

再審査報告書

令和2年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ザイザル錠 5 mg ② ザイザルシロップ 0.05%
有 効 成 分 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
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、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人： ＜錠剤＞ 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、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。 ＜シロップ剤＞ 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： ＜錠剤＞ 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。 ＜シロップ剤＞ 通常、6カ月以上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1.25 mg）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。
承 認 年 月 日	① 平成22年10月27日 ② 平成26年1月17日（剤形追加）
再 審 査 期 間	① 8年 ② ①の残余期間（平成26年1月17日～平成30年10月26日）
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザイザル錠 5 mg 及びザイザルシロップ 0.05%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査（錠剤）の概要

使用成績調査（錠剤）	
目的	本剤（錠剤）の使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である下記の患者で本剤を初めて投与した症例 ＜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
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 25 年 1 月
目標症例数	7,000 例（アレルギー性鼻炎 3,500 例、皮膚疾患 3,500 例）
観察期間	4 週間
実施施設数	752 施設
収集症例数	10,582 例
安全性解析対象症例数	8,918 例（アレルギー性鼻炎 3,751 例、皮膚疾患 5,167 例）
有効性解析対象症例数	8,353 例（アレルギー性鼻炎 3,493 例、皮膚疾患 4,860 例）

表 2 特定使用成績調査（錠剤）の概要

長期使用に関する特定使用成績調査（錠剤）	
目的	本剤（錠剤）の長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である下記の患者で本剤を初めて投与し、24 週間以上の長期使用が予想される症例 ＜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
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 27 年 2 月
目標症例数	500 例（アレルギー性鼻炎 250 例、皮膚疾患 250 例）
観察期間	24 週間
実施施設数	72 施設
収集症例数	510 例
安全性解析対象症例数	465 例（アレルギー性鼻炎 223 例、皮膚疾患 242 例）
有効性解析対象症例数	410 例（アレルギー性鼻炎 195 例、皮膚疾患 215 例）

表 3 特定使用成績調査（シロップ剤）の概要

7歳未満の小児に対する特定使用成績調査（シロップ剤）	
目的	生後6カ月以上7歳未満の小児患者を対象に、本剤（シロップ剤）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	痙攣を含む神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）
対象患者	本剤の効能・効果である下記と診断され、本剤が初めて処方された生後6カ月以上7歳未満の小児患者 ・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
実施期間	平成26年8月～平成28年7月
目標症例数	1,000例（安全性解析対象症例として750例）
観察期間	12週間
実施施設数	181施設
収集症例数	1,032例
安全性解析対象症例数	894例（アレルギー性鼻炎392例、皮膚疾患502例）
有効性解析対象症例数	829例（アレルギー性鼻炎345例、皮膚疾患484例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（錠剤）

安全性解析対象8,918例のうち、313例に351件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で5件以上）は表4のとおりであった。本調査における副作用発現割合は3.5%（313/8,918例）であり、承認時までの海外臨床試験9試験における副作用発現割合16.0%（207/1,292例）と比べて高くなかった。

表 4 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））	
神経系障害	243	(2.7)
浮動性めまい	11	(0.1)
頭痛	6	(0.1)
傾眠	226	(2.5)
胃腸障害	25	(0.3)
便秘	8	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	41	(0.5)
倦怠感	27	(0.3)
口渇	10	(0.1)

MedDRA/J version 21.0

4.2. 特定使用成績調査（錠剤）

安全性解析対象465例のうち、22例に23件の副作用が認められた（表5）。本調査における副作用発現割合は4.7%（22/465例）であり、承認時までの海外臨床試験9試験における副作用発現

割合 16.0% (207/1,292 例) と比べて高くなかった。

表 5 特定使用成績調査（錠剤）における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
神経系障害	16	(3.4)
浮動性めまい	1	(0.2)
頭痛	1	(0.2)
傾眠	14	(3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)
鼻出血	1	(0.2)
胃腸障害	1	(0.2)
悪心	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)
薬疹	1	(0.2)
腎および尿路障害	1	(0.2)
緊張性膀胱	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)
倦怠感	1	(0.2)
臨床検査	2	(0.4)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)
血中カリウム増加	1	(0.2)

MedDRA/J version 21.0

本調査で副作用が認められた 22 例のうち、本剤投与開始から 14 日以内及び 15 日以降 28 日以内に副作用発現が認められた症例はそれぞれ 12 例及び 3 例であった。副作用の発現時期が不明の 1 例を除き、71.4% (15/21 例、発現時期不明の 1 例を除く。) の副作用が本剤投与開始 28 日以内に発現しており、投与期間が長くなるに伴って副作用発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

