満）に関する相互作用の情報はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年8月現在、本邦を含む54カ国で販売又は承認されている。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布、警告、回収、出荷停止等、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。海外では2件の自主回収が報告されたが、申請者は以下のように説明した。

海外における2件の回収は、いずれも McNeil Consumer Healthcare 社が米国で製造した本剤を含む小児用液剤について実施されたものであり、当該製品の本邦への輸出はなく国内への影響は考えられないため、特段の措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する研究報告が1報報告された。本報告は、抗精神病薬、抗菌薬及び抗ヒスタミン薬とトルサード・ド・ポアント（以下、「TdP」）及びQT延長との関連性を特定させることを目的とした研究であり、本剤によるTdP発現のシグナルの可能性があると結論付けられた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤によりTdPを発現したとされた3例の患者背景及び詳細な症例経過は不明であり、シグナルを特定することはできなかった。また本剤の非臨床試験及び臨床試験においてTdPのリスクは否定されており、本報告のみをもってTdP発現リスクを結論付けられないと考え、現時点において新たな対応の必要はないと判断した。

また、再審査期間終了以降（平成25年4月22日～平成27年8月11日）に報告された、安全性に関する研究報告において、新たな対応が必要となる報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上