2024年9月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号　87449

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性選択$H_1$受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
レボセチリジン塩酸塩錠

**ザイザル®錠5mg**

**Xyzal® Tablets 5mg**

持続性選択$H_1$受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
レボセチリジン塩酸塩シロップ

**ザイザル®シロップ0.05%**

**Xyzal® Syrup**

| | |
|---|---|
| 剤形 | ザイザル®錠5mg：フィルムコーティング錠<br>ザイザル®シロップ0.05%：シロップ剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品<br>注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | ザイザル®錠5mg：1錠中にレボセチリジン塩酸塩5mgを含有<br>ザイザル®シロップ0.05%：1mL中にレボセチリジン塩酸塩0.5mgを含有 |
| 一般名 | 和名：レボセチリジン塩酸塩（JAN）<br>洋名：Levocetirizine Hydrochloride（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | |

| | ザイザル®錠 5mg | ザイザル®シロップ 0.05% |
|---|---|---|
| 製造販売承認年月日 | 2010 年 10 月 27 日 | 2014 年 1 月 17 日 |
| 薬価基準収載年月日 | 2010 年 12 月 10 日 | 2014 年 4 月 17 日 |
| 販売開始年月日 | 2010 年 12 月 10 日 | 2014 年 4 月 17 日 |

| | |
|---|---|
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：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　メディカル・インフォメーション<br>TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br>https://gskpro.com |

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価･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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目　　次


Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
(1) 承認条件 …… 2
(2) 流通・使用上の制限事項 …… 2
6. RMPの概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目 …… 4
1. 販売名 …… 4
(1) 和名 …… 4
(2) 洋名 …… 4
(3) 名称の由来 …… 4
2. 一般名 …… 4
(1) 和名（命名法） …… 4
(2) 洋名（命名法） …… 4
(3) ステム（stem） …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 6
1. 物理化学的性質 …… 6
(1) 外観・性状 …… 6
(2) 溶解性 …… 6
(3) 吸湿性 …… 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 6
(5) 酸塩基解離定数 …… 6
(6) 分配係数 …… 6
(7) その他の主な示性値 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 7

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 8
1. 剤形 …… 8
(1) 剤形の区別 …… 8
(2) 製剤の外観及び性状 …… 8
(3) 識別コード …… 8
(4) 製剤の物性 …… 8
(5) その他 …… 9
2. 製剤の組成 …… 9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 9
(2) 電解質等の濃度 …… 9
(3) 熱量 …… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 9
4. 力価 …… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 11
9. 溶出性 …… 11
10. 容器・包装 …… 11
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 11
(2) 包装 …… 11
(3) 予備容量 …… 11
(4) 容器の材質 …… 12
11. 別途提供される資材類 …… 12
12. その他 …… 12

Ⅴ．治療に関する項目 …… 13
1. 効能又は効果 …… 13
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 13
3. 用法及び用量 …… 13
(1) 用法及び用量の解説 …… 13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 13
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 14
5. 臨床成績 …… 15
(1) 臨床データパッケージ …… 15
(2) 臨床薬理試験 …… 18
(3) 用量反応探索試験 …… 18
(4) 検証的試験 …… 18
(5) 患者・病態別試験 …… 38
(6) 治療的使用 …… 38
(7) その他 …… 41

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 42
2. 薬理作用 …… 42
(1) 作用部位・作用機序 …… 42
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 42
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 48

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 49
1. 血中濃度の推移 …… 49
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 49
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 49
(3) 中毒域 …… 51
(4) 食事・併用薬の影響 …… 51
2. 薬物速度論的パラメータ …… 52
(1) 解析方法 …… 52
(2) 吸収速度定数 …… 52
(3) 消失速度定数 …… 52
(4) クリアランス …… 52
(5) 分布容積 …… 52
(6) その他 …… 52
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 53
(1) 解析方法 …… 53
(2) パラメータ変動要因 …… 53