4.3. 特定使用成績調査（シロップ剤）

4.3.1 副作用発現状況

安全性解析対象 894 例のうち、4 例に 4 件の副作用が認められ、内訳は傾眠 3 件及び口腔咽頭痛 1 件であった。承認時までの国内臨床試験（生後 6 カ月以上 2 歳未満を対象とした本剤（シロップ剤）の第Ⅲ相試験）では副作用は認められていないが、本調査における副作用発現割合は 0.4% (4/894 例) であり、セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 4.2% (25/602 例) に比べて高くないことから、特段の問題はないと考える。

4.3.2 重点調査項目

痙攣を含む神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）として、傾眠が 3 例に認められたが、いずれも非重篤であり転帰は回復であった。本調査における傾眠の発現割合は 0.3% (3/894 例) と高くなく、本剤の添付文書において注意喚起を行っていることから、

現時点で新たな安全対策を講ずる必要はないと考える。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 200 例 260 件、予測できない重篤な副作用は 119 例 171 件、予測できない非重篤な副作用は 669 例 904 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。異常感 45 例 45 件（重篤なし）については、花粉症や鼻炎等の患者要因、原疾患に起因していると考えられた。発熱 42 例 46 件（うち重篤 2 例 2 件）については、多くが偶発的な感染や合併症に起因していると考えられた。湿疹 30 例 30 件（うち重篤 2 例 2 件）については、多くが原疾患に起因していると考えられた。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	747	1,075	119	171	669	904
胃腸障害	73	87	10	10	64	77
変色便	17	17	0	0	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	176	193	10	11	169	182
胸部不快感	11	11	0	0	11	11
異常感	45	45	0	0	45	45
歩行障害	21	21	2	2	19	19
発熱	42	46	2	2	40	44
傷害、中毒および処置合併症	24	29	3	3	21	26
転倒	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害	54	67	6	7	49	60
筋痙縮	14	15	0	0	14	15
筋力低下	11	11	2	2	9	9
四肢痛	8	10	0	0	8	10
精神障害	60	77	4	4	57	73
易刺激性	10	10	0	0	10	10
腎および尿路障害	58	62	14	16	44	46
着色尿	17	17	0	0	17	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74	90	7	8	68	82
発声障害	12	12	0	0	12	12
皮膚および皮下組織障害	101	109	12	12	90	97
湿疹	30	30	2	2	28	28

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（錠剤）

有効性の総合評価は、調査担当医師が本剤投与開始から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、Quality of Life（以下、「QOL」）の点数の推移等から、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。「改善」と評価された症例を有効例としたとき、有効性解析対象症例における有効症例の割合（有効率¹⁾）は、アレルギー性鼻炎の患者で89.1%（3,111/3,493例）、皮膚疾患の患者で86.0%（4,179/4,860例）であり、承認時までの海外臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）における有効率（通年性アレルギー性鼻炎患者における改善又は著明改善の割合：41.3%（62/150例）、慢性特発性蕁麻疹患者における著明改善の割合：51.9%（42/81例））に比べて低くなかった。

アレルギー性鼻炎患者の有効性解析対象3,493例のうち、本剤投与前後の比較が可能であった症例を対象に算出した、鼻アレルギー診療ガイドライン2009年度版（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第6版、ライフサイエンス;2009）を基に、鼻症状の程度を0～4点でスコア化した4鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻のかゆみ）の合計スコア（以下、「4TNSS」）の平均値±標準偏差（評価症例数）は、本剤投与開始前が 5.72 ± 3.01 （3,143例）に対し、投与開始2週間後及び4週間後（又は中止時）には 2.82 ± 2.43 （2,510例）及び 2.07 ± 2.25 （3,143例）であり、投与開始2週間から減少が認められた。

皮膚疾患患者の有効性解析対象4,860例のうち、表7に示す皮膚疾患の症状の程度に基づくスコアが本剤投与前後で得られた症例の、各皮膚疾患の症状のスコアの推移は表8のとおりであり、投与開始2週間から減少が認められた。

表7 皮膚疾患の症状の程度

皮膚疾患の症状	スコア			
	0	1	2	3
そう痒の重症度	そう痒感なし	軽度 (そう痒があるが気にならない)	中等度 (気になるが日中の活動や睡眠の妨げにはならない)	高度 (日中の活動や睡眠の妨げになる)
一日におけるそう痒持続時間	0時間	1時間未満	1～6時間	6時間より長い
最大膨疹の数/日	なし	1～6個	7～12個	13個以上
最大の膨疹の大きさ/日	0 cm	1.5 cm 未満	1.5～3.0 cm	3.0 cm より大きい

表8 観察時期別の皮膚疾患の症状のスコア

観察時期			投与開始前	投与開始2週間後	投与開始4週間後 又は中止時
各皮膚疾患の症状	そう痒の重症度	評価症例数	4,689	3,751	4,689
		スコア	2.16 ± 0.64	1.06 ± 0.79	0.79 ± 0.79
	一日におけるそう痒持続時間	評価症例数	4,389	3,505	4,389
		スコア	2.06 ± 0.71	1.10 ± 0.84	0.80 ± 0.83
	最大膨疹の数/日	評価症例数	4,035	3,223	4,035
		スコア	0.76 ± 1.11	0.30 ± 0.65	0.21 ± 0.57
	最大の膨疹の大きさ/日	評価症例数	3,976	3,168	3,976
		スコア	0.74 ± 1.08	0.30 ± 0.64	0.21 ± 0.57

