

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

ザイザル[®]錠5mg

Xyzal[®] Tablets 5mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1錠中にレボセチリジン塩酸塩5mg含有
一般名	和名：レボセチリジン塩酸塩（JAN） 洋名：Levocetirizine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 発売年月日：2010年12月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/medical/

本IFは2011年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF記載要領2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
		10. 製剤中の有効成分の定量法	8
II. 名称に関する項目		11. 力価	9
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(1) 和名	3	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
(2) 洋名	3	14. その他	9
(3) 名称の由来	3		
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	3	1. 効能又は効果	10
(2) 洋名(命名法)	3	2. 用法及び用量	10
(3) ステム	3	3. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	11
4. 分子式及び分子量	3	(2) 臨床効果	12
5. 化学名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	14
7. CAS登録番号	4	(5) 検証的試験	18
		(6) 治療的使用	24
III. 有効成分に関する項目			
1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(1) 外観・性状	5	1. 薬理的に関連ある化合物	
(2) 溶解性	5	又は化合物群	25
(3) 吸湿性	5	2. 薬理作用	25
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 作用部位・作用機序	25
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(6) 分配係数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	31
(7) その他の主な示性値	5		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	
3. 有効成分の確認試験法	6	1. 血中濃度の推移・測定法	32
4. 有効成分の定量法	6	(1) 治療上有効な血中濃度	32
		(2) 最高血中濃度到達時間	32
		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	32
		(4) 中毒域	33
		(5) 食事・併用薬の影響	34
		(6) 母集団(ポピュレーション)解析	
		により判明した薬物体内動態変動	
		要因	34
		2. 薬物速度論的パラメータ	34
		(1) コンパートメントモデル	34
		(2) 吸収速度定数	34
		(3) バイオアベイラビリティ	35
		(4) 消失速度定数	35
		(5) クリアランス	35
		(6) 分布容積	35
		(7) 血漿蛋白結合率	35
		3. 吸収	35
		4. 分布	36
		(1) 血液-脳関門通過性	36
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	7		
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7		
(2) 製剤の物性	7		
(3) 識別コード	7		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、			
無菌の旨及び安定な pH 域等	7		
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7		
(2) 添加物	7		
(3) その他	7		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7		
4. 製剤の各種条件下における安定性	8		
5. 調製法及び溶解後の安定性	8		
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8		
7. 溶出性	8		

(2) 血液-胎盤関門透過性	36
(3) 乳汁への移行性	36
(4) 髄液への移行性	36
(5) その他の組織への移行性	36
5. 代謝	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	36
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37
6. 排泄	37
(1) 排泄部位及び経路	37
(2) 排泄率	37
(3) 排泄速度	38
7. 透析等による除去率	38

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
5. 慎重投与内容とその理由	40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
7. 相互作用	41
(1) 併用禁忌とその理由	41
(2) 併用注意とその理由	41
8. 副作用	42
(1) 副作用の概要	42
(2) 重大な副作用と初期症状	43
(3) その他の副作用	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	44
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	44
9. 高齢者への投与	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	46
15. その他の注意	46

16. その他	46
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	47
(1) 薬効薬理試験	47
(2) 副次的薬理試験	47
(3) 安全性薬理試験	47
(4) その他の薬理試験	48
2. 毒性試験	49
(1) 単回投与毒性試験	49
(2) 反復投与毒性試験	49
(3) 生殖発生毒性試験	50
(4) その他の特殊毒性	51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
(1) 薬局での取り扱いについて	52
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必要事項等)	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53

XI. 文献

1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	54

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	56

XIII. 備考

その他の関連資料	57
----------	----

略語一覧

PK : Pharmacokinetics ファーマコキネティクス (薬物動態学)

PD : Pharmacodynamics ファーマコダイナミクス (薬力学)

AD : Atopic Dermatitis アトピー性皮膚炎

AR : Allergic Rhinitis アレルギー性鼻炎

SAR : Seasonal Allergic Rhinitis 季節性アレルギー性鼻炎

PAR : Perennial Allergic Rhinitis 通年性アレルギー性鼻炎

PER : Persistent Allergic Rhinitis 持続性アレルギー性鼻炎

CU : Chronic Urticaria 慢性蕁麻疹

CIU : Chronic Idiopathic Urticaria 慢性特発性蕁麻疹

NPN : Non Protein Nitrogen 非蛋白性窒素

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボセチリジン塩酸塩（以下、レボセチリジン）はラセミ体であるセチリジン塩酸塩（以下、セチリジン）の*R*-エナンチオマーであり、第2世代の抗ヒスタミン薬としてのセチリジンの治療効果を単一で担う。レボセチリジンは、もう1つのエナンチオマーであるデキストロセチリジンと比べ、ヒトヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性が30倍高く、解離速度は緩徐である（解離半減時間はデキストロセチリジンの7分に対してレボセチリジンでは115分）。欧州および米国では、キラル構造を有する医薬品開発の指針を発行しており、UCB社はこの指針に基づき、セチリジンを光学分割して単一のエナンチオマーとすることでヒトヒスタミン H₁ 受容体により選択性の高い製剤を開発することを目指して、1992年に欧州においてレボセチリジンの臨床開発を開始した。レボセチリジンは、2001年にドイツにて承認されて以来、2010年5月現在では米国を含む世界93ヶ国でアレルギー性鼻炎〔季節性アレルギー性鼻炎（SAR）、通年性アレルギー性鼻炎（PAR）〕および慢性特発性蕁麻疹（CIU）を適応症として承認されている。

セチリジンはヒドロキシジン塩酸塩の主要代謝物であり、第2世代の経口抗ヒスタミン薬である。セチリジンはコリン性、アドレナリン性およびセロトニン性神経伝達物質受容体を含む多くの受容体に対する結合親和性が非常に低いが、ヒスタミン H₁ 受容体に対しては強力かつ選択的な拮抗作用を有する。したがって、セチリジンは第1世代抗ヒスタミン薬の多くが有する抗コリン作用に基づく副作用が少ない一方で、優れた抗アレルギー効果を示す薬剤である。また、セチリジンは両性イオンとして存在するために血液-脳関門通過性が低く、中枢神経系への取り込みも低くなり、中枢への影響が少ない。セチリジンは速効的で持続の長い薬効を有することが特徴であり、1日1回の投与において長期間にわたり症状軽減効果が得られる。

セチリジンはUCB社により開発され、1986年11月にベルギーで最初に承認されて以来、欧州諸国や米国など世界118の国または地域で承認され（2008年4月現在）、SAR、PAR、アレルギー性結膜炎およびその他のアレルギーによるそう痒症および蕁麻疹の治療に使用されている。日本ではユーシービー・ジャパン株式会社と住友製薬株式会社（現・大日本住友製薬株式会社）との共同開発により、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹および皮膚そう痒症」を効能・効果としてセチリジン（販売名：ジルテック錠5およびジルテック錠10）が1998年6月に承認されている。また、2005年10月には剤型追加医薬品としてセチリジンの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%）が承認され、さらに「ジルテック錠5」は7歳以上15歳未満の小児および「ジルテックドライシロップ1.25%」は2歳以上の小児に対する用量追加が2009年4月に承認されている。セチリジンはすでに国内において発売から10年が経過し、医療の現場で上述の適応症に対して長年使用されてきた実績があり、近年いくつかの第2世代抗ヒスタミン薬が新規に開発されている中で、現在も種々のアレルギー疾患の治療における重要な選択肢の1つである。

グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK社）は、レボセチリジンがラセミ体であるセチリジンの治療上の活性本体であり、ラセミ体から単一のエナンチオマーへ光学分割することで用量がセチリジンの半量になることから、レボセチリジンが経口抗ヒスタミン薬として日本人に対するアレルギー疾患の治療に有用であると考え、UCB本社との共同開発契約を締結し日本国内でレボセチリジンの開発を進めることを決定した。

レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の臨床効果を有することが海外の薬物動態試験および臨床試験により裏付けられている。日本でのレボセチリジンの開発にあたり、日本人健康成人を対象としたレボセチリジン5mgおよびセチリジン10mgの薬物動態試験を実施し、両製剤間におけるレボセチリジンの薬物動態の同等性が示されたことより、国内でのセチリジンの成人および小児に対する臨床試験成績を国内のレボセチリジンの成績として外挿することが可能であると考えた。また、海外で実施された数多くのレボセチリジンの臨床試験における重要な知見を既承認セチリジンの国内臨床試験成績に加えることにより、国内でレボセチリジンの新医薬品としての製造承認申請を行い、2010年10月にセチ

I. 概要に関する項目

リジンと同様の適応症で承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ヒスタミン H₁ 受容体に高い親和性を示し、強力な抗ヒスタミン作用を示す。
(*in vitro*、マウス、ラット、イヌ)
- (2) 成人において1日1回、小児（7歳以上15歳未満）において1日2回の投与で、アレルギー性鼻炎およびアレルギー性皮膚疾患に対して、優れた効果を示す。
- (3) 投与早期より優れた効果を発揮し、24時間安定した効果が持続する。
- (4) レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

[成人]

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩5mgを投与した総調査症例1,292例中207例（16.0%）に副作用が報告された。（承認時）その主なものは傾眠67例（5.2%）、頭痛42例（3.3%）、疲労39例（3.0%）であった。

(参考)

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

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

[小児]

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臨床試験602例中25例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例（1.3%）、眠気6例（1.0%）であった。

Ⅱ. 名称に関する項目

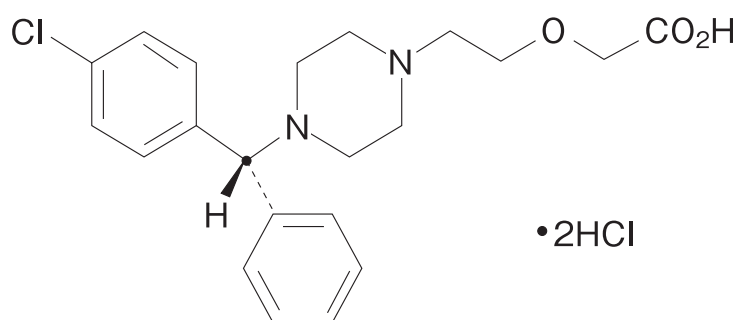
1. 販売名

- (1) 和名
ザイザル[®]錠 5mg
- (2) 洋名
Xyzal[®] Tablets 5mg
- (3) 名称の由来
該当資料なし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
レボセチリジン塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Levocetirizine hydrochloride (JAN)
levocetirizine (INN)
- (3) ステム
ジフェニルメチルピペラジン誘導体：-izine (-yzine)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₅ClN₂O₃・2HCl
分子量：461.81

5. 化学名 (命名法)

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ucb28556

7. CAS 登録番号

130018-87-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボセチリジン塩酸塩は白色の粉末である

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度 (g/100mL)	溶解性
水	94.6	溶けやすい
アセトニトリル	0.063	極めて溶けにくい
アセトン	0.085	極めて溶けにくい
ヘキサン	< 0.01	ほとんど溶けない

室温にて測定

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

70℃ /75% RH、7日間保存で水分の増加は認められず、吸湿性は示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 232℃（示差走査熱量測定法により測定）

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=2.10、pKa2=3.05、pKa3=8.35（25℃において電位差滴定法で測定）

(6) 分配係数

分配係数 (log P) : 1.32 (pH7.4、1-オクタノール / 水系)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_{365}^{25}$: +10.80° (1g/mL 水溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ /60% RH 暗所	透明ポリエチレン袋 + 黒色ポリエチレン袋 + 段ボール箱	60 箇月	変化なし
		ポリエチレン袋	60 箇月	変化なし
		二重プラスチック袋 + 段ボール箱	36 箇月	変化なし
中間的条件	30℃ /65% RH 暗所	二重プラスチック袋 + 段ボール箱	9 箇月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH 暗所	透明ポリエチレン袋 + 黒色ポリエチレン袋 + 段ボール箱	6 箇月	変化なし
		ポリエチレン袋	6 箇月	変化なし
		二重プラスチック袋 + 段ボール箱	6 箇月	変化なし
苛酷試験	70℃ /75% RH 暗所	無包装（開栓）	6 週間	変化なし
	70℃ / 乾燥 暗所	無包装（開栓）		変化なし
	20℃ 曝光 ^{注1)}	ガラスシャーレ（開栓）		変化なし

評価項目：性状、水分、含量^{注2)}（HPLC 法および滴定法）、類縁物質、光学異性体、溶状

注 1) 「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン」に従い、オプション 1 の D65 光源を用いて、総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上を照射した。

注 2) 苛酷試験においては、HPLC 法のみ設定した。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、塩化物の定性反応、キラルクロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

滴定法



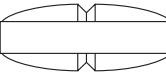
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：フィルムコーティング錠

規格、性状：

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量	色
ザイザル錠 5mg	XX	 長径：8mm 短径：4.5mm		 厚さ：3.2mm	103mg	白色

(2) 製剤の物性

該当しない。

(3) 識別コード

XX [錠剤表面、包装（PTP）に記載]

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にレボセチリジン塩酸塩 5mg

(2) 添加物

結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

(3) その他

該当しない。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

Ⅳ. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ /60% RH	両面アルミニウム PTP 包装	60 箇月	変化なし
長期保存試験 (中間的条件)	30℃ /70% RH		60 箇月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH		6 箇月	変化なし
バルクの安定性	25℃ /60% RH	バルク包装 ^{注1)}	24 箇月	変化なし
	40℃ /75% RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験 ^{注2)} (温度、湿度)	70℃ /75% RH	無包装	6 週間	1 週より、変色 (黄色)、 類縁物質量の増加、含 量の低下がみられた
苛酷試験 ^{注2)} (温度)	70℃ 湿度調節せず		6 週間	変化なし
苛酷試験 (光)	20℃ / 曝光 (D65 ランプ)	ガラスシャーレ	7 日間 (250 万 lux・hr)	変化なし
苛酷試験 ^{注2)} (光)		無包装	4 週間	変化なし

注1) プラスチック袋+気泡ゴム (上部および底部)+プラスチック容器

注2) 1ロットで実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない。

7. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法、パドル法

条件: 回転数 毎分 50 回転

試験液 水

(結果) レボセチリジンの 30 分間の溶出率は 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における合成由来物の混在が予想される。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない。

14. その他

該当しない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

[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

2. 用法及び用量

[成人]

通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mg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10mg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2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が增大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。

なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の患者への投与は禁忌である。

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

	クレアチニンクリアランス（mL/min）			
	≥ 80	50～79	30～49	10～29
推奨用量	5mgを 1日に1回	2.5mgを 1日に1回	2.5mgを 2日に1回	2.5mgを週に2回 (3～4日に1回)

腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	臨床試験の内訳	
	レボセチリジンまたはセチリジンの国内試験 (試験名)	レボセチリジンの海外試験 (試験名)
第Ⅰ相	レボセチリジンの単回投与時におけるセチリジンとのPK比較 (111580 試験)	食事の影響、反復投与時のPKの検討 (A238 試験)
		単回投与時のセチリジンとのPK比較 (A221 試験)
		軽度、中等度の腎機能障害者でのPK (A230 試験)
		透析患者でのPK (A234 試験)
		ヒスタミン誘発性皮膚反応を指標とするPD、レボセチリジン、デキストロセチリジンおよびセチリジンの活性比較 (A184 試験)
		ヒスタミン誘発性鼻反応を指標とするPD、レボセチリジン、デキストロセチリジンおよびセチリジンの活性比較 (A190 試験)
		ヒスタミン誘発性皮膚反応を指標とするPD、エバスタチン、フェキソフェナジン、ロラタジンおよびミゾラスチンとの活性比較 (A252 試験)
		ドライビングテストでの認知機能への影響 (A246 試験)
第Ⅱ相	PAR、セチリジンの用量設定試験	SAR、推奨用量の検討 (A217 試験)
		PAR、推奨用量の検討 (A219 試験)
	CU、セチリジンの用量設定試験	PAR、推奨用量の検討 (A00265 試験)
		CIU、推奨用量の検討 (A00270 試験)
第Ⅲ相	PAR、セチリジンのケトチフェン対照比較試験	SAR、セチリジンとの有効性比較 (A222 試験)
	CU、セチリジンのケトチフェン対照比較試験	SAR、プラセボ対照 (A00268 試験)
	湿疹・皮膚炎、痒疹および皮膚そう痒症、セチリジンの一般臨床試験	PAR、プラセボ対照、心臓への影響 (A00266 試験)
	PARの小児におけるセチリジンのプラセボ対照試験 (A424 試験)	
	PARの小児におけるセチリジンのケトチフェン対照比較試験 (A381 試験)	CIU、プラセボ対照 (A00269 試験)
	PARの小児におけるセチリジンのケトチフェン対照比較試験 (A275 試験)	
	ADの小児におけるセチリジンのケトチフェン対照比較試験 (A387 試験)	
第Ⅳ相	未実施	PAR、プラセボ対照 (A00333 試験)
		AR、デスロラタジンとの有効性比較 (A00401 試験)
		CIU、デスロラタジンとの有効性比較 (A00394 試験)
長期試験	気管支喘息患者におけるセチリジンの一般臨床試験	PER、プラセボ対照、6ヵ月間投与 (A00264 試験)
	PARの小児におけるセチリジンの一般臨床試験 (A388 試験)	
	そう痒性皮膚疾患の小児におけるセチリジンの一般臨床試験 (A389 試験)	喘息併発のSAR、プラセボ対照、最長16週間投与 (A00306 試験)

PK：pharmacokinetics PD：pharmacodynamics AD：atopic dermatitis アトピー性皮膚炎

AR：allergic rhinitis アレルギー性鼻炎 CU：chronic urticaria 慢性蕁麻疹

CIU：chronic idiopathic urticaria 慢性特発性蕁麻疹 SAR：seasonal allergic rhinitis 季節性アレルギー性鼻炎

PAR：perennial allergic rhinitis 通年性アレルギー性鼻炎 PER：persistent allergic rhinitis 持続性アレルギー性鼻炎

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1、セチリジン塩酸塩の国内臨床試験成績

1) 成人

国内延べ 178 施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 636 例におけるセチリジン塩酸塩の一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった。また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験においてセチリジン塩酸塩の有用性が確認されている。^{1~4)}

国内臨床試験成績における改善率

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

(セチリジン塩酸塩 10mg 1 日 1 回投与例について集計)

2) 小児

i) アレルギー性鼻炎

① 二重盲検比較試験（投与期間 2 週間、解析対象 122 例）⁵⁾

国内 28 施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「2 歳以上 7 歳未満：1 回 0.2g（セチリジン塩酸塩として 2.5mg）を 1 日 2 回、7 歳以上 15 歳未満：1 回 0.4g（セチリジン塩酸塩として 5mg）を 1 日 2 回」あるいはプラセボを 2 週間投与した。総合鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の変化量を下表に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)

セチリジン塩酸塩 vs プラセボ	点推定値 ^{c)}	95%信頼区間 ^{c)}	p 値
	0.60	[0.15 ~ 1.05]	p=0.0087

a) 総合鼻症状スコアが 10 を超える患児は組入れから除外

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

c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

② 一般臨床試験（投与期間 12 週間、解析対象 36 例）⁶⁾

国内 19 施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）は、投与 4 週時：2.81 ± 2.62、投与 8 週時：3.66 ± 2.75、投与 12 週時：3.40 ± 3.01 であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

ii) 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

① 二重盲検比較試験（投与期間 2 週間、解析対象 134 例）⁷⁾

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

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 ^{a)}	ベースライン評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)

セチリジン塩酸塩 vs ケトチフェンフマル酸塩	点推定値 ^{c)}	95%信頼区間 ^{c)}
	-0.08	[-0.22 ~ 0.06]

a) 変化量が算出可能な被験者数

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

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

② 一般臨床試験（投与期間 12 週間、解析対象 73 例）⁸⁾

国内 25 施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）は、投与 4 週時：0.83 ± 0.79、投与 8 週時：0.97 ± 0.90、投与 12 週時：1.03 ± 0.90 であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

iii) 眠気に対する影響

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

2、セチリジン塩酸塩とレボセチリジン塩酸塩の生物学的同等性試験成績

健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg 及びセチリジン塩酸塩 10mg を空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンの C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は同等であった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

① 季節性アレルギー性鼻炎（A217 試験）

試験デザイン	プラセボを対照としたレボセチリジン（2.5mg、5mg、10mg 錠 1日1回、2週間投与）の有効性及び安全性を比較する多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験																																									
対象	芝または雑草花粉による SAR の既往を2年以上有する18～65歳の患者470例（プラセボ群119例、レボセチリジン2.5mg群117例、5mg群116例、10mg群118例）																																									
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験組入れ時の皮膚テストまたは特異的IgE抗体検査（RAST）で少なくとも1種以上の芝または雑草花粉に陽性の患者 ・ 4つの主要な症状（T4SS：くしゃみ、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒）があり、合計スコアが6以上の患者 ・ 抗ヒスタミン薬、充血除去剤およびコルチコイドを規定通り休薬することが可能な患者 																																									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・ 短時間作用型吸入β₂刺激薬の頓用以外の治療を行っている喘息患者 ・ セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など 																																									
試験方法	治療期間：2週間 プラセボ群および実薬群：1日1回（夜）																																									
主要評価項目	全投与期間中に患者が毎日評価した4症状（くしゃみ、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒）の合計スコア（T4SS）の平均値																																									
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個々の症状に関する日誌スコアの平均値、T5SS（T4SSに鼻閉を加えた5症状の合計スコア）など ・ 安全性 																																									
結果	<p>主要評価 全治療期間（2週間）におけるT4SSの調整済み平均スコアについて、プラセボとレボセチリジン各用量との比較では有意な差（p=0.0001）が認められた。</p> <p>T4SSの総合平均スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ n=118 平均値（SD）</th> <th colspan="3">レボセチリジン</th> </tr> <tr> <th>2.5mg n=116 平均値（SD）</th> <th>5mg n=115 平均値（SD）</th> <th>10mg n=118 平均値（SD）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>7.94 (2.06)</td> <td>7.83 (2.14)</td> <td>7.45 (2.07)</td> <td>7.15 (2.08)</td> </tr> <tr> <td>治療期間</td> <td>5.33 (2.46)</td> <td>4.37 (2.38)</td> <td>4.00 (2.14)</td> <td>3.37 (2.16)</td> </tr> <tr> <td>調整済み平均値</td> <td>5.17</td> <td>4.27</td> <td>4.06</td> <td>3.57</td> </tr> <tr> <td>4群の包括的な比較</td> <td colspan="4">p=0.0001</td> </tr> <tr> <td>調整済み平均値との差 （プラセボとの差）</td> <td>-</td> <td>0.91 p=0.001</td> <td>1.11 p=0.0001</td> <td>1.61 p=0.0001</td> </tr> <tr> <td>調整済み平均値の差の 98% CI</td> <td>-</td> <td>0.27-1.55</td> <td>0.47-1.75</td> <td>0.96-2.25</td> </tr> </tbody> </table>					プラセボ n=118 平均値（SD）	レボセチリジン			2.5mg n=116 平均値（SD）	5mg n=115 平均値（SD）	10mg n=118 平均値（SD）	ベースライン	7.94 (2.06)	7.83 (2.14)	7.45 (2.07)	7.15 (2.08)	治療期間	5.33 (2.46)	4.37 (2.38)	4.00 (2.14)	3.37 (2.16)	調整済み平均値	5.17	4.27	4.06	3.57	4群の包括的な比較	p=0.0001				調整済み平均値との差 （プラセボとの差）	-	0.91 p=0.001	1.11 p=0.0001	1.61 p=0.0001	調整済み平均値の差の 98% CI	-	0.27-1.55	0.47-1.75	0.96-2.25
	プラセボ n=118 平均値（SD）	レボセチリジン																																								
		2.5mg n=116 平均値（SD）	5mg n=115 平均値（SD）	10mg n=118 平均値（SD）																																						
ベースライン	7.94 (2.06)	7.83 (2.14)	7.45 (2.07)	7.15 (2.08)																																						
治療期間	5.33 (2.46)	4.37 (2.38)	4.00 (2.14)	3.37 (2.16)																																						
調整済み平均値	5.17	4.27	4.06	3.57																																						
4群の包括的な比較	p=0.0001																																									
調整済み平均値との差 （プラセボとの差）	-	0.91 p=0.001	1.11 p=0.0001	1.61 p=0.0001																																						
調整済み平均値の差の 98% CI	-	0.27-1.55	0.47-1.75	0.96-2.25																																						

<p>副次的評価</p> <ul style="list-style-type: none">・各鼻炎症状の総合平均スコア 5つの全ての鼻炎症状は、プラセボと比較してレボセチリジンの各用量では経時的な改善が認められた。最も改善がみられた用量はレボセチリジン 10mg であり、次いで 5mg、2.5mg の順であった。また、鼻閉を除く全ての症状で用量 - 効果関係は有意に線形であることが示された ($p=0.0001$)。・T5SS の総合平均スコア T5SS の調整済み平均スコアは、プラセボで 6.45、レボセチリジン 2.5mg、5mg および 10mg でそれぞれ 5.50、5.29 および 4.74 で、4 群の包括的な比較 ($p=0.0001$) およびプラセボとの対比較 (それぞれ $p=0.0004$、$p=0.0005$ および $p=0.0001$) で有意な差が認められた。 <p>安全性</p> <p>最も多くみられた有害事象は頭痛であり、次いで傾眠、疲労、口内乾燥であった。頭痛の発現頻度はプラセボ (16%) で最も高く、傾眠の発現頻度はレボセチリジン 2.5mg、5mg および 10mg でそれぞれ 2.6%、1.7% および 10% であった。疲労の発現頻度はレボセチリジン 5mg で 5%、10mg で 6% であった。口内乾燥の発現頻度は 4 群間で差はなかった。</p> <p>無症候性のトランスアミナーゼ上昇の 1 例が重篤な有害事象として報告されたが、被験者にアルコール依存症の疑いがあり、治験薬との関連性はないと判断された。</p> <p>結論</p> <p>レボセチリジンは 1 日 1 回 2.5mg ~ 10mg の投与において、SAR のほとんどの症状に対してプラセボと比較し良好な有効性を示し、線形性のある用量 - 効果関係も確認され、レボセチリジン 10mg で傾眠の発現頻度が最も高いことからレボセチリジン 5mg の 1 日 1 回投与が、リスク / ベネフィットバランスが最も優れていることが示された。</p>

V. 治療に関する項目

② 慢性特発性蕁麻疹 (A00270 試験)

試験デザイン	プラセボを対照としたレボセチリジン (2.5mg、5mg、10mg 錠 1日1回、4週間投与) の有効性および安全性を比較する多施設共同、ランダム化、二重盲検比較試験					
対象	治療前3ヵ月以内にCIUを少なくとも6週間有し、原因が特定できない18歳以上の患者257例 (プラセボ群63例、レボセチリジン2.5mg群70例、レボセチリジン5mg群65例、レボセチリジン10mg群59例)					
主な登録基準	・1週間のベースライン期間で最低3日間、そう痒の重症度スコア (過去24時間評価) が2以上、かつ膨疹スコア [その時点の症状評価 (時点評価)] が1以上の患者					
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦 ・老人性そう痒症、原因が特定された蕁麻疹の患者 ・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者 ・レボセチリジン、ピペリジン誘導体および添加物に過敏症の患者 ・効果判定に影響を及ぼす皮膚疾患 (乾癬、アトピー性皮膚炎など) がある患者など 					
試験方法	治療期間：4週間 プラセボ群および実薬群：1日1回 (夜)					
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第1週のそう痒の重症度の平均スコア (患者による過去24時間評価) ・前治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア (患者による過去24時間評価) 					
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第2,3,4週のそう痒の重症度の平均スコア (患者による過去24時間評価) ・投与第1週、全治療期間、ならびに投与第2,3,4週におけるそう痒の重症度の平均スコア、膨疹数の平均値および膨疹サイズの平均値 (患者による時点評価) とそう痒持続時間の平均値 (患者による過去24時間評価) ・そう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ (治験責任医師による評価) ・紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無 (治験責任医師による評価) ・安全性 					
結果	主要評価 投与第1週および全治療期間における主要評価項目は、プラセボと比較し、レボセチリジン3用量で統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。 全治療期間における用量-効果の関係はレボセチリジン3用量間で統計学的に有意な線形性がみられ ($p=0.02$) 高用量ほど強い効果が得られた。 治療第1週および全治療期間で評価したそう痒の重症度の平均スコア (過去24時間評価)					
	期間	投与群	被験者数	平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE)	プラセボとの差 (98% CI)
	ベースライン	プラセボ	60	2.25 (0.50)		
		LCTZ2.5mg	69	2.08 (0.53)		
		LCTZ5mg	62	2.07 (0.50)		
LCTZ10mg		55	2.04 (0.57)			
第1週	プラセボ	60	2.07 (0.69)	2.02 (0.09)		
	LCTZ2.5mg	69	1.08 (0.83)	1.10 (0.09)	0.93 (0.63, 1.23) ^(a)	
	LCTZ5mg	62	0.91 (0.71)	0.93 (0.09)	1.10 (0.80, 1.40) ^(a)	
	LCTZ10mg	55	0.86 (0.65)	0.88 (0.10)	1.14 (0.83, 1.46) ^(a)	
全治療期間	プラセボ	60	1.89 (0.74)	1.84 (0.09)		
	LCTZ2.5mg	69	1.00 (0.78)	1.02 (0.08)	0.82 (0.53, 1.11) ^(a)	
	LCTZ5mg	62	0.91 (0.71)	0.92 (0.09)	0.91 (0.62, 1.21) ^(a)	
	LCTZ10mg	55	0.70 (0.57)	0.73 (0.09)	1.11 (0.81, 1.41) ^(a)	
(a) $p < 0.001$						

	<p>副次的評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ そう痒の重症度（過去 24 時間） 投与第 2,3,4 週における平均スコアについて、レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は統計学的に有意であった ($p < 0.001 \sim p=0.002$)。 ・ そう痒の重症度（評価時点） 投与第 1,2,3,4 週の平均スコアについて、レボセチリジン各用量とプラセボとの差は全ての週で統計学的に有意であった ($p < 0.001 \sim p=0.002$)。 ・ 膨疹数、膨疹サイズ（評価時点） 投与第 1 週においては、いずれもレボセチリジン各用量とプラセボとの差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。投与第 3,4 週では膨疹数、膨疹サイズのいずれもレボセチリジン 2.5mg および 5mg とプラセボとの差は統計学的に有意ではなかったが、効果不十分により脱落した被験者の割合がプラセボで高いことを考慮する必要があると考えられた。 ・ そう痒持続時間（過去 24 時間） 第 1 週におけるプラセボとレボセチリジン各用量との調整済み平均スコアの差は、統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。第 2,3 週の平均スコアの差は、第 1 週と比べると小さかったが、統計学的に有意であった ($p \leq 0.007$)。第 4 週の平均スコアの差は有意ではなかった。これら第 2,3,4 週の結果は効果不十分により脱落した被験者の割合がプラセボで高いことを考慮する必要があると考えられた。 ・ 治験責任医師による評価 投与 1 週間後の「そう痒なし」および「膨疹なし」の被験者の割合には用量 - 効果関係が認められ、レボセチリジンの高用量で「そう痒なし」「膨疹なし」の被験者の割合が高かった。投与終了後の膨疹サイズはレボセチリジン各用量でプラセボと比較して減少が認められた。紅色皮膚描記症はすべての群で減少が認められた。クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹がベースラインで認められた被験者は少なく、投与終了時にこれらの症状がなしと評価された被験者の割合がプラセボで大方が、効果不十分で脱落した被験者の割合がプラセボで高かったことを考慮する必要があると考えられる。 <p>安全性</p> <p>最も多くみられた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛と傾眠であった。傾眠はレボセチリジン 10mg で最も高く (16.9%)、頭痛はプラセボで最も高かった (12.7%)。このほかに発現頻度が高かったのは、無力症、背(部)痛および咽頭炎であった。治験薬と関連した重篤な有害事象はなかった。</p> <p>結論</p> <p>慢性特発性蕁麻疹の症状軽減におけるレボセチリジン 3 用量の有効性が確認された。傾眠の発現頻度がレボセチリジン 10mg でやや高かったことから、5mg 投与がより良好なリスク / ベネフィットを示すと考えられた。</p>
--	---