4. 吸収 ･･････････････････････････････ 53
5. 分布 ･･････････････････････････････ 53
(1) 血液－脳関門通過性 ･････････････ 53
(2) 血液－胎盤関門通過性 ･･････････ 53
(3) 乳汁への移行性 ･･････････････････ 54
(4) 髄液への移行性 ･･････････････････ 54
(5) その他の組織への移行性 ･････････ 54
(6) 血漿蛋白結合率 ･･････････････････ 54
6. 代謝 ･･････････････････････････････ 55
(1) 代謝部位及び代謝経路 ･･････････ 55
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の
分子種、寄与率 ･･････････････････ 56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ･･ 56
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、
存在比率 ･･････････････････････ 56
7. 排泄 ･･････････････････････････････ 56
8. トランスポーターに関する情報 ･･････ 56
9. 透析等による除去率 ･･････････････････ 56
10. 特定の背景を有する患者 ･･････････････ 57
11. その他 ･･････････････････････････････ 59

**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目･･ 60**
1. 警告内容とその理由 ･･････････････････ 60
2. 禁忌内容とその理由 ･･････････････････ 60
3. 効能又は効果に関連する注意と
その理由 ･･････････････････････････ 61
4. 用法及び用量に関連する注意と
その理由 ･･････････････････････････ 61
5. 重要な基本的注意とその理由 ･････････ 61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ･ 62
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ･･････ 62
(2) 腎機能障害患者 ･･････････････････ 62
(3) 肝機能障害患者 ･･････････････････ 62
(4) 生殖能を有する者 ･･････････････････ 63
(5) 妊婦 ･･････････････････････････････ 63
(6) 授乳婦 ･･････････････････････････ 63
(7) 小児等 ･･････････････････････････ 63
(8) 高齢者 ･･････････････････････････ 64
7. 相互作用 ･･････････････････････････ 64
(1) 併用禁忌とその理由 ･･････････････ 64
(2) 併用注意とその理由 ･･････････････ 65
8. 副作用 ･･････････････････････････････ 65
(1) 重大な副作用と初期症状 ･･････････ 65
(2) その他の副作用 ･･････････････････ 67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ･･････････ 69
10. 過量投与 ･･････････････････････････ 69
11. 適用上の注意 ･･････････････････････ 69
12. その他の注意 ･･････････････････････ 70
(1) 臨床使用に基づく情報 ･･････････ 70
(2) 非臨床試験に基づく情報 ･･････････ 70

**Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ･･････････････ 71**
1. 薬理試験 ･･････････････････････････ 71
(1) 薬効薬理試験･･････････････････････ 71
(2) 安全性薬理試験･･････････････････････ 71
(3) その他の薬理試験･･････････････････ 72
2. 毒性試験 ･･････････････････････････ 73
(1) 単回投与毒性試験･･････････････････ 73
(2) 反復投与毒性試験･･････････････････ 73
(3) 遺伝毒性試験･･････････････････････ 74
(4) がん原性試験･･････････････････････ 74
(5) 生殖発生毒性試験･･････････････････ 75
(6) 局所刺激性試験･･････････････････････ 75
(7) その他の特殊毒性･･････････････････ 75

**Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ･･････････････ 76**
1. 規制区分 ･･････････････････････････ 76
2. 有効期間 ･･････････････････････････ 76
3. 包装状態での貯法･･････････････････････ 76
4. 取扱い上の注意 ･･････････････････････ 76
5. 患者向け資材 ･･････････････････････ 76
6. 同一成分・同効薬･･････････････････････ 76
7. 国際誕生年月日 ･･････････････････････ 76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日･･ 76
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容･･････････ 77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 ･･････････････････････ 77
11. 再審査期間 ･･････････････････････････ 77
12. 投薬期間制限に関する情報･･････････････ 77
13. 各種コード ･･････････････････････････ 77
14. 保険給付上の注意･･････････････････････ 77