スコア：平均値±標準偏差

¹⁾ 有効性の総合評価が「改善」、「不変」又は「悪化」と評価された症例のうち、「改善」と評価された症例の割合（%）。

5.2. 特定使用成績調査（錠剤）

有効性の総合評価は、調査担当医師が本剤投与開始から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、QOL の点数の推移等から、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した。「改善」と評価された症例を有効例としたとき、有効性解析対象症例における有効症例の割合（有効率¹⁾）は、アレルギー性鼻炎の患者で91.8%（179/195例）、皮膚疾患の患者で86.0%（185/215例）であり、承認時までの海外臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）における有効率（通年性アレルギー性鼻炎患者における改善又は著明改善の割合：41.3%（62/150例）、慢性特発性蕁麻疹患者における著明改善の割合：51.9%（42/81例））に比べて低くなかった。

アレルギー性鼻炎患者の有効性解析対象195例のうち、本剤投与前後の比較が可能であった症例を対象に算出した、各観察時期におけるアレルギー性鼻炎の5症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻のかゆみ及び眼のかゆみ）の合計スコア（以下、「T5SS²⁾」）及びそのベースライン（投与開始前）からの変化量は表9のとおりであり、いずれの観察時期についても改善傾向が認められた。

表9 観察時期別のT5SS及び変化量

観察時期	投与開始前	投与開始4週間後	投与開始12週間後	投与開始24週間後 又は中止時
評価症例数	160	137	106	160
T5SS	7.49±3.80	2.61±2.49	1.54±2.01	1.39±1.94
変化量	—	−4.88±3.58	−6.25±4.30	−6.10±4.23

T5SS 及び変化量：平均値±標準偏差

皮膚疾患患者の有効性解析対象215例のうち、表7に示す皮膚疾患の症状の程度に基づくスコアが本剤投与前後で得られた症例の、各皮膚疾患の症状のスコアの推移は表10のとおりであり、投与開始4週後から減少が認められた。

表10 観察時期別の皮膚疾患の症状のスコア

観察時期		投与開始前	投与開始4週間後	投与開始12週間後	投与開始24週間後 又は中止時
各皮膚疾患の症状	そう痒の重症度	評価症例数	202	173	135
		スコア	2.31±0.60	1.45±0.73	1.15±0.75
	一日における そう痒持続時間	評価症例数	180	152	121
		スコア	2.18±0.71	1.40±0.76	1.17±0.78
	最大膨疹の数 ／日	評価症例数	173	147	112
		スコア	0.58±1.05	0.23±0.62	0.14±0.40
	最大の膨疹の大 きさ／日	評価症例数	168	140	109
		スコア	0.53±0.98	0.22±0.59	0.16±0.47

スコア：平均値±標準偏差

5.3. 特定使用成績調査（シロップ剤）

有効性の総合評価は、調査担当医師が本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場

²⁾ 「眼のかゆみ」について下記を参考に0～3の4段階にスコア化したものを4NSSと合計したスコア。

0：なし、1：眼のかゆみが多少気になる、2：眼のかゆみが強いが我慢できる、3：眼の痒みが強く、日常生活に支障をきたす

合は投与中止時)までの自覚症状の経過、症状の程度や問診結果等から、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階、「判定不能」を含む6区分で判定した。「著明改善」又は「中等度改善」と評価された症例を有効例としたとき、有効性解析対象症例における有効症例の割合(有効率¹⁾)は、アレルギー性鼻炎の患者で75.9%(262/345例)、皮膚疾患の患者で84.9%(411/484例)であり、承認時までの生後6カ月以上2歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における有効率(アレルギー性鼻炎患者における著明改善又は中等度改善の割合:75.0%(15/20例)、皮膚疾患に伴うそう痒患者における著明改善又は中等度改善の割合:72.5%(29/40例))に比べて低くなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告は4件、研究報告は1件であった(表11)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

表11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① カナダの製造会社の製品の自主回収(平成27年5月) ② 欧州医薬品庁(EMA)が、インドの会社により実施された臨床試験に基づいて承認された複数の医薬品の製造承認の差し止めに関する勧告を支持したとの報告(平成27年8月) ③ カンボジア及びベトナムにおいて、本剤の患者情報リーフレットに、最新の安全性参照情報に則った改訂がなされていないことが判明したことから、医療関係者に対して Dear Healthcare Professional Letter が発出されたとの報告(2件)
研究報告	① イギリスの医療機関より収集された The Health Improvement Network のデータを用いた解析で、本剤の投与4週以内の交通事故発生リスクの増大が認められたとの報告(平成28年10月)

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上