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 比較試験

①季節性アレルギー性鼻炎 (A222 試験)

試験デザイン	セチリジン 10mg およびプラセボを対照としたレボセチリジン (5mg 錠 1 日 1 回夜、1 週間投与) の有効性および安全性を比較する多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験																											
対象	2 年以上芝または雑草花粉による SAR の既往のある 12 ~ 65 歳の患者 797 例 (レボセチリジン群 319 例、セチリジン群 318 例、プラセボ群 160 例)																											
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験組入れ時の皮膚テストまたは特異的 IgE 抗体検査 (RAST) で少なくとも 1 種以上の芝または雑草花粉に陽性の患者。 ・ 4 つの主要な症状 (T4SS: くしゃみ、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒) があり、合計スコアが 6 以上の患者。 ・ 抗ヒスタミン剤、充血除去剤およびコルチコイドを規定通り休薬することが可能な患者。 																											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・ 短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・ 抗ヒスタミン薬又は外用 / 経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・ セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など 																											
試験方法	治療期間: 1 週間 <ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ群: 1 日 1 回 (夜) ・ レボセチリジン (LCTZ) 群: 5mg、1 日 1 回 (夜) ・ セチリジン (CTZ) 群: 10mg、1 日 1 回 (夜) 																											
主要評価項目	全投与期間中に患者が毎日評価した 4 症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒) の合計スコア (T4SS) の平均値																											
副次的評価項目	個々の症状に関する日誌スコアの平均値、T5SS (T4SS に鼻閉を加えた 5 症状の合計スコア)、治験責任医師が評価した T4SS																											
結果	<p>主要評価</p> <p>全投与期間 (1 週間) での調整済み平均 T4SS のレボセチリジンとセチリジンの差の両側 90% CI (-0.41, 0.17) は、セチリジンの平均スコアの 20% 信頼限界 (-0.78, 0.78) 範囲内であり、両薬剤が臨床的に同等であることが示された。</p> <p>T4SS の同等性解析 (PP 解析集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>平均値 (SD)^(a)</th> <th>調整平均値 (SE)</th> <th>調整平均値の差 [90% CI]^(b)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与前</td> <td>LCTZ</td> <td>281</td> <td>7.91 (2.11)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CTZ</td> <td>278</td> <td>7.81 (2.03)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全治療期間</td> <td>LCTZ</td> <td>280</td> <td>4.03 (2.24)</td> <td>4.00 (0.124)</td> <td rowspan="2">-0.12 [-0.41; 0.17]</td> </tr> <tr> <td>CTZ</td> <td>278</td> <td>3.87 (2.26)</td> <td>3.89 (0.124)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LCTZ: レボセチリジン、CTZ: セチリジン、SD: 標準偏差、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間 (a) 平均スコア (被験者の評価) (b) CTZ-LCTZ</p>	期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [90% CI] ^(b)	投与前	LCTZ	281	7.91 (2.11)			CTZ	278	7.81 (2.03)			全治療期間	LCTZ	280	4.03 (2.24)	4.00 (0.124)	-0.12 [-0.41; 0.17]	CTZ	278	3.87 (2.26)	3.89 (0.124)
期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [90% CI] ^(b)																							
投与前	LCTZ	281	7.91 (2.11)																									
	CTZ	278	7.81 (2.03)																									
全治療期間	LCTZ	280	4.03 (2.24)	4.00 (0.124)	-0.12 [-0.41; 0.17]																							
	CTZ	278	3.87 (2.26)	3.89 (0.124)																								

<p>副次的評価 レボセチリジン 5mg とセチリジン 10mg の 1 日 1 回投与は、T4SS の改善においてプラセボと有意な差を示した。 プラセボとの T4SS の比較 (ITT 解析集団)</p>						
期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [97.5% CI] ^(b)	検定 ^(c)
投与前	プラセボ	160	7.83 (2.05)			
	LCTZ	319	7.94 (2.11)			
	CTZ	318	7.79 (2.10)			
全治療期間	プラセボ	158	5.81 (2.26)	5.81 (0.169)		
	LCTZ	317	4.11 (2.32)	4.09 (0.119)	1.73 [1.26; 2.19]	< 0.001
	CTZ	315	3.90 (2.29)	3.93 (0.119)	1.88 [1.42; 2.35]	< 0.001
<p>LCTZ：レボセチリジン CTZ：セチリジン SD：標準偏差 SE：標準誤差 CI：信頼区間 (a) 平均スコア (被験者の評価) (b) プラセボとの比較 (c) 投与前を共変量とした共分散分析</p>						
<p>安全性 重篤な有害事象はなかった。各群の有害事象の発現率は 3 群間で類似しており、30-31%の範囲であった。</p>						
有害事象名	プラセボ N (%) N=160	LCTZ N (%) N=319	CTZ N (%) N=318			
精神系障害 傾眠	5 (3%)	28 (9%)	20 (6%)			
中枢及び末梢神経障害 頭痛	11 (7%)	25 (8%)	33 (10%)			
全身障害 無力症 疲労 発熱	3 (2%) 1 (1%) 2 (1%)	6 (2%) 7 (2%) 3 (1%)	8 (3%) 2 (1%) 1 (<1%)			
自律神経系障害 口内乾燥	2 (1%)	9 (3%)	6 (2%)			
呼吸器系障害 咽頭炎 鼻出血 鼻炎	2 (1%) 1 (1%) 3 (2%)	6 (2%) 2 (1%) 1 (<1%)	8 (3%) 5 (2%) 3 (1%)			
白血球及び細網内皮系障害 白血球増多 (症)	1 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)			
消化器系障害 腹痛	3 (2%)	4 (1%)	3 (1%)			
赤血球障害 ビリルビン血症	1 (1%)	3 (1%)	4 (1%)			
<p>LCTZ：レボセチリジン CTZ：セチリジン</p>						

V. 治療に関する項目

②通年性アレルギー性鼻炎 (A00266 試験)⁹⁾

試験デザイン	プラセボを対照としたレボセチリジン (5mg 錠 1日1回就寝前、6週間投与) の有効性および安全性を比較する多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験																																								
対象	2年以上ダニ (ハウスダスト) による PAR の既往のある 12～71歳の患者 294例 (レボセチリジン群 150例、プラセボ 144例)																																								
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1年以内にダニ (ハウスダスト) に対する皮膚テスト又は RAST が陽性 ・4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒) の合計スコア (T4SS) の平均値が5以上 ・抗ヒスタミン薬、充血除去剤及びステロイド薬を規定通り休薬することが可能な患者 																																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・抗ヒスタミン薬又は外用/経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など 																																								
試験方法	観察期間：8週間 投与期間：6週間 (最初の1週間はプラセボを投与) ・プラセボ群：プラセボ錠 1日1回投与 (就寝前) ・レボセチリジン群：レボセチリジン 5mg 錠 1日1回投与 (就寝前)																																								
主要評価項目	最初の1週間及び最初の4週間における患者が毎日評価したアレルギー性鼻炎の4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒および目のそう痒) の重症度スコア合計 (T4SS) の総平均値																																								
副次的評価項目	全治療期間における患者が毎日評価したアレルギー性鼻炎の4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒および目のそう痒) の重症度スコア合計 (T4SS) の総平均値、個々の症状及び安全性の評価																																								
結果	主要評価 レボセチリジンの1日1回投与は、最初の1週間及び最初の4週間のいずれもプラセボに比し、通年性アレルギー性鼻炎の主要4症状の重症度スコアを有意に改善した。																																								
	就寝前の平均 T4SS (過去 24 時間評価、ITT 解析集団) <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>平均値 (SD)</th> <th>調整平均値 (SE)</th> <th>検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベースライン (投与前)</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>7.44 (1.80)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>7.69 (1.89)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1週</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>6.10 (2.28)</td> <td>6.16 (0.193)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>5.00 (2.38)</td> <td>4.94 (0.185)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1～4週</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>5.34 (2.26)</td> <td>5.39 (0.183)</td> <td rowspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>4.21 (2.20)</td> <td>4.17 (0.176)</td> </tr> </tbody> </table>						投与群	N	平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	検定	ベースライン (投与前)	プラセボ	142	7.44 (1.80)			LCTZ	150	7.69 (1.89)			第1週	プラセボ	142	6.10 (2.28)	6.16 (0.193)	p<0.001	LCTZ	150	5.00 (2.38)	4.94 (0.185)	第1～4週	プラセボ	142	5.34 (2.26)	5.39 (0.183)	p<0.001	LCTZ	150	4.21 (2.20)
	投与群	N	平均値 (SD)	調整平均値 (SE)	検定																																				
ベースライン (投与前)	プラセボ	142	7.44 (1.80)																																						
	LCTZ	150	7.69 (1.89)																																						
第1週	プラセボ	142	6.10 (2.28)	6.16 (0.193)	p<0.001																																				
	LCTZ	150	5.00 (2.38)	4.94 (0.185)																																					
第1～4週	プラセボ	142	5.34 (2.26)	5.39 (0.183)	p<0.001																																				
	LCTZ	150	4.21 (2.20)	4.17 (0.176)																																					
LCTZ：レボセチリジン SD：標準偏差 SE：標準誤差																																									

③慢性蕁麻疹 (A00269 試験) ¹⁰⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験																																								
対象	18歳以上の過去3ヶ月間に6週間以上、明確な原因のないCIUの既往歴のある18～79歳の患者166例(レボセチリジン群81例、プラセボ群85例)																																								
主な登録基準	1週間のベースライン期間の少なくとも3日間に過去24時間のそう痒の重症度が2以上、かつ評価時点での膨疹スコアが1以上の患者																																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦 ・老人性そう痒症、原因の特定される蕁麻疹 ・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者 ・レボセチリジン、ピペラジン誘導体及び添加物に過敏症の患者 ・効果判定に影響を及ぼす皮膚疾患(乾癬、アトピー性皮膚炎など)のある患者など 																																								
試験方法	投与期間：4週間 ・プラセボ群：1日1回(夜) ・レボセチリジン群：5mg、1日1回(夜)																																								
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第1週のそう痒の重症度の平均スコア(患者による過去24時間評価) ・全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア(患者による過去24時間評価) 																																								
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第2、3、4週のそう痒の重症度の平均スコア(患者による過去24時間評価) ・投与第1週、全治療期間、ならびに投与第2、3、4週におけるそう痒の重症度の平均スコア、膨疹数の平均値および膨疹サイズの平均値(患者による時点評価)とそう痒持続時間の平均値(患者による過去24時間評価) ・そう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ(治験責任医師による評価) ・紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無(治験責任医師による評価) ・安全性 																																								
結果	主要評価 レボセチリジン5mgのそう痒の重症度は、投与第1週において、プラセボに比べて大きく低下し、レボセチリジン5mgとプラセボの調整済み平均スコアの差(95%CI)は0.78(0.53, 1.04)であった(P<0.001)。全治療期間においても、レボセチリジン5mgのそう痒の重症度はプラセボに比べて大きく低下し、レボセチリジン5mgとプラセボの調整済み平均スコアの差(95%CI)は、0.62(0.38, 0.86)であった(P<0.001)。 ベースライン時および投与第1週および全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア(過去24時間評価、ITT解析集団)																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>群</th> <th>N</th> <th>平均スコア(SD)</th> <th>調整済み平均スコア(SE)</th> <th>プラセボとの差[95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベースライン(投与前)</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>2.06(0.57)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>79</td> <td>2.07(0.61)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1週</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>1.80(0.84)</td> <td>1.80(0.09)</td> <td rowspan="2">0.78[0.53; 1.04]^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>79</td> <td>1.02(0.85)</td> <td>1.02(0.09)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全治療期間(4週間)</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>1.54(0.87)</td> <td>1.56(0.09)</td> <td rowspan="2">0.62[0.38; 0.86]^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>80</td> <td>0.93(0.75)</td> <td>0.94(0.09)</td> </tr> </tbody> </table>					期間	群	N	平均スコア(SD)	調整済み平均スコア(SE)	プラセボとの差[95%CI]	ベースライン(投与前)	プラセボ	82	2.06(0.57)			LCTZ	79	2.07(0.61)			第1週	プラセボ	82	1.80(0.84)	1.80(0.09)	0.78[0.53; 1.04] ^(a)	LCTZ	79	1.02(0.85)	1.02(0.09)	全治療期間(4週間)	プラセボ	82	1.54(0.87)	1.56(0.09)	0.62[0.38; 0.86] ^(a)	LCTZ	80	0.93(0.75)
期間	群	N	平均スコア(SD)	調整済み平均スコア(SE)	プラセボとの差[95%CI]																																				
ベースライン(投与前)	プラセボ	82	2.06(0.57)																																						
	LCTZ	79	2.07(0.61)																																						
第1週	プラセボ	82	1.80(0.84)	1.80(0.09)	0.78[0.53; 1.04] ^(a)																																				
	LCTZ	79	1.02(0.85)	1.02(0.09)																																					
全治療期間(4週間)	プラセボ	82	1.54(0.87)	1.56(0.09)	0.62[0.38; 0.86] ^(a)																																				
	LCTZ	80	0.93(0.75)	0.94(0.09)																																					
LCTZ：レボセチリジン SD：標準偏差 SE：標準誤差 CI：信頼区間 (a) P<0.001																																									
副次的評価 評価時点でのそう痒の重症度および過去24時間のそう痒持続時間については、投与第1週および全治療期間においてプラセボに比べて統計学的に有意な改善が示され(投与第1週;P<0.001、全治療期間;P<0.001)、膨疹数と膨疹サイズについても、投与第1週および全治療期間においてプラセボに比べて統計学的に有意な改善が示された(P≤0.001)。 投与1週間後および投与終了時に治験責任医師により評価されたレボセチリジン5mgのそう痒の重症度、膨疹数と膨疹サイズについては、プラセボに比べて統計学的に有意な改善が認められた。紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無については2群間に差は認められなかった。																																									

V. 治療に関する項目

	<p>安全性</p> <p>治療期間中に発現した有害事象がみられた被験者数は、プラセボに比べてレボセチリジン 5mg でわずかに多かった。もっともよく報告された有害事象は頭痛と疲労であり、レボセチリジン群では 12.3%であった。また、プラセボでは頭痛 4.7%、疲労 1.2%であった。</p> <p>試験中に死亡は認められなかった。プラセボの 1 名で試験薬の服用前に重篤な有害事象 [喉頭水腫 (浮腫)] が報告された。有害事象により試験中止に至った被験者は認められなかった。レボセチリジン 5mg の 3 名 (1.8%) で投与終了時に臨床検査値の異常が認められた。そのうち 2 名は血清 GOT (AST) / 血清 GPT (ALT) 上昇、1 名は NPN 上昇 (血中クレアチニン上昇) であった。血清 GOT (AST) / 血清 GPT (ALT) 上昇のうち 1 名は測定の誤りの可能性があり、他の 1 名は併用薬によるものであった。NPN (非蛋白性窒素) 上昇は、(長期旅行後の) 脱水によるものであった。これら 3 名の臨床検査値異常は消失した。特定の器官系の異常を示唆する臨床検査値の傾向は認められなかった。</p>
--	---