**ⅩⅠ. 文献 ･･････････････････････････････ 78**
1. 引用文献 ･･････････････････････････ 78
2. その他の参考文献･･････････････････････ 78

**ⅩⅡ. 参考資料 ･･････････････････････････ 79**
1. 主な外国での発売状況･･････････････････ 79
2. 海外における臨床支援情報･･････････････ 81
(1) 妊婦に関する海外情報･･････････････ 81
(2) 小児等に関する記載･･････････････････ 83

**ⅩⅢ. 備考 ･･････････････････････････････ 84**
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報･･････････････ 84
(1) 粉砕 ･･････････････････････････････ 84
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与
チューブの通過性･･････････････････････ 84
2. その他の関連資料･･････････････････････ 84

## 略語表

| 略語（略称） | 定義・省略されていない名称 |
|---|---|
| AD | Atopic Dermatitis　アトピー性皮膚炎 |
| AR | Allergic Rhinitis　アレルギー性鼻炎 |
| CIU | Chronic Idiopathic Urticaria　慢性特発性蕁麻疹 |
| CTZ | Cetirizine　セチリジン |
| LCTZ | Levocetirizine　レボセチリジン |
| PAR | Perennial Allergic Rhinitis　通年性アレルギー性鼻炎 |
| PD | Pharmacodynamics　ファーマコダイナミクス（薬力学） |
| PK | Pharmacokinetics　ファーマコキネティクス（薬物動態学） |
| SAR | Seasonal Allergic Rhinitis　季節性アレルギー性鼻炎 |

# 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 $H_1$ 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）。

欧州及び米国では、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 Biopharma SRL 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 $H_1$ 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、2018 年 11 月時点で米国を含む世界 60 ヵ国以上でアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を適応症として承認されている。

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 Biopharma SRL 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及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 錠及びセチリジン 10mg 錠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及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 月にセチリジンと同様の適応症で承認を取得した。

近年のアレルギー性疾患の低年齢化に伴い、7 歳未満の小児でも服用しやすい剤形の開発が求められていることから、レボセチリジンの小児用製剤として海外で既に市販され、日本でもよく用いられているシロップ剤を、生後 6 ヵ月以上 7 歳未満の小児に対する新用法及び用量並びに 7 歳以上の小児及び成人に対する剤形追加として開発し、2014 年 1 月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) ヒスタミン $H_1$ 受容体に高い親和性を示し、抗ヒスタミン作用を示す（外国人データ、*in vitro*、マウス、ラット）。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 生後 6 ヵ月からの使用が認められた第 2 世代抗ヒスタミン薬である（レボセチリジン塩酸塩の剤形別の適応年齢は、シロップ剤が生後 6 ヵ月以上、錠 5mg が 7 歳以上）。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3．用法及び用量」の項参照）

(3) 成人において 1 日 1 回、6 ヵ月以上 1 歳未満の小児において 1 日 1 回、1 歳以上 15 歳未満の小児において 1 日 2 回の経口投与で、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患に対して効果を示す。

（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4) 検証的試験」の項参照）

(4) 投与早期より抗ヒスタミン作用を発揮し、24 時間安定した効果が持続する。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(5) 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、痙攣、肝機能障害、黄疸、血小板減少が報告されている。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

(1) 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。

（「Ⅰ．概要に関する項目　1．開発の経緯」の項参照）

(2) 生後 6 ヵ月以上の小児及び嚥下に困難を持つ患者にも服用が可能で、用量調節が容易なシロップ剤

（「Ⅴ．治療に関する項目　3．用法及び用量」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

# Ⅱ．名称に関する項目

## 1. 販売名

（1）和名

ザイザル®錠 5mg

ザイザル®シロップ 0.05%

（2）洋名

Xyzal® Tablets 5mg

Xyzal® Syrup

（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）

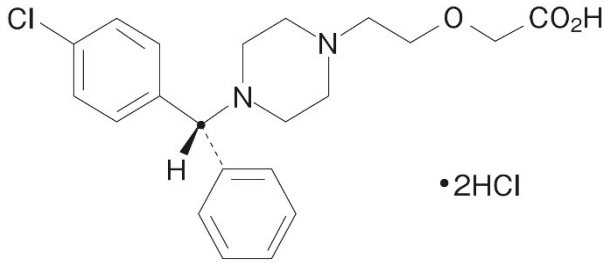
Levocetirizine Hydrochloride（JAN）

levocetirizine（INN）

（3）ステム（stem）

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：$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$・2HCl

分子量：461.81

## 5. 化学名（命名法）又は本質

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）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ucb28556

# 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〔α〕$^{25}_{365}$：+10.80°（1g/mL 水溶液）

## 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<br>暗所 | 透明ポリエチレン袋<br>+黒色ポリエチレン袋<br>+段ボール箱 | 60 ヵ月 | 規格内 |
| | | ポリエチレン袋 | 60 ヵ月 | 規格内 |
| | | 二重プラスチック袋<br>+段ボール箱 | 36 ヵ月 | 規格内 |
| 中間的条件 | 30℃/65%RH<br>暗所 | 二重プラスチック袋<br>+段ボール箱 | 9 ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃/75%RH<br>暗所 | 透明ポリエチレン袋<br>+黒色ポリエチレン袋<br>+段ボール箱 | 6 ヵ月 | 規格内 |
| | | ポリエチレン袋 | 6 ヵ月 | 規格内 |
| | | 二重プラスチック袋<br>+段ボール箱 | 6 ヵ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 70℃/75%RH<br>暗所 | 無包装（開栓） | 6 週間 | 規格内 |
| | 70℃/乾燥<br>暗所 | 無包装（開栓） | | 規格内 |
| | 20℃<br>曝光[注 1)] | ガラスシャーレ（開栓） | | 規格内 |

測定項目：性状、水分、含量[注 2)]（HPLC 法及び滴定法）、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/$m^2$ 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、定量法

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

定量法
滴定法

# Ⅳ．製剤に関する項目

## 1．剤形

### （1）剤形の区別

≪錠 5mg≫

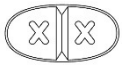
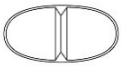
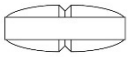
両面割線入りのフィルムコーティング錠

≪シロップ 0.05％≫

シロップ剤

### （2）製剤の外観及び性状

≪錠 5mg≫

| 販売名 | 剤形・性状 | 識別コード | 表<br>（長径×短径） | 裏 | 側面<br>（厚さ） | 質量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ザイザル<br>錠 5mg | 白色の両面割線入り<br>のフィルム<br>コーティング錠 | XX |  <br>8mm×4.5mm |  |  <br>3.2mm | 103mg |

≪シロップ 0.05％≫

| 販売名 | 剤形・性状 | 外観 |
|---|---|---|
| ザイザル<br>シロップ<br>0.05％ | 無色澄明の<br>シロップ剤 | |

### （3）識別コード

≪錠 5mg≫

XX［錠剤表面、包装（PTP シート）に記載］

≪シロップ 0.05％≫

該当しない

### （4）製剤の物性

≪錠 5mg≫

該当しない

≪シロップ 0.05％≫

pH：4.7～5.3

比重：1.099～1.215

（5）その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

≪錠 5mg≫

| | |
|---|---|
| 販売名 | ザイザル錠 5mg |
| 有効成分 | 1 錠中レボセチリジン塩酸塩 5mg |
| 添加剤 | 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 |

≪シロップ 0.05％≫

| | |
|---|---|
| 販売名 | ザイザルシロップ 0.05％ |
| 有効成分 | 1mL 中レボセチリジン塩酸塩 0.5mg |
| 添加剤 | 酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール液、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、香料、精製水 |