2) 安全性試験

A00306 試験

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、3 治療群並行群間比較試験
対象	花粉による喘息を併発した 12 歳以上の SAR 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 季節性アレルギー性鼻炎の罹患年数が 2 年以上で、芝花粉飛散時期になると毎年症状が現れる患者 ・ 試験実施地域の季節性アレルゲン (芝花粉) に対する過敏症 (RAST 検査クラス 3 以上、または皮膚テスト++) が (年内に) 確認されている患者 ・ 花粉による喘息 (芝花粉飛散時期に喘息症状のあきらかな増悪) が確認されている患者で、過去 3 年間に喘息増悪を 1 回以上発現している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・ 抗ヒスタミン薬又は外用 / 経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・ レボセチリジンおよびセチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など
試験方法	<p>観察期間 16 週間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ群：プラセボを 16 週間投与 ・ レボセチリジン 5mg 早期投与群：レボセチリジンを 16 週間投与 ・ レボセチリジン 5mg 花粉飛散後投与群：プラセボを 8 週間投与後、レボセチリジンを 8 週間投与
主要評価項目	レボセチリジン (LCTZ) 5mg/日を早期投与した際の、ランダム化来院後 12 週間の鼻炎症状の軽減効果をプラセボと比較する。なお、有効性の評価は T4SS (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒の重症度スコアの合計) の解析による。
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、ランダム化割付け後 12 週間の花粉による喘息症状の軽減効果をプラセボと比較する。 ・ LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、実際の芝花粉飛散開始後 4 週間の花粉飛散期 (各週および全 4 週間) ならびに実際の芝花粉飛散開始後の全観察期間の鼻炎および喘息症状の軽減効果をプラセボと比較検討する。 ・ LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、花粉による鼻炎および喘息症状の発現への遅延効果をプラセボと比較検討する。 ・ LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、次の期間の鼻炎症状の軽減効果を T5SS (T4SS に鼻閉スコアを追加) に基づいてプラセボと比較検討する。 ・ LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、鼻炎および喘息に対する救済薬の使用量減少効果をプラセボと比較検討する。 ・ LCTZ 5mg 投与の安全性を評価する。
結果	<p>有効性</p> <p>鼻炎：</p> <p>LCTZ の投与を早期に開始したところ、試験開始後 12 週間を通じ、鼻炎症状 (T4SS 及び T5SS) がプラセボと比較して有意に軽減された。有効性の主要解析では、T4SS の調整済み平均値の群間差は 0.65 (95% CI:0.27 ~ 1.03, P < 0.001) であった。16 週間の治療期間、花粉飛散期開始後 4 週間、全花粉飛散期 (すなわち、花粉飛散開始日から最終評価可能日までの期間) においても、T4SS および T5SS は有意に軽減された。レボセチリジン 5mg 早期投与では各鼻炎症状 (くしゃみ発作、鼻汁、目のそう痒の平均スコア) も、すべての評価期間を通じ、プラセボと比較して有意に低値であった。LCTZ 投与の早期開始により、鼻炎の初発症状発現までの期間はほぼ 2 倍に延長され、鼻炎の発症リスクも低減された。</p>

	<p>喘息： 治療群間で統計学的に有意な、あるいは臨床的に意義のある差は認められなかった。治験開始後1週時～16週時における TASS スコアの調整済み平均値を下記に示す。レボセチリジン 5mg 早期投与では16週間の治療期間中に喘息の救済薬を使用した被験者の割合はレボセチリジン 5mg 花粉飛散後投与に比べて低かった (56.0% 対 67.3%)。しかし、花粉飛散期になると、喘息の救済薬使用の割合にほとんど差はみられなかった (49.3% 対 48.4%)。また、PEF および FEV₁ 値に関しても、16週間の治療期間中のいずれの評価時点においても、レボセチリジン 5mg 早期投与であきらかに有益な効果は確認されなかった。</p> <p>安全性 本治験において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は3名 (レボセチリジン 5mg 早期投与2名、レボセチリジン 5mg 花粉飛散後投与1名) に認められたが、いずれも治験薬との関連性はないと判定された (レボセチリジン 5mg 早期投与では1名が投与開始68日目に左の単径ヘルニアを、別の1名が投与開始33日目に精巣捻転を発現した。レボセチリジン 5mg 花粉飛散後投与では1名が治験開始32日目のプラセボ投与中に重度の喘息発作を発現した)。 本治験中に認められたレボセチリジン投与時の有害事象は、過去に本薬投与時に報告のあった有害事象と同様であった。発現頻度の高かった有害事象は頭痛 (全被験者における発現頻度 16.1%)、咽喉頭疼痛 (7.8%)、鼻咽頭炎 (5.0%)、疲労 (4.4%) であった。</p>
--	--

A00264 試験¹¹⁾

試験デザイン	多施設共同並行群間ランダム化二重盲検 QOL 治療効果探索試験
対象	持続性アレルギー性鼻炎の成人
主な登録基準	持続性アレルギー性鼻炎 (週4日以上症状があり、それが4週間以上連続してみられる) に罹患している成人男性または女性の外来患者であって、以下の条件を満たす者；花粉の季節およびハウスダストへの曝露による症状発現、少なくともダニと花粉 (芝および/またはヒカゲミズ) に対する皮膚テストまたは特異的 IgE 抗体検査 (RAST) 陽性。被験者選定期間において、T5SS スコア (過去24時間評価) が15点中6点以上の日が4日以上であること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・短時間作用型吸入β₂刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・抗ヒスタミン薬又は外用/経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・レボセチリジンおよびセチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など
試験方法	<p>観察期間6ヵ月間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボを6ヵ月間投与 ・レボセチリジン群：レボセチリジンを6ヵ月間投与
主要評価項目	投与4週間後における RQLQ により評価した QOL 合計スコアのベースラインからの変化量および4週間の投与期間中に24時間にわたり評価した T5SS の平均スコア
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与1週間、3ヵ月、4.5ヵ月および6ヵ月後における RQLQ (合計スコア) のベースラインからの変化量 ・投与第1週、3ヵ月、4.5ヵ月および6ヵ月間における24時間にわたり評価した T5SS 平均値 ・投与4週間、3ヵ月、4.5ヵ月および6ヵ月後における SF-36 質問票によるサマリースコアのベースラインからの変化量 ・投与第1～4週および6ヵ月間の全投与期間における救済薬の使用頻度と使用期間
結果	<p>有効性 主要評価項目である第1～4週の投与後の RQLQ 合計スコアのベースラインからの変化量ならびに投与第1～4週における T5SS 平均スコア (ITT 解析) は、プラセボと比較してそれぞれ0.36ポイント以上、1ポイント以上の改善が認められた。したがって、レボセチリジン 5mg の1日1回投与は、投与4週間における持続性アレルギー性鼻炎における健康関連 QOL の改善および投与4週間における投与中の症状改善に対して、プラセボに比し統計学的に優れていることが示され、臨床的に意義があると考えられた。 投与4週間後における RQLQ 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 解析) は、レボセチリジンとプラセボの調整済み平均値の差が0.48 (95% CI : 0.29 ~ 0.67) と、レボセチリジンの方が優れており、この差は統計学的に極めて有意であり (P < 0.001)、臨床的に意義があると考えられた。</p>

V. 治療に関する項目

<p>投与4週間における T5SS 平均スコア (ITT 解析) は、レボセチリジンとプラセボの調整済み平均値の差が 1.14 (95% CI: 0.75 ~ 1.52) と、レボセチリジンの方が優れており、この差は統計学的に極めて有意であり (P < 0.001)、臨床的に意義があると考えられた。</p> <p>これらの評価項目は PP 解析においても同様の結論が得られた。</p> <p>持続性アレルギー性鼻炎の治療におけるレボセチリジンの有益な効果は、疾患の進行に関する被験者の全般改善度により確認された。投与4週間後において、中等度改善あるいは著明改善がみられた被験者の割合は、プラセボ 33.3% に対し、レボセチリジン 59.0% であった。この割合は 6 ヶ月間の投与期間終了時まで安定していた。</p> <p>レボセチリジンはプラセボに比べ、併存疾患の発症頻度が低下すること、アレルギー性鼻結膜炎と併存疾患に対する医療資源の消費が減少すること、およびアレルギー性鼻結膜炎とその併存疾患による生産性損失が減少することが示され、持続性アレルギー性鼻結膜炎に対する 6 ヶ月間のレボセチリジン投与の有益な効果がさらに裏付けられた。</p> <p>第 1 ~ 4 週の投与期間における救済薬としての局所クロモグリク酸 (点鼻薬および/または点眼薬) の使用頻度は、プラセボに比べ、レボセチリジンで有意に減少していた。また、投与第 1 ~ 4 週および 6 ヶ月間において、救済薬として局所クロモグリク酸を使用した被験者では、その使用期間がプラセボに比しレボセチリジンで有意に減少していた。</p> <p>安全性</p> <p>本治験で得られた安全性に関するデータは、これまでにレボセチリジンの使用により得られているデータに一致するものであった。投与期間中に発現した有害事象の全体的な発現頻度は両群で同程度であった。治験薬に関連する有害事象として報告されたもののうちレボセチリジンおよびプラセボで 1% を超えたものは、疲労 (それぞれ 6.1%、4.8%)、傾眠 (6.1%、1.5%)、頭痛 (3.2%、3.3%)、口内乾燥 (3.2%、0.7%) および無力症 (1.1%、0.4%) であった。8 件の重篤な有害事象で治験薬に関連すると判断されたものはなかった。レボセチリジン 5mg で 11 名 (4.0%) およびプラセボで 8 名 (2.9%) が有害事象のため投与を中止した。</p>

3) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セチリジン塩酸塩、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オキサトミド、ケトチフェンフマル酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン、メキタジン等のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<作用部位>

- 1) 鼻及び皮膚組織に存在するヒスタミン H₁ 受容体
- 2) 好酸球、肥満細胞、好中球などの細胞

<作用機序>

本剤はアレルギー反応の即時相と遅発相の両相に作用する。即時相では、選択的かつ強い抗ヒスタミン作用と肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用によりアレルギーの諸症状を速やかに改善する。遅発相では、主に好酸球の遊走と活性化を抑制することによりアレルギー性炎症の持続と進展を抑制すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用

①ヒスタミン H₁ 受容体結合親和性および選択性¹²⁾

レボセチリジンはヒスタミン H₁ 受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高く、ヒスタミン H₂、ヒスタミン H₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの受容体に対する親和性は低い（ヒト、ラット、モルモット）

・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

レボセチリジンはヒスタミン H₁ 受容体に対してセチリジンおよびデキストロセチリジンよりもそれぞれ約2および25倍高い結合親和性を有することが示された。

マウス大脳皮質膜標品における³H-メピラミン結合阻害活性

被験物質	IC ₅₀ (nM)	nH
レボセチリジン	12 ± 4	0.90 ± 0.06
セチリジン	27 ± 12	0.90 ± 0.01
デキストロセチリジン	310 ± 40	0.82 ± 0.11

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

nH: ヒル係数

VI. 薬効薬理に関する項目

・ヒトヒスタミン H₁ 受容体発現細胞を用いたメピラミン結合阻害試験

ヒトヒスタミン H₁ 受容体に対してレボセチリジンおよびセチリジンは高い結合親和性を示し、レボセチリジンの結合阻害活性 (K_i = 2.5nM) はセチリジン (K_i = 6.1nM) の約 2 倍であり、dextrocetirizine (K_i = 73nM) の約 30 倍であった。

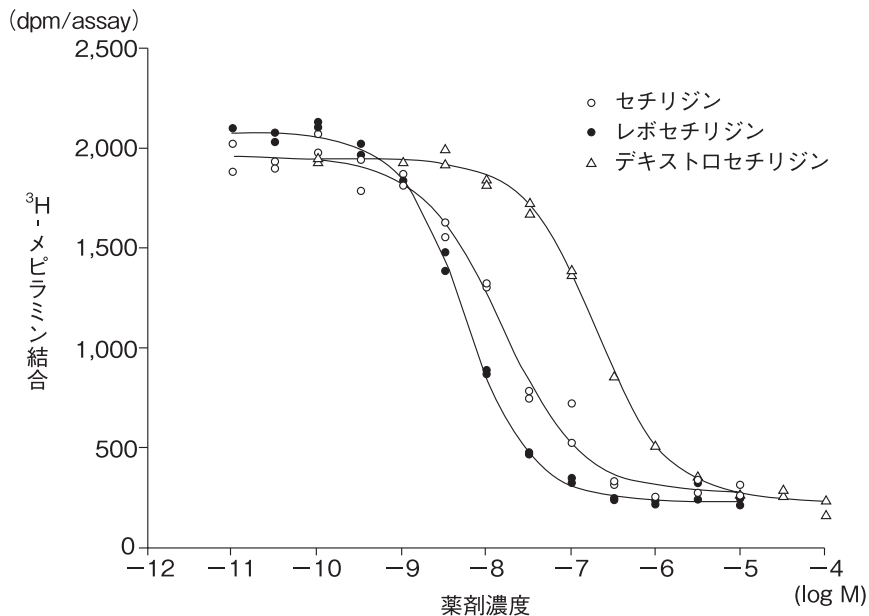


図 ヒト H₁ 受容体に対する ³H-メピラミン結合阻害活性

・種々の受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性

レボセチリジンは 17 種類の G 蛋白共役型受容体およびイオンチャネルに対して、ヒスタミン H₁ 受容体とアドレナリン α₂C4 受容体を除きほとんど結合親和性を示さなかった。

レボセチリジンは、アドレナリン α₂C4 受容体に対する標識リガンドの特異的結合を 10μM で約 80% 阻害したが、その親和性 (pK_i=5.8) は、ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性 (pK_i=8.5) の 500 分の 1 であり、セチリジンと同程度の選択性であった。

各種受容体およびイオンチャネルにおける標識リガンド結合阻害試験

受容体	組織	標識リガンドの特異的結合に対する阻害率 (%)		
		レボセチリジン (10μM)	セチリジン塩酸塩 (10μM)	デキストロセチリジン (10μM)
ヒスタミン H ₁	ヒトクローン	100 ± 1	100 ± 1	98 ± 1
ヒスタミン H ₂	モルモット大脳皮質	22 ± 13	15 ± 11	15 ± 14
ヒスタミン H ₃	モルモット大脳皮質	3 ± 1	-2 ± 3	6 ± 4
アデノシン A ₁	ヒトクローン	11 ± 5	0 ± 6	8 ± 4
アドレナリン α ₁	ラット大脳皮質	57 ± 5	44 ± 8	9 ± 6
アドレナリン α ₂ C2	ヒトクローン	44 ^a	35 ^a	1 ^a
アドレナリン α ₂ C4	ヒトクローン	82 ± 1	75 ± 1	43 ± 2
アドレナリン α ₂ C10	ヒトクローン	29 ± 2	22 ± 2	8 ± 3
アドレナリン β ₁	ラット大脳皮質	4 ± 2	1 ± 8	3 ± 2
ドパミン D ₁	ラット線条体	9 ± 3	6 ± 6	1 ± 1
ドパミン D ₂	ラット線条体	5 ± 6	2 ± 2	-2 ± 1
ムスカリン	ラット大脳皮質	2 ± 1	6 ± 6	4 ± 2
セロトニン 5-HT _{1A}	ラット海馬	-2 ± 4	0 ± 3	-2 ± 1
セロトニン 5-HT ₂	ラット大脳皮質	33 ± 1	32 ± 10	7 ± 1

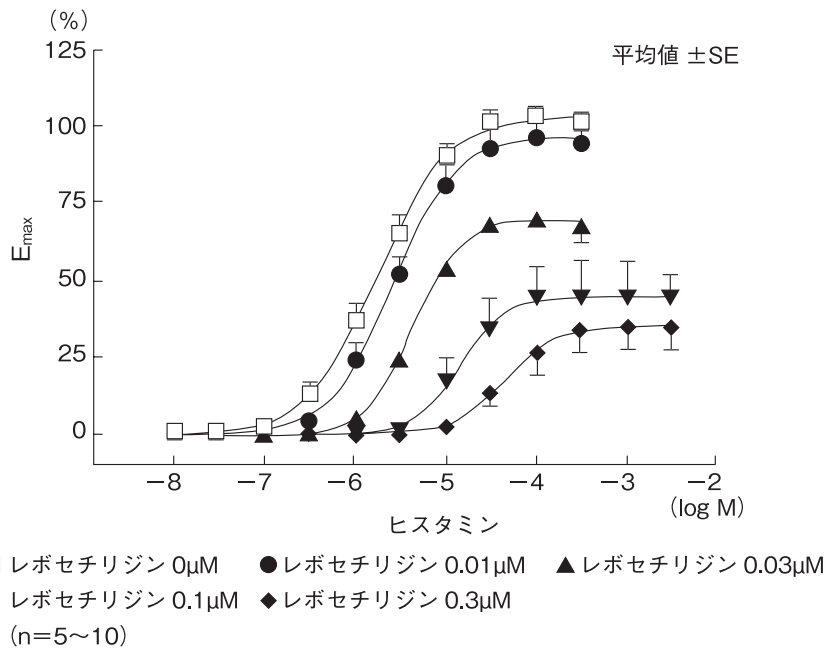
L-type Ca ²⁺	ラット大脳皮質	17 ± 5	16 ± 2	13 ± 3
Na ⁺ type1	ラット大脳皮質	-1 ± 2	-4 ± 2	-4 ± 4
Na ⁺ type2	ラット大脳皮質	1 ± 2	-3 ± 0	-7 ± 16

平均値 ± SD (n=3, a : n=1)

②ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用 (摘出気管標本)

モルモット摘出気管標本を用いて、濃度 - 反応曲線を検討した結果、レボセチリジンはモルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮反応を濃度依存的に抑制した。¹³⁾

レボセチリジンおよびセチリジンのモルモット摘出気管標本におけるヒスタミン誘発収縮反応に対する pA₂ はそれぞれ 7.87、7.25 であり、レボセチリジンはセチリジンよりも約 4 倍高い抗ヒスタミン作用を示した。



E_{max} (%) : 被験物質添加前のヒスタミン (1μM) による最大収縮反応 (E_{max}) に対する被験物質添加時のヒスタミンによる最大収縮反応の割合 (%)
平均値 ± 標準誤差 (n=5-10) 実線は近似曲線

図 モルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮に対するレボセチリジンの拮抗作用

表 モルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮に対する拮抗作用

組織標本	被験物質	pK _b (傾き, n)	pA ₂ (n)	pD ₂ ¹ (n)
気管	レボセチリジン	7.70 (1.25 ± 0.13, 17)	7.87 ± 0.23 (17)	7.03 ± 0.37 (17)
	セチリジン塩酸塩	7.31 (0.90 ± 0.14, 26)	7.25 ± 0.38 (26)	6.65 ± 0.32 (27)
	デキストロセチリジン	- (0.76 ± 0.06, 28)	6.39 ± 0.28 (28)	NA
	クロルフェニラミン	- (0.77 ± 0.05, 18)	8.75 ± 0.17 (18)	NA
	ロラタジン	7.29 (0.97 ± 0.09, 15)	7.28 ± 0.18 (15)	6.01 ± 0.52 (15)
	テルフェナジン	- (0.72 ± 0.11, 16)	7.22 ± 0.29 (16)	6.36 ± 0.48 (16)

平均値 ± 標準偏差

pK_b : アンタゴニストの解離定数 K_b (モル濃度) の負の常用対数

- : Schild プロット解析の傾きが 1 未満のため pK_b 算出せず

pD₂¹ : アゴニストによる最大反応を 50% 低下させるアンタゴニスト濃度 (モル濃度) の負の常用対数

NA : 適応なし

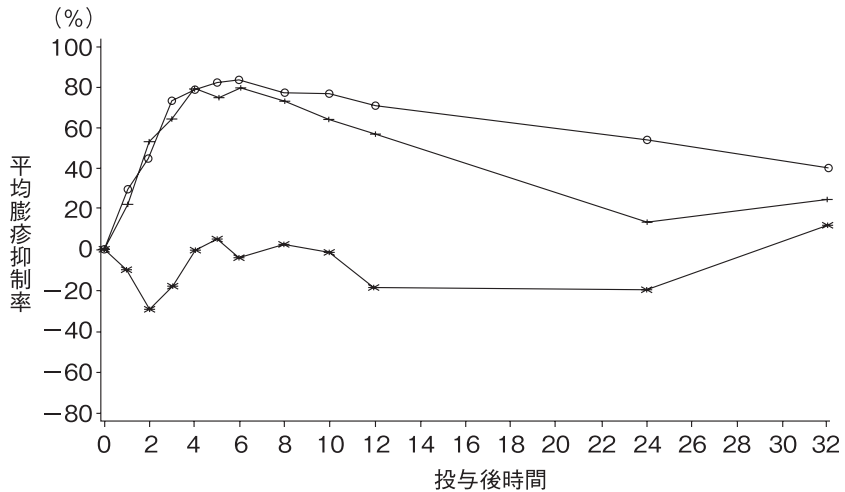
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

③ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用（ヒト、外国人データ）¹⁴⁾

i) セチリジンおよびデキストロセチリジンとの比較

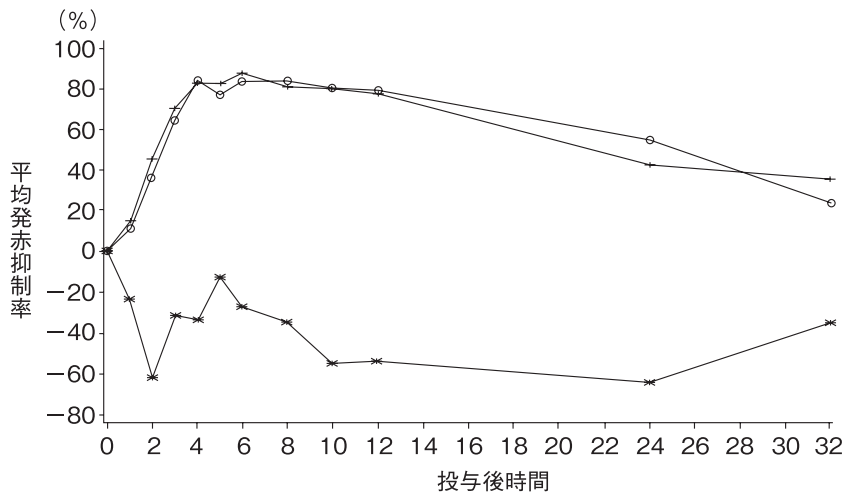
健康成人男性 18 例に、二重盲検、3 期クロスオーバー法により、セチリジン 5mg ならびにレボセチリジン 2.5mg およびデキストロセチリジン 2.5mg を投与し、ヒスタミン誘発性皮膚膨疹・発赤反応に対する抑制効果を比較した。

レボセチリジンのヒスタミン誘発性膨疹および発赤に対する抑制効果は、投与後 1 時間から顕著に認められ、投与後 6～8 時間で抑制率は最大値（膨疹：83.8%、発赤：83.6%）を示し、投与後 32 時間の時点でも抑制効果が認められた。また、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程度の膨疹および発赤抑制効果が得られた。なお、デキストロセチリジンはヒスタミン誘発性膨疹および発赤に対して抑制効果はみられなかった。



○=2.5mg レボセチリジン * =2.5mg デキストロセチリジン +=5mg セチリジン

図 レボセチリジン 2.5mg、デキストロセチリジン 2.5mg、セチリジン 5mg を単回経口投与したときの平均膨疹抑制率 (%)



○=2.5mg レボセチリジン * =2.5mg デキストロセチリジン +=5mg セチリジン

図 レボセチリジン 2.5mg、デキストロセチリジン 2.5mg、セチリジン 5mg を単回経口投与したときの平均発赤抑制率 (%)

ii) 他の抗ヒスタミン薬との比較 (ヒト、外国人データ)

健康成人男性 18 例に、二重盲検、無作為化、単回経口投与、6 期クロスオーバー法により、レボセチリジン 5mg、エバスチン 10mg、フェキソフェナジン 180mg、ロラタジン 10mg、ミゾラスチン 10mg およびプラセボを単回経口投与したときのヒスタミン誘発膨疹・発赤反応の抑制作用を検討した。各薬剤投与時のヒスタミン誘発膨疹および発赤面積の AUC (0-24 h) の平均値およびレボセチリジンとの比較を下表に示した。レボセチリジン 5 mg 投与時のヒスタミン誘発膨疹および発赤面積の AUC (0-24 h) の平均値は検討した薬剤中もっとも低かった。

レボセチリジンと他の抗ヒスタミン薬との膨疹および発赤表面積の AUC_(0~24h) の比較

評価項目	投与薬剤 (投与量)	平均値 (標準偏差)	レボセチリジンとの比較 ¹⁾ 平均値の差 (98.75% CI) ²⁾
膨疹面積の AUC _(0-24h) (mm ² .h)	レボセチリジン (5mg)	114 (89)	-
	エバスチン (10mg)	281 (154)	167 (67,268)
	フェキソフェナジン ³⁾ (180mg)	259 (169)	145 (44,246)
	ロラタジン (10mg)	390 (115)	277 (176,377)
	ミゾラスチン ⁴⁾ (10mg)	251 (135)	137 (37,238)
	プラセボ	694 (301)	-
発赤面積の AUC _(0-24h) (mm ² .h)	レボセチリジン (5mg)	3445 (1508)	-
	エバスチン (10mg)	9562 (3520)	6117 (3385,8849)
	フェキソフェナジン ³⁾ (180mg)	7298 (3567)	3854 (1121,6586)
	ロラタジン (10mg)	14683 (4419)	11238 (8506,13970)
	ミゾラスチン ⁴⁾ (10mg)	7420 (3229)	3975 (1242,6707)
	プラセボ	24746 (8339)	-

n = 18

- 1) 被験者、投与期、投与を因子として共分散分析を行った。
- 2) 98.75%信頼区間
- 3) 本邦における承認用量は 120mg/日である。
- 4) 本邦未承認薬

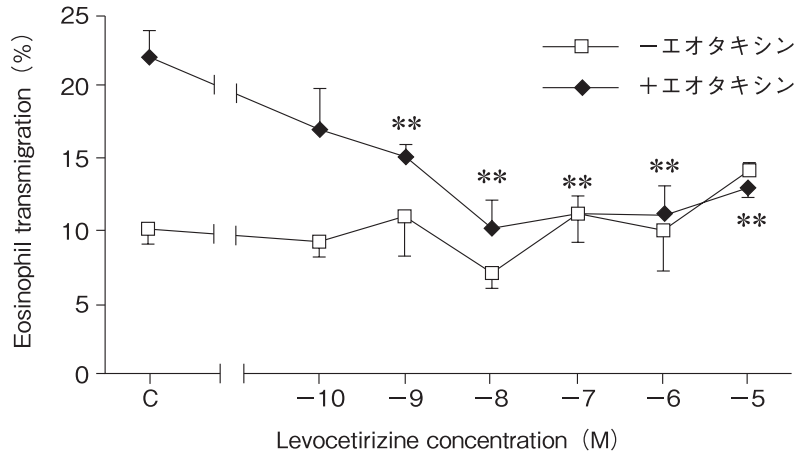
④ヒスタミン誘発鼻反応抑制作用 (ヒト、外国人データ)

健康成人 24 例に、二重盲検、クロスオーバー法により、レボセチリジン 5mg、デキストロセチリジン 5mg、セチリジン 10mg およびプラセボを単回経口投与し、ヒスタミンによる鼻腔気道抵抗上昇の抑制作用を検討した。レボセチリジン 5mg 投与時では、セチリジン 10mg 投与時と同程度の鼻腔気道抵抗上昇抑制作用がみられた。また、デキストロセチリジンには抑制作用は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤好酸球に対する作用 (in vitro)

正常ヒト皮膚微小血管内皮細胞(HMVEC-d)および正常ヒト肺微小血管内皮細胞(HMVEC-l)を用いて、好酸球のエオタキシン刺激による血管内皮細胞間隙遊走(TEM)に対する作用を検討した結果、レボセチリジン(0.001~10 μ M)は好酸球に前処理することによりHMVEC-dおよびHMVEC-lにおけるエオタキシン刺激による好酸球のTEMを抑制した。

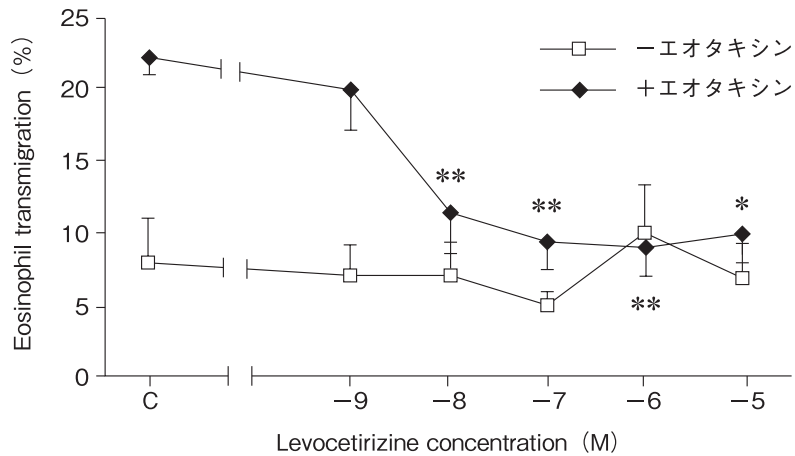


平均値 ± 標準誤差 (n \geq 4)

C: コントロール

** : p<0.005 vs コントロール (t検定)

HMVEC-dにおけるエオタキシン刺激好酸球のTEMに対する抑制作用



平均値 ± 標準誤差 (n \geq 4)

C: コントロール

* : p<0.05, ** : p<0.005 vs コントロール (t検定)

HMVEC-lにおけるエオタキシン刺激好酸球のTEMに対する抑制作用

⑥細胞接着分子産生抑制作用 (ヒト、外国人データ)

レボセチリジン塩酸塩5mg投与は、プラセボ投与に比較し花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からの血管内皮細胞接着分子(VCAM-1)産生を抑制した。

2) ヒスタミン誘発アレルギーモデルに対するレボセチリジンの効果 (マウス、ラット)

ラット及びマウスに、レボセチリジン、オロパタジン、セチリジン、ジフェンヒドラミン及びフェキソフェナジンを経口投与し、60分後にヒスタミン誘発アレルギー症状 (くしゃみ、鼻掻き、皮膚掻き、血管浸透性) を誘発させ、症状の抑制効果を検討した。結果、レボセチリジンは特に血管透過性を強力に抑制したことから、膨疹及び発赤に対してより有用であることが示唆された。