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物及び製剤特有の分解生成物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

≪錠 5mg≫

| 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 ヵ月 | 規格内 |
| 長期保存試験（中間的条件） | 30℃/70%RH | | 60 ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | | 6 ヵ月 | 規格内 |
| バルクの安定性 | 25℃/60%RH | バルク包装[注1)] | 24 ヵ月 | 規格内 |
| | 40℃/75%RH | | 6 ヵ月 | 規格内 |
| 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、含量の低下が認められた。 |
| 苛酷試験[注2)]（温度） | 70℃ 湿度調節せず | | 6 週間 | 規格内 |
| 苛酷試験（光） | 20℃ 曝光[注3)] | ガラスシャーレ | 7 日間 | 規格内 |
| 苛酷試験[注2)]（光） | | 無包装 | 4 週間 | 規格内 |

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分含量、溶出性*、製剤均一性**
（*無包装での苛酷試験では対象外、**長期保存試験のみ対象）
注 1）プラスチック袋＋気泡ゴム（上部及び底部）＋プラスチック容器
注 2）1 ロットで実施
注 3）D65 ランプで総照度 250 万 lux・hr を照射した。

≪シロップ 0.05%≫

| 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 | 褐色ガラス瓶（200mL） | 36 ヵ月 | 規格内 |
| | | 30℃/75%RH | | | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃/75%RH | | 6 ヵ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 5℃ | | 36 ヵ月 | 規格内 |
| | 光 | 25℃/60%RH 曝光[注1)] | 無色ガラス瓶 | —— | 規格内 |
| 小分け後の安定性 | | 25℃/60%RH | ポリプロピレン容器（100mL） | 14 日間 | 規格内 |
| | | 25℃/60%RH（精製水で2倍希釈） | | | 規格内 |

測定項目：性状、含量、比重*、pH*、類縁物質、保存剤含量**、微生物限度試験*
（*苛酷試験（光）では測定対象外、**小分け後の安定性試験では測定対象外）
注 1）D65 蛍光ランプで総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/$m^2$ 以上を照射した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

≪錠 5mg≫
該当資料なし

≪シロップ 0.05％≫
「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照

## 9. 溶出性

≪錠 5mg≫
（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。

≪シロップ 0.05％≫
該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

シロップ 0.05%に乳幼児誤飲防止包装※を採用している。
≪シロップ 0.05％≫
ボトル：プッシュアンドターンタイプ
プッシュアンドターンタイプ（ボトル）の開け方
・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

※乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開封困難で、高齢者には開封可能な相反する性質の両立性を CRSF（Child Resistant & Senior Friendly 乳幼児には容易に開けられないが、大人には取り出せること）に関する規格（欧州規格：EN14375,IS08317/米国規格：16CFR1700）に基づいて確認したもの。

### (2) 包装

≪錠 5mg≫
100 錠［10 錠（PTP）×10］
500 錠［10 錠（PTP）×50］

≪シロップ 0.05％≫
200mL［瓶］、500mL［瓶］

### (3) 予備容量

該当しない

（4）容器の材質

≪錠 5mg≫

アルミニウム（PTP シート）、紙（カートン）

≪シロップ 0.05％≫

ポリエチレン製中栓付きポリプロピレン（キャップ）、褐色ガラス（瓶）、紙（カートン）

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. 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］

〇アレルギー性鼻炎

〇蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

［小児］

〇アレルギー性鼻炎

〇蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

## 2．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3．用法及び用量

### （1）用法及び用量の解説

≪錠 5mg≫

［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。

≪シロップ 0.05％≫

［成人］

通常、成人には 1 回 10mL（レボセチリジン塩酸塩として 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 20mL（レボセチリジン塩酸塩として 10mg）とする。

［小児］

通常、6 ヵ月以上 1 歳未満の小児には 1 回 2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）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 2.5mL（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 5mL（レボ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経口投与する。