鼻アレルギー疾患モデル (マウス) から算出した ED₅₀ (mg/kg)

	くしゃみ	鼻掻き
レボセチリジン	0.63	0.73
セチリジン	3.36	3.29
フェキソフェナジン	56.14	67.07
オロパタジン	0.64	0.79
ジフェンヒドラミン	4.03	14.99

皮膚アレルギー疾患モデルから算出した ED₅₀ (mg/kg)

	引掻き行動	血管透過性亢進反応 (マウス)	血管透過性亢進反応 (ラット)
レボセチリジン	1.09	0.01	0.07
セチリジン	4.56	0.08	0.35
フェキソフェナジン	> 100	0.92	7.55
オロパタジン	1.32	0.05	0.08
ジフェンヒドラミン	12.48	2.03	0.70

(3) 作用発現時間・持続時間

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 (2) 薬効を裏付ける試験成績 ③ヒスタミン誘発皮膚反応抑制作用 参照

4) その他の作用

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

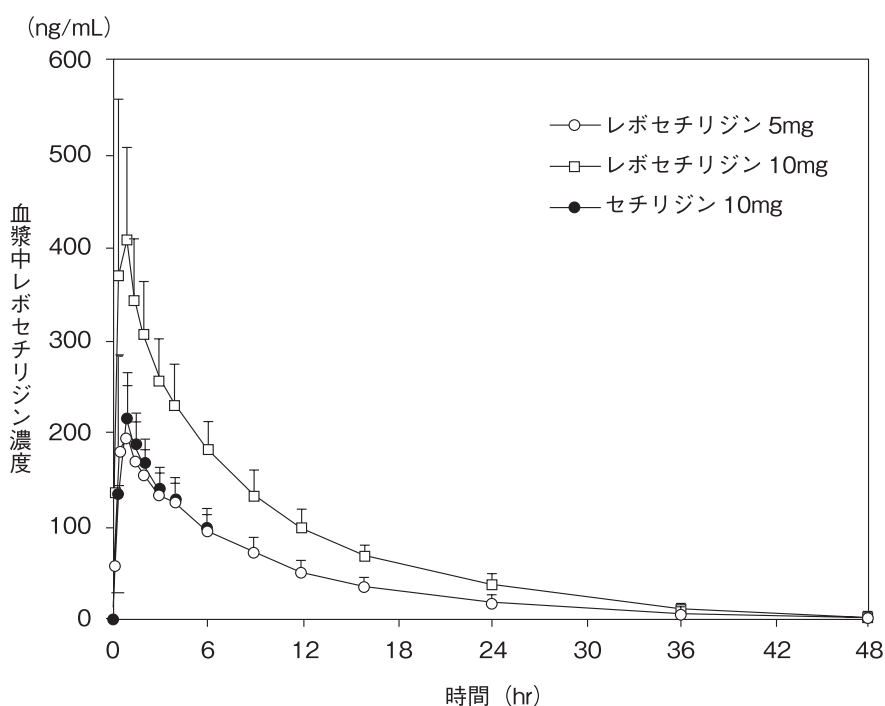
(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与（健康成人男性）（111580 試験）

健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後 1 時間には最高血漿中濃度 232.6ng/mL に到達した。血漿中濃度の消失半減期は約 7.3 時間であった。また、10mg を単回経口投与したとき、投与量増量に伴う C_{max} の上昇及び AUC の増加が認められた。セチリジン塩酸塩 10mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後 1 時間には最高血漿中濃度 228.3ng/mL に達し、消失半減期は約 7.3 時間であった。



血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)
レボセチリジン	5mg	1.00 (0.25 - 4.00)	232.60 ± 64.49	7.33 ± 0.98	1814.06 ± 392.49
	10mg	0.75 (0.50 - 2.00)	480.00 ± 104.01	7.57 ± 0.89	3546.51 ± 712.14
セチリジン	10mg	1.00 (0.50 - 2.00)	228.30 ± 40.67	7.32 ± 0.78	1875.37 ± 377.94

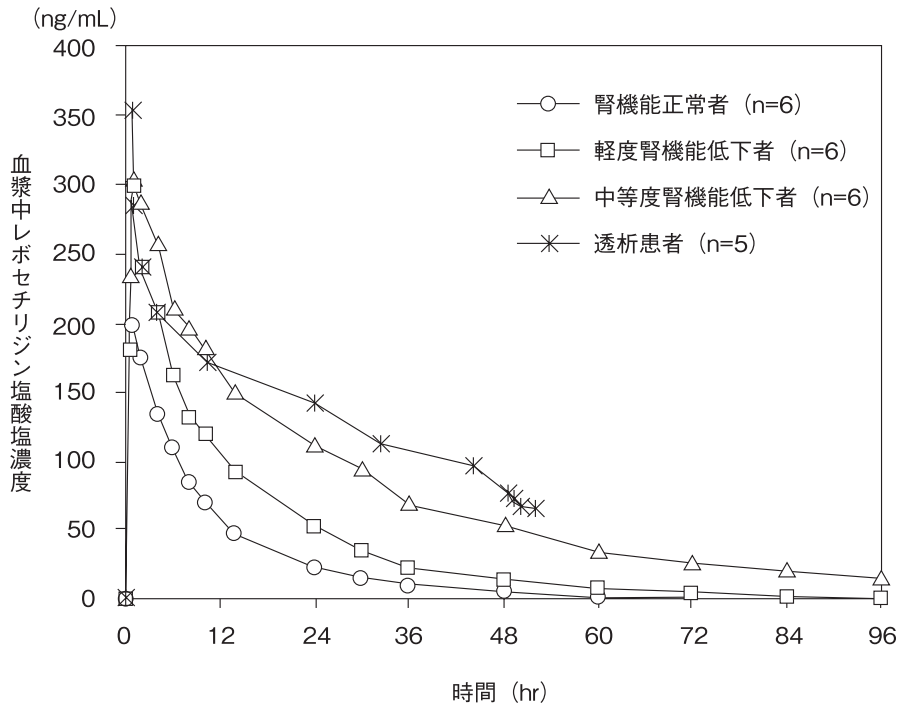
n = 20、平均値 ± 標準偏差、 T_{max} : 中央値 (範囲)

2) 反復経口投与（健康成人男女）＜外国人データ＞（A238 試験）

健康成人男女 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg を 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度は投与開始後 2 日までに定常状態に到達し、 $AUC_{0,24}$ について算出した累積係数は 1.08 であった。

3) 腎機能低下患者<外国人データ> (A230 試験 A234 試験)

腎機能正常者 6 例、クレアチニンクリアランスが 45 ~ 90mL/min (軽度)、10 ~ 45mL/min (中等度) の腎機能低下者 12 例ならびに血液透析を必要とする重度の腎機能低下者 5 例に、レボセチリジン塩酸塩 5mg を単回経口投与した時、腎機能正常者に比べ、腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ は約 1.8 ~ 5.7 倍増加し、 $t_{1/2}$ は約 1.4 ~ 3.9 倍に延長した。



腎機能正常者および腎機能低下者における血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度

腎機能正常者および低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (n=6)	軽度低下 (n=6)	中等度低下 (n=6)	重度低下 (n=5)
CLcr (mL/min/1.73m ²)	98.7 ± 7.2	62.4 ± 9.8	26.4 ± 10.3	0
C _{max} (ng/mL)	220.5 ± 68.78	295.2 ± 60.76	320.0 ± 67.06	358.0 ± 90.64
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	2212.5 ± 282.60	3884.4 ± 769.85	8290.9 ± 3653.54	12579 ± 3518.4
t _{1/2} (hr)	10.4 ± 2.76	14.9 ± 3.12	25.2 ± 9.73	41.0 ± 15.54
CLr (mL/min/1.73m ²)	25.6 ± 4.64	14.3 ± 5.13	4.2 ± 2.33	-
CL/f (L/hr)	2.29 ± 0.27	1.33 ± 0.25	0.68 ± 0.22	0.43 ± 0.15

平均値 ± SD

CLcr: クレアチニンクリアランス

CLr: 腎クリアランス

CL/f: 全身クリアランス

4) 高齢者<外国人データ>

65 歳以上の健康高齢者 9 例にレボセチリジン塩酸塩 30mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した時、レボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは健康成人と比較して約 25%低かった。

(4) 中毒域

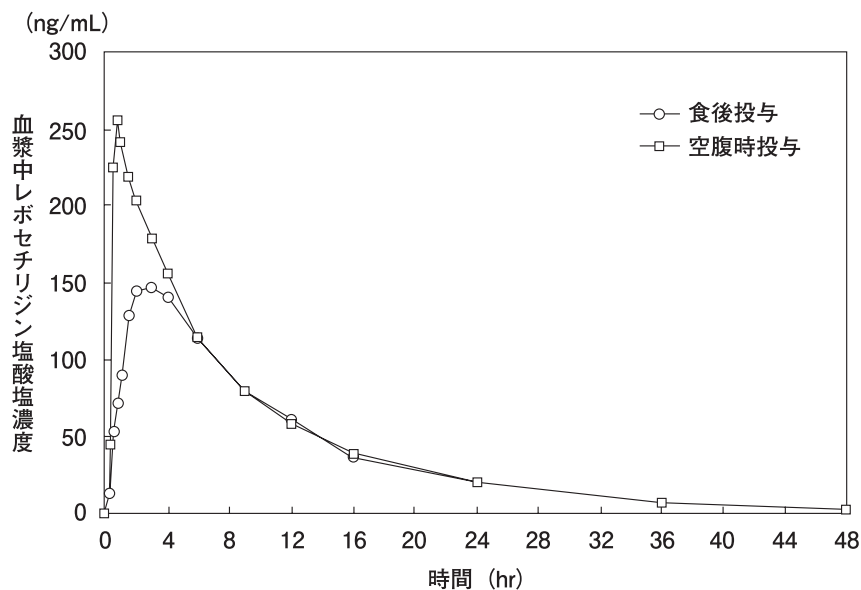
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<外国人データ>

健康成人男女 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べ、食後投与の血漿中レボセチリジン塩酸塩の T_{max} は約 1.3 時間遅延し、 C_{max} が約 35% 低下したが、AUC に顕著な差はみられなかった。



レボセチリジン塩酸塩 5mg を空腹時および食後投与したときの血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度推移

レボセチリジン塩酸塩 5mg を食後および空腹時単回経口投与したときのレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	レボセチリジン 5mg	
	食後投与	空腹時投与
C_{max} (ng/mL)	175.02 (36.79)	269.72 (46.95)
T_{max} (hr)	2.00 (0.75 - 6.00)	0.75 (0.50 - 2.00)
AUC_{0-last} (ng.hr/mL)	1846.94 (485.03)	2157.53 (514.74)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	1899.78 (522.32)	2203.90 (542.37)
$t_{1/2}$ (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)

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg、10mg を経口投与した時の見かけの全身クリアランスはそれぞれ 2.44 (± 0.57) L/hr、2.48 (± 0.58) L/hr であった。

注) 数値は平均値 (± 標準偏差)

(6) 分布容積

健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg、10mg を経口投与した時の見かけの分布容積はそれぞれ 25.14 (± 3.74) L、26.7 (± 5.00) L であった。

注) 数値は平均値 (± 標準偏差)

(7) 血漿蛋白結合率

[¹⁴C] - レボセチリジン (0.2 ~ 5 μg/mL) の in vitro でのヒト血漿蛋白結合率は約 92% であった。セチリジンを添加した時のレボセチリジン、デキストロセチリジンの血漿蛋白結合率は 92.6% および 85.9% であり、レボセチリジンの方が高かった。

ヒトにおけるレボセチリジンおよびセチリジンの血漿蛋白結合率 (%)

	レボセチリジン	セチリジン	セチリジン	
			デキストロセチリジン	レボセチリジン
平均値	92.0	89.2	85.9	92.6

N=5-6

3. 吸収

健康成人男性 20 例にレボセチリジン 5mg および 10mg を経口投与した時のレボセチリジンの C_{max} はそれぞれ 232.6ng/mL および 480.0ng/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 1814.1ng.hr/mL および 3546.5ng.hr/mL で、ほぼ用量に依存してレボセチリジンの曝露量が増加した。また、T_{max} はそれぞれ 1 時間および 0.75 時間 (中央値) であり、レボセチリジンの消化管からの吸収は速やかであった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 分布

日本人健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg を空腹時に単回経口投与したとき、レボセチリジンの見かけの分布容積は 25.14L であり、限局的な分布を示すことが示唆された。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに ^{14}C -レボセチリジン 2 および 25mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能を検討した時、放射能は大部分の組織で投与 0.5 時間後に最大となり、大脳および小脳では血漿中よりも低かった。

(2) 血液-胎盤関門透過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 14 日のラットに ^{14}C -レボセチリジン 2mg/kg を単回経口投与したときの放射能は羊水、胎盤および胎児でも検出された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：セチリジンのデータ>

分娩後 9～11 日のラットに ^{14}C -セチリジン 1 又は 10mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中に放射能が認められた。乳汁中濃度 / 血漿中濃度比は 1mg/kg 投与時は 0.2～0.8、10mg/kg 投与時は 0.9～1.6 であった。イヌにおいて静脈内投与した場合も同様の成績であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雄ラットに ^{14}C -レボセチリジン 2mg/kg を単回経口投与したときの放射能は速やかに体内に吸収され、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、肝臓および腎臓でもっとも高く、大脳および小脳では血漿中よりも低かった。放射能は投与 168 時間後には大部分の組織で BG レベル (25dpm) 未満となった。また、 ^{14}C -レボセチリジン 25mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能は 2mg/kg 群と同じ分布パターンを示した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<外国人データ>

ヒトにおいてレボセチリジンはほとんど代謝されず、その大部分は未変化体として尿中に排泄される。 ^{14}C -レボセチリジン塩酸塩溶液 5mg を単回経口投与後 48 時間までに少なくとも 13 種類のマイナーな尿中代謝物が同定され、尿中より回収された代謝物の総計は投与量の 3.5%であった。

レボセチリジンは代謝過程において、酸化 (水酸化、O-脱アルキル化、N-酸化、N-脱アルキル化)、グルクロン酸抱合、タウリン抱合およびメルカプツール酸生成を伴うグルタチオン抱合を受けると考えられる。

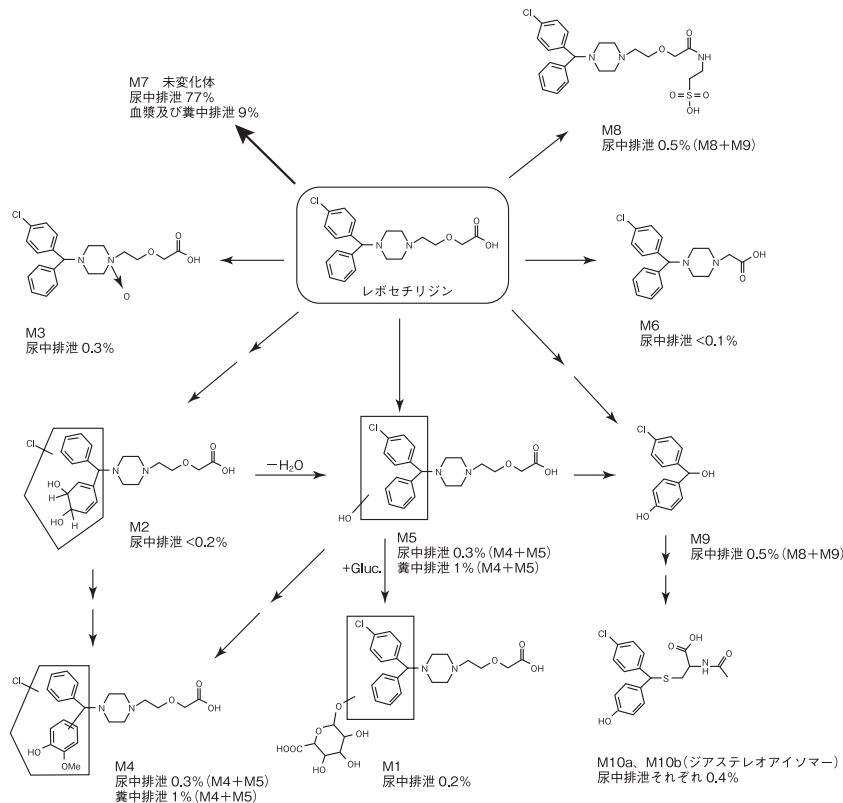


図 ヒトにおいて同定された尿および糞中の代謝物

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

レボセチリジンは主に CYP3A4 で脱アルキル体に、複数の CYP 分子種 (未同定) でフェニル基の水酸化体に代謝される (in vitro 試験)。また、レボセチリジンは臨床用量の C_{max} 付近の濃度で CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 および 3A4 を阻害せず、UGT1A 並びに CYP1A2、2C9、および 3A4 を誘導しない (in vitro 試験)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

レボセチリジンは主に尿中に未変化体として排泄される。

(2) 排泄率<外国人データ>

健康成人男女 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg を空腹時単回経口投与したときの投与後 48 時間までのレボセチリジン塩酸塩の累積尿中排泄率は約 73%であった。

健康成人男性 4 例に [¹⁴C]-レボセチリジン塩酸塩溶液 5mg を空腹時単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中の放射能回収率はそれぞれ 85.4%及び 12.9%であった。¹⁵⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率<外国人データ>

慢性間欠性血液透析を必要とする (CLcr=0) 成人男女5 例に、レボセチリジン塩酸塩 5mg を単回経口投与し、4 時間の血液透析を実施した結果、血液透析クリアランスは約 22mL/min (平均値) で、レボセチリジンの除去率は約 8.5%であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	レボセチリジン塩酸塩
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]

（解説）

腎機能低下者にレボセチリジン塩酸塩 5mg を単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べて腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ は約 1.8 ～ 5.7 倍増加し、 $t_{1/2}$ は約 1.4 ～ 3.9 倍に延長した結果が認められている（外国人データ）。

そのため、高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）に対して、本剤の投与は禁忌と設定した。また、軽度及び中等度の腎障害患者に対しては、クレアチニンクリアランスに応じて本剤の投与量を減量し慎重に投与すること。

詳細は「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

（解説）

腎機能正常者に比べて腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ が増加し、 $t_{1/2}$ が延長した結果が認められている（外国人データ）。従って、軽度及び中等度の腎障害患者に対しては、クレアチニンクリアランスに応じて本剤の投与量を減量し慎重に投与すること。なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。

詳細は「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

（解説）

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていないため、セチリジン^{注1)}の薬物動態を参考に設定した。

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン^{注1)}塩酸塩 10mg を単回経口投与した場合、肝機能正常成人に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、 C_{max} の上昇、AUC の増大が認められた（外国人データ）。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (mg.hr/L)
健康成人 (n=14)	1.0 ± 0.5	384 ± 103	7.4 ± 1.6	3.3 ± 0.9
原発性胆汁性肝硬変患者 (n=6)	1.0 ± 0.4	498 ± 118	13.8 ± 1.8	6.4 ± 1.6

平均値 ± 標準偏差

注1) ラセミ体であるセチリジンの R- エナンチオマーがレボセチリジンである。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）

（解説）

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕

（解説）

一般に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用のある薬剤は、中枢神経刺激作用を示すことがあり、痙攣や発作が出現することがあること、これらは特に小児、てんかん患者等でみられると報告されていることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。

(解説)

ラセミ体であるセチリジンや、海外でのレボセチリジンの使用において、眠気が認められている。本剤投与中は患者に自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。

重要な基本的注意

- (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

(解説)

花粉症の初期治療における注意事項である日本アレルギー学会監修の「アレルギー疾患治療ガイドライン」（1995年改訂版）より、「花粉飛散1～2週間前より遊離抑制薬または新抗ヒスタミン薬で治療を開始し、季節終了時まで続ける」との記載に基づき設定した。

重要な基本的注意

- (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

(解説)

本剤は、長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないように設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬物名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。
リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ピルジカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルジカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。
---------------	--	-------------

注1) ラセミ体であるセチリジンの R- エナンチオマーがレボセチリジンである。

(解説)

本剤での相互作用の検討は実施されておらず、相互作用のデータがないことから、ラセミ体であるセチリジンでの相互作用を基に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>副作用</p> <p>レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R- エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。</p> <p><レボセチリジン塩酸塩の海外における試験></p> <p>[成人]</p> <p>アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1,292 例中 207 例 (16.0%) に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例 (5.2%)、頭痛 42 例 (3.3%)、疲労 39 例 (3.0%) であった。(承認時)</p> <p><セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査></p> <p>[成人]</p> <p>セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査 1,396 例中 189 例 (13.5%) に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1,396 例中 140 例 (10.0%) にみられ、主なものは眠気 84 例 (6.0%)、倦怠感 12 例 (0.9%)、口渇 9 例 (0.6%)、嘔気 7 例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST (GOT) 上昇 1.4% (17/1,182 例)、ALT (GPT) 上昇 1.5% (18/1,181 例)、好酸球増多 0.8% (9/1,114 例)、総ビリルビン上昇 0.5% (6/1,133 例) であった。</p> <p>成人を対象とした市販後の使用成績調査 5,759 例 (小児 163 例を含む) 中 207 例 (3.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 例 (2.6%)、倦怠感 9 例 (0.2%)、口渇 9 例 (0.2%)、浮動性めまい 8 例 (0.1%)、頭痛 6 例 (0.1%) 等であった。(セチリジン塩酸塩の再審査終了時)</p> <p>[小児]</p> <p>セチリジン塩酸塩ドライシロップ承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例 (4.2%) に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT (GPT) 上昇 8 例 (1.3%)、眠気 6 例 (1.0%) であった。</p>
--

(解説)

セチリジンは、2種類 (R 体と S 体) の鏡像異性体^{注)} (エナンチオマー) が等量存在することにより旋光性を示さなくなったラセミ体と呼ばれる状態の化合物である。この2種類の鏡像異性体から R 体 (R-エナンチオマー) のみとした化合物が、レボセチリジンである。

国内において、本剤の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていないため、レボセチリジン塩酸塩の海外における臨床試験の概要及びセチリジン塩酸塩の国内における臨床試験・使用成績調査の概要を示した。

注) 鏡像異性体とは、光学異性体と同義語として用いられており、空間的な結合の違いにより互いに重ね合わせることのできない鏡像の関係にある立体異性体のこと。旋光度を除くとその物理化学的性質は同じであるが、

ほとんどの場合、生物は天然の生理活性物質の光学異性体を別々の化合物として認識することができる。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注2)})

ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外において本剤の投与後にショック、アナフィラキシー様症状が報告されている。本剤投与後は、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。

重大な副作用と初期症状

(2) 痙攣（頻度不明^{注2)})

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外において、本剤の投与後に痙攣が報告されている。本剤投与後に痙攣の症状がみられた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

重大な副作用と初期症状

(3) 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明^{注2)})

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外において、本剤の投与後に肝機能障害や黄疸が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切に処置を行うこと。

重大な副作用と初期症状

(4) 血小板減少（頻度不明^{注2)})

血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外において、本剤の投与後に血小板減少が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切に処置を行うこと。

注2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

セチリジン塩酸塩で認められている副作用を以下に示す。次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠 ^{注3)} 、疲労 ^{注3)} 、無力症 ^{注3)} 、睡眠障害 ^{注3)} 、錯感覚 ^{注3)} 、幻覚 ^{注3)}
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増多、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹 ^{注3)}
眼		結膜充血、霧視	視覚障害 ^{注3)}
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	ALP 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注3)} 、呼吸困難 ^{注3)}

注3) 海外のレボセチリジン塩酸塩で認められている副作用を記載した。

(解説)

ラセミ体であるセチリジンならびに海外のレボセチリジンにおいて集積した副作用をもとに設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(レボセチリジン塩酸塩において、国内臨床試験は、1試験のみ行われており、その試験（薬物動態試験）で副作用報告が無い為)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

再審査結果通知後に記載予定。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分又はピペラジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。（「薬物動態」の項参照）

（解説）

高齢者（年齢：平均 68 歳）9 例にレボセチリジン塩酸塩 30mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときのレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人（年齢：平均 40 歳）と比較して約 25%低かったとのデータが報告されている（外国人データ）。

高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
健康成人 (n=27)	0.58 (0.58 - 2.08)	1635 ± 268	6.92 ± 1.10	13855 ± 2340
高齢者 (n=9)	1.08 (0.58 - 2.08)	1596 ± 287	8.92 ± 1.71	20382 ± 6025

平均値 ± 標準偏差、T_{max} : 中央値（範囲）

従って、高齢者に本剤を投与する場合は、低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕

（解説）

妊娠ラット（妊娠 14 日）に ¹⁴C- 標識体の 2 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物の血漿中放射能が投与 1 時間後に最大となり、放射能は羊水、胎盤及び胎児でも検出された。

胚・胎児発生に関する試験で胎児に対して影響はなかったが、レボセチリジンはラットの胎盤を通過したことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン^{注1)} 塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

注 1) ラセミ体であるセチリジンの R- エナンチオマーがレボセチリジンである。

（解説）

レボセチリジンでのデータはないが、ラセミ体であるセチリジンにおいて、分娩後 9～11 日のラットに 10 mg/kg を単回経口投与した場合、血漿中濃度とほぼ同様の授乳中移行が認められた¹⁶⁾。

一般にヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用のある薬剤は、中枢神経系に対し興奮と抑制の両作用を示し、通常用量では抑制的に作用し眠気等がみられるが、過量投与により痙攣等の興奮作用があらわれることがある。特に、乳・幼児では血液脳関門が未発達のため場合によっては痙攣を起こすことが報告されている^{17, 18)} ので、授乳中の患者には本剤投与中は授乳を避けるよう十分注意すること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は 7 歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

レボセチリジンにおいて国内での臨床試験が行われておらず、また、ラセミ体であるセチリジンにおける国内小児臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児又は7歳未満の幼児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験が少ないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

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

（解説）

一般に抗ヒスタミン作用や免疫抑制作用のある薬剤はアレルギー反応を修飾するため、皮内テスト等を実施する場合は、これらの薬剤が投与されていない時期を選ぶか、あるいはアレルギーの皮内反応に影響しないよう投与を一時中止することが望ましい。

13. 過量投与

過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。

処置：必要に応じて対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

（解説）

本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがあるので、必要に応じ対症療法を行うこと。なお、本剤の特異的な解毒剤はなく、透析では除去されない。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

（解説）

PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）の「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

15. その他の注意

該当しない。

16. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

H₁ 受容体以外の G 蛋白共役型受容体（ヒスタミン H₂ 及び H₃、アデノシン A₁、アドレナリン α₁、α₂C2、α₂C10 及び β₁、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂、ドパミン D₁ 及び D₂ ならびにムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅ 受容体）及びイオンチャネル（L-type Ca²⁺、Na⁺ type1 及び Na⁺ type2 チャネル）に対する結合親和性について検討した。その結果、レボセチリジンはこれらの G 蛋白共役型受容体及びイオンチャネルに対して強い親和性を示さず、いずれの標的蛋白においても少なくとも 500 倍以上の H₁ 受容体選択性を示した。また、セロトニン、アセチルコリン及びニコチン受容体機能並びに L-type Ca²⁺ チャネル機能に対して影響を及ぼさなかった。

以上より、レボセチリジンはヒト H₁ 受容体に対して選択的に作用し、その他の受容体及びイオンチャネルに対して作用する可能性は低いと考えられる。

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系、呼吸系及び胃腸管系に及ぼす影響に関する検討結果を下表に示した。レボセチリジンは中枢神経系及び心血管系に影響を示したものの、いずれも高用量においてのみ認められたものであり、ヒトの臨床推奨用量の約 30 倍までの用量では影響がみられなかったことから、レボセチリジンは、臨床使用したときに中枢神経系、心血管系、呼吸系及び胃腸管系に対して重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられる。

安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種	方法 / 観察項目	投与方法	投与量	試験結果	
中枢神経系	一般症状および行動	ラット	多次元行動観察法、6時間観察	経口	♂：25、50、100 (mg/kg)	50mg/kg：軽度の腹筋緊張の上昇 100mg/kg：軽度の反応性の低下
	自発運動量	ラット	2時間観察	経口	♂：25、50、100 (mg/kg)	影響なし
	麻酔作用	ラット	ペントバルビタール誘発睡眠	経口	♂：25、50、100 (mg/kg)	影響なし
心血管系	hERG 試験	hERG 発現アフリカツメガエル卵母細胞	voltage clamp 法	<i>in vitro</i>	0.3、3、30 (μM)	hERG K ⁺ チャネルに影響なし
	心筋遅延整流 K ⁺ チャネル	モルモット (単離心室筋細胞)	voltage clamp 法	<i>in vitro</i>	100 (μM)	100μM：急速活性型遅延整流 K ⁺ 電流を 45%にまで抑制
	プルキンエ線維の活動電位	イヌ (プルキンエ線維)	最大拡張期電位、活動電位振幅、活動電位 0 相の最大立ち上がり速度、活動電位持続時間	<i>in vitro</i>	0.3、3、30、300 (μM)	30、300μM：活動電位持続時間の延長
	循環動態試験	イヌ	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および血管抵抗、心電図、血液ガス	静脈内	♂：1、3.2、10 (mg/kg)	影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

徐脈性 QT 延長症候群モデル	イヌ	心電図、血圧、单相性活動電位	静脈内	♂:0.8、1.6、3.2 (mg/kg/hr)	QT 間隔延長および徐脈性不整脈を誘発せず
呼吸系	イヌ	1 回換気量、分時換気量、呼吸数	静脈内	♂: 1、3.2、10 (mg/kg)	影響なし
胃腸管系	ラット	消化管輸送能	経口	♂: 25、50、100 (mg/kg)	影響なし

(4) その他の薬理試験

ラットの睡眠覚醒リズム及び認知機能に対する作用¹⁹⁾

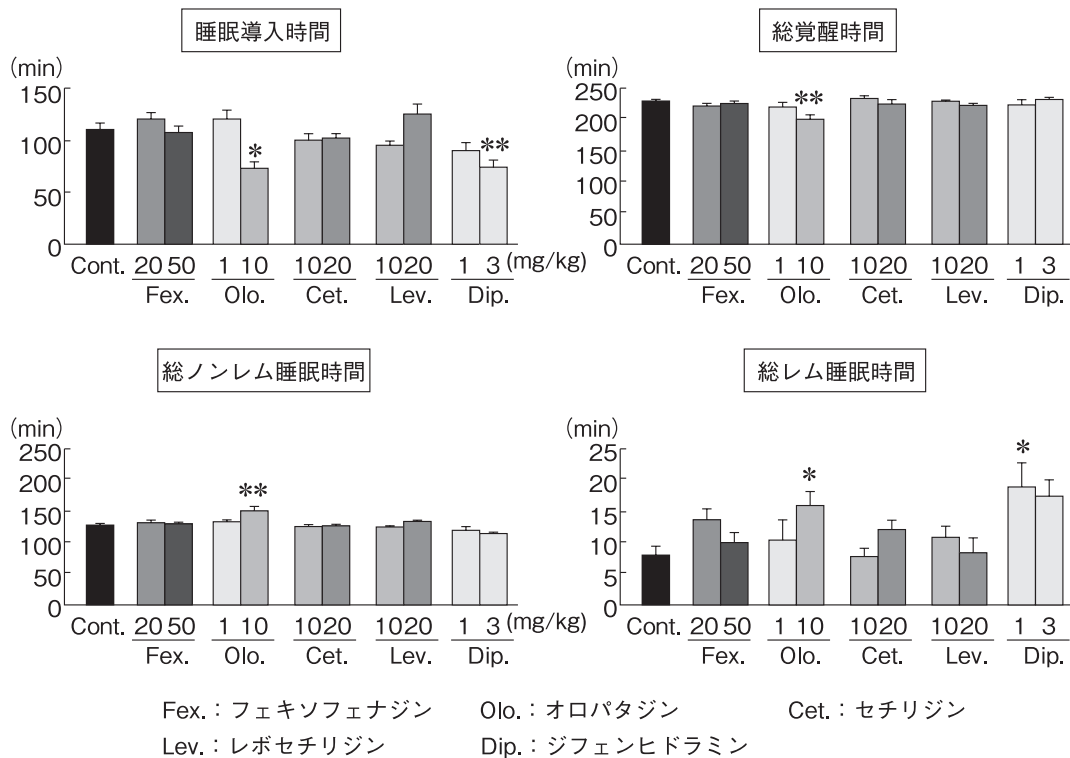
ラットに、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁したレボセチリジン、セチリジン、フェキソフェナジン、オロパタジン及びジフェンヒドラミンを経口投与し、睡眠覚醒リズムの評価として脳波及び筋電図を測定し、能動的回避反応の評価として刺激に対する回避反応時間を測定することで、中枢作用を検討した。尚、各薬剤は睡眠覚醒リズムの測定直前、能動的回避反応の測定 1 時間前に経口投与した。その結果、レボセチリジンはラットにおいて 20mg/kg の用量で眠気並びに認知機能障害を誘発しなかったことから、臨床使用した際に中枢に由来する副作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

*: p<0.05

**: p<0.01

n=8

平均 + 標準誤差 Dennett's test



Fex.: フェキソフェナジン

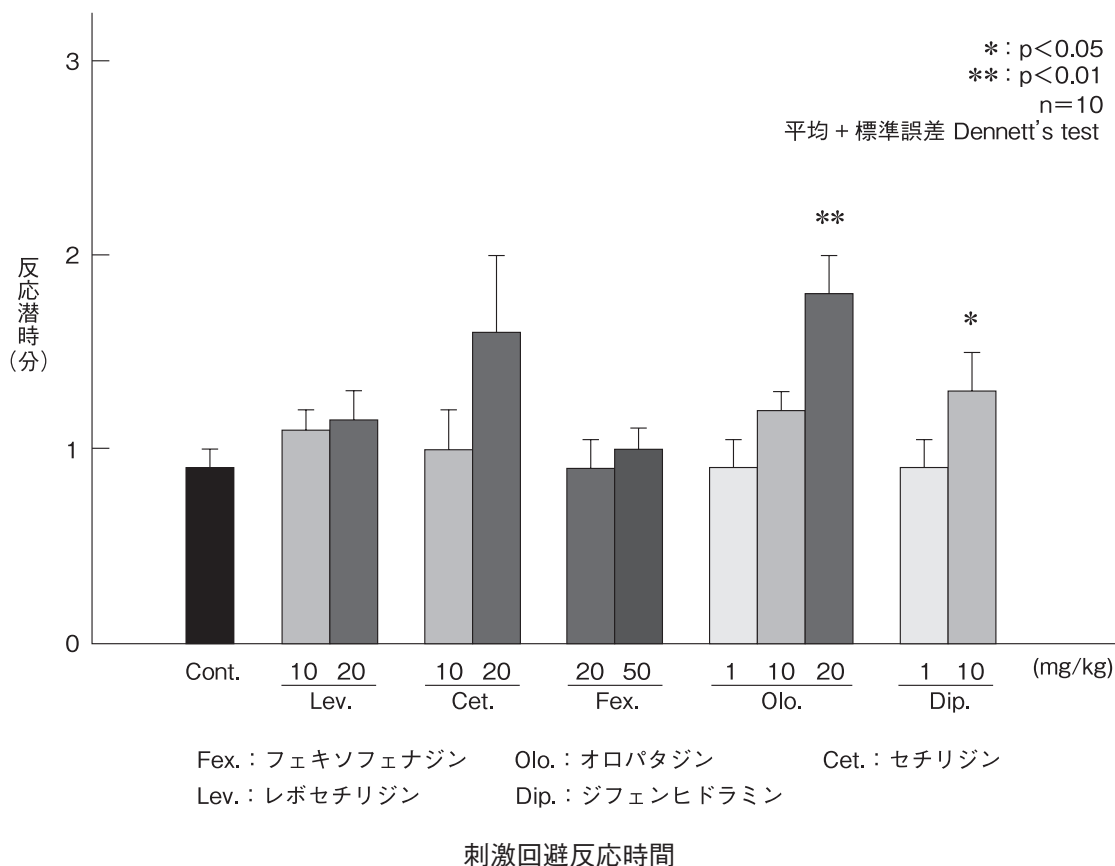
Olo.: オロパタジン

Cet.: セチリジン

Lev.: レボセチリジン

Dip.: ジフェンヒドラミン

睡眠サイクルの評価



2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

レボセチリジン Maus、ラットおよびイヌに単回経口投与したときのおもな所見は、げっ歯類では脱力、腹臥位、跳躍、呼吸障害および血様内容物を伴った消化管のうっ血/出血ならびにイヌでは流涎、嘔吐および下痢であった。試験成績より、経口投与時の概略の致死量はマウスおよびラットではともに560mg/kgであり、イヌでは320mg/kg超であった。なお、イヌにおける試験では、320mg/kg群で全例に嘔吐がみられたため、これ以上の高用量では検討していない。

単回投与毒性試験一覧表

動物種 / 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
NMRI マウス	経口	0, 240, 560, 1300, 3200	560	804
SD ラット	経口	0, 240, 560, 1300, 3200	560	472
ビーグル犬	経口	32, 100, 320	>320	>320

(2) 反復投与毒性試験

ラットおよびイヌにレボセチリジンを13週間経口投与した反復投与毒性試験を実施した。また、セチリジンとの毒性を比較するため、レボセチリジンおよびセチリジンを13週間経口投与した反復投与比較毒性試験を実施した。結果、ラットでは、いずれの投与量においても投与に関連する悪影響は認められなかったため無毒性量は75mg/kg/日と推定され、イヌでは、25mg/kg/日以上で嘔吐の発現頻度が増加したため8mg/kg/日と推定された。

また、ラットおよびイヌにおいてレボセチリジンとセチリジンは同様の毒性プロファイルを示した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験一覧表

動物種 / 系統	投与経路 / 期間	被験物質	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)	主な所見
SD ラット	経口 13 週間	レボセチリジン	0, 4, 8, 25, 75	75	変化なし
	経口 13 週間	レボセチリジン	0, 18.7, 37.5, 75	-	レボセチリジンとセチリジンは同様の毒性プロファイルを示した
		セチリジン	37.5, 75		
	経口* 13 週間	レボセチリジン	0, 18.7, 37.5, 75	-	レボセチリジンとセチリジンは同様の毒性プロファイルを示した
セチリジン		37.5, 75			
ビーグル犬	経口 13 週間	レボセチリジン	0, 8, 25, 75	8	25mg/kg/ 日以上： 嘔吐の発現頻度増加
	経口 13 週間	レボセチリジン	0, 37.5, 75	-	レボセチリジンとセチリジンは同様の毒性プロファイルを示した
		セチリジン	75		

*薬物血中濃度測定と直腸温測定のため再実施

(3) 生殖発生毒性試験

レボセチリジンおよびセチリジンを用いた 13 週間反復投与毒性試験および反復投与比較毒性試験ならびに、胚・胎児発生に関する試験において、レボセチリジンおよ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し、レボセチリジンの生殖機能への影響はセチリジンの毒性試験データ（セチリジン申請概要）により評価可能と判断したため、レボセチリジンを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験、出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験は実施しなかった。試験概要を以下に示す。

生殖発生毒性試験一覧

試験系	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)
胚・胎児発生に関する試験	SD ラット	妊娠 6 ～ 15 日 ^{注1)}	0, 50, 100, 200, 200 ^{注2)}	100
	NZW ウサギ	妊娠 6 ～ 18 日 ^{注1)}	0, 30, 60, 120, 120 ^{注2)}	60

注 1) 交尾確認日を妊娠 0 日とした

注 2) 比較対照としてセチリジンを投与

ラットにおいて、レボセチリジン 100mg/kg/ 日以上の群で一般状態の悪化および体重増加量 / 摂餌量への影響が観察された。また、200mg/kg/ 日群で胸骨分節未骨化の発現頻度に軽度の高値傾向がみられた。この群では母動物の体重増加量・摂餌量の低値ならびに胎児体重の軽度の低値傾向を伴っていたことから、本所見は母動物への影響に基づく胎児体重の低値に起因する変化と推察された。よって、母動物および胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 50 および 100mg/kg/ 日と推定された。

ウサギにおいて、レボセチリジン 60mg/kg/ 日以上の群で一般症状の悪化、体重増加量 / 摂餌量への影響および死亡が観察された。また、120mg/kg/ 日群で第 13 肋骨出現頻度の高値傾向が認められたことから、母動物および胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 30 および 60mg/kg/ 日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

レボセチリジンの遺伝毒性試験の概要を以下に示す。

遺伝毒性試験一覧

試験系	動物種 / 系統	投与量 / 処理濃度	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	31.25 ~ 1000 μ g/plate (-S9) 78.125 ~ 5000 μ g/plate (+S9)	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞	50 ~ 350 μ g/mL (-S9) 100 ~ 300 μ g/mL (+S9)	陰性
染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	300 ~ 700 μ g/mL (-S9) 400 ~ 700 μ g/mL (+S9)	陰性
骨髄小核試験	CD-1 マウス	800mg/kg (単回)	陰性

いずれの遺伝毒性試験においてもレボセチリジンは陰性を示したことから、レボセチリジンは遺伝毒性を有していないと考えられる。

2) 免疫毒性試験

ラット 13 週間反復投与比較毒性試験において、媒体対照群、レボセチリジン群 (18.7、37.5 および 75mg/kg/日) およびセチリジン群 (37.5 および 75mg/kg/日) より投与 13 週に採血して得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および B 細胞) をフローサイトメトリーにより評価した。結果、レボセチリジン群およびセチリジン群ともにリンパ球サブセットに投与に関連する変化は認められなかったことから、レボセチリジンおよびセチリジンの 75mg/kg/日までを経口投与しても免疫機構に影響を及ぼさないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ザイザル錠 5mg 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：レボセチリジン塩酸塩

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意 (1)、(2) 参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ザイザル錠 5mg：100錠（10錠×10）PTP

ザイザル錠 5mg：500錠（10錠×50）PTP

7. 容器の材質

PTP：アルミニウム

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：セチリジン塩酸塩、ロラタジン、オロパタジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エバスチン、エピナスチン塩酸塩、オキサトミド、アゼラスチン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、メキタジン

9. 国際誕生年月日

2001年1月3日（ドイツ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2010年10月27日

承認番号：22200AMX00949000

11. 薬価基準収載年月日

2010年12月10日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

14. 再審査期間

8年（2010年10月27日～2018年10月26日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号（平成22年3月5日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を超える投薬は認められない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ザイザル錠5mg	120367701	4490028F1027	622036701

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1、奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 37, 754-779 (1994)
- 2、吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2107-2129 (1994)
- 3、吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2147-2162 (1994)
- 4、吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2163-2173 (1994)
- 5、斎藤博久：臨床医薬 26 (2), 141-154 (2010)
- 6、斎藤博久：臨床医薬 26 (2), 127-139 (2010)
- 7、中川秀己：臨床医薬 26 (2), 155-167 (2010)
- 8、中川秀己：臨床医薬 26 (2), 169-181 (2010)
- 9、Allergy 58, 893-899 (2003)
- 10、International J Dermatol 45, 469-474 (2006)
- 11、J ALLERGY CLIN IMMUNOL 114 (4), 838-844 (2004)
- 12、Gillard, M., et al : Mol.Pharmacol. 61, 391-399 (2002)
- 13、Christophe, B., et al : Eur.J.Pharmacol. 470, 87-94 (2003)
- 14、Devalia J. L., et al : Allergy 56, 50-57 (2001)
- 15、Benedetti M. S., et al : Eur. J. Clin. Pharmacol. 57, 571-582 (2001)
- 16、水野佳子ほか：基礎と臨床 28, 1925 (1994)
- 17、澤田康文ほか：薬局 45, 2209 (1994)
- 18、澤田康文ほか：薬局 45, 2413 (1994)
- 19、亀井千晃ほか：薬理と治療 38, 419-427 (2010)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レボセチリジンは2001年にドイツで承認されて以来、現在までに世界93ヶ国の国又は地域で承認されている（2010年5月時点）。

米国、英国の承認状況を下表に示す。

国	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
米国	5mg フィルムコート錠 および 2.5mg/5mL (0.5mg/mL) 経口服液剤	<p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・季節性及び通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和 ・合併症を伴わない慢性特発性蕁麻疹による皮膚症状の治療 <p>用法・用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人および12歳以上の小児 5mg（1錠または小さじ2杯 {10mL} の経口服液剤）を1日1回夜に服用 ・6～11歳の小児 2.5mg（1/2錠または小さじ1杯 {5mL} の経口服液剤）を1日1回夜に服用 ・生後6ヶ月～5歳の小児 1.25mg（小さじ1/2杯 {2.5mL} の経口服液剤）を1日1回夜に服用 ・腎機能障害 腎機能が低下している12歳以上の患者では、用量を調節すること
英国	5mg フィルムコート錠 および 0.5mg/mL 経口服液剤	<p>効能・効果</p> <p>アレルギー性鼻炎（持続性アレルギー性鼻炎を含む）および慢性特発性蕁麻疹の対症療法</p> <p>用法・用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・錠剤 フィルムコート錠は経口投与することとし、食事の摂取に関係なく、噛み砕かずに水とともに服用する。一日量を1回で服用する事が望ましい (成人もしくは12歳以上の未成年者) 推奨一日用量は5mg（フィルムコート錠1錠）である (高齢者) 中程度ないし重度の腎障害を有する高齢の患者では、用量の調節が推奨される。 (6歳～12歳の小児) 推奨一日用量は5mg（フィルムコート錠1錠）である (2歳～6歳の小児) フィルムコート錠では、用量調節ができないため、レボセチリジン小児用製剤の使用が推奨される。 ・経口服液剤 経口投薬用シリンジが経口服液剤とともに包装されている。経口服液剤の適当量を経口投薬用シリンジで測りとりコップ1杯の水に加えて希釈する。希釈した経口服液剤は、直ちに服用するものとする。服用時期は食前でも食後でもよい。 (成人もしくは12歳以上の未成年者) 推奨一日用量は5mg（経口服液剤10mL）である。 (高齢者) 中程度ないし重度の腎障害を有する高齢の患者では、用量の調節が推奨される。 (6歳から12歳の小児) 推奨一日用量は5mg（経口服液剤10mL）である。 (2歳から6歳の小児) 推奨一日用量は2.5mgで、1.25mgずつ2回に分服する（経口服液剤2.5mLを1日2回）。 (2歳未満の乳幼児) 関連するデータがないため、本薬の投与は推奨されない

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[セチリジン^{注1)} 塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

注1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, XYZAL should be used during pregnancy only if clearly needed.

XIII. 備 考

その他の関連資料

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

TEL：0120-561-007 (9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047 (24 時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

XYXTIF01-D1106D

改訂年月 2011 年 6 月