### （2）用法及び用量の設定経緯・根拠

薬物動態試験の結果より用量が設定された。

「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項 1）単回経口投与≪錠 5mg≫（111580 試験）参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意

≪錠 5mg、シロップ 0.05%≫

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、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。［2.2、9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

成人患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安

| | 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<br>1 日に 1 回 | 2.5mg を<br>1 日に 1 回 | 2.5mg を<br>2 日に 1 回 | 2.5mg を週に 2 回<br>（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。

（解説）

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、及び血液透析を必要とする重度の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）。

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<br>（6 例） | 軽度低下<br>（6 例） | 中等度低下<br>（6 例） | 重度低下<br>（5 例） |
|---|---|---|---|---|
| CLcr<br>（mL/min/1.73m$^2$） | 98.7 ± 7.2 | 62.4 ± 9.8 | 26.4 ± 10.3 | 0 |
| $C_{max}$<br>（ng/mL） | 220.5 ± 68.78 | 295.2 ± 60.76 | 320.0 ± 67.06 | 358.0 ± 90.64 |
| $AUC_{0-\infty}$<br>（ng.hr/mL） | 2212.5 ± 282.60 | 3884.4 ± 769.85 | 8290.9 ± 3653.54 | 12579 ± 3518.4 |
| $t_{1/2}$<br>（hr） | 10.4 ± 2.76 | 14.9 ± 3.12 | 25.2 ± 9.73 | 41.0 ± 15.54 |
| CLr<br>（mL/min/1.73m$^2$） | 25.6 ± 4.64 | 14.3 ± 5.13 | 4.2 ± 2.33 | — |
| CL/f<br>（L/hr） | 2.29 ± 0.27 | 1.33 ± 0.25 | 0.68 ± 0.22 | 0.43 ± 0.15 |

平均値±標準偏差

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

上記の成績より、高度の腎障害患者（CLcr 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、CLcr に応じて本剤の投与量を減量する必要があるため、上記に示した「成人患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安」を参照すること。なお、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、個別に用量の調整をすること。

≪錠 5mg、シロップ 0.05%≫

| |
|---|
| 7．用法及び用量に関連する注意<br>7.2 高齢者では、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。［9.8 参照］ |

（解説）

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　6．特定の背景を有する患者に関する注意　（8）高齢者」の項参照

## 5．臨床成績

### （1）臨床データパッケージ

≪錠 5mg≫

【国内】評価資料

| Phase | 試験番号 | 治験薬 | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 111580 | LCTZ | 健康成人男性 20 例 | 単回投与時におけるセチリジンとの薬物動態の比較 |
| 第Ⅱ相 | （トー4） | CTZ | 通年性 AR 患者 143 例 | 用量設定 |
| | （トー5） | CTZ | 慢性蕁麻疹患者 253 例 | 用量設定 |
| 第Ⅲ相 | （トー7） | CTZ | 通年性 AR 患者 211 例 | ケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | （トー8） | CTZ | 慢性蕁麻疹患者 264 例 | ケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | （トー9） | CTZ | 湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚そう痒症患者 236 例 | 有効性・安全性の検討、一般臨床試験 |
| | A424 | CTZ | 通年性 AR 患者 239 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）におけるプラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A381 | CTZ | 通年性 AR 患者 441 例 | 小児（3 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A275 | CTZ | 通年性 AR 患者 149 例 | 小児（7 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A387 | CTZ | AD 患者 285 例 | 小児（3 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| 長期 | （トー13） | CTZ | 気管支喘息患者 56 例 | 長期投与（12～52 週）、一般臨床試験 |
| | A388 | CTZ | 通年性 AR 患者 36 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）に対する長期投与における安全性・有効性の検討、一般臨床試験（12 週間投与） |
| | A389 | CTZ | 各種皮膚疾患*患者 73 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）に対する長期投与における安全性・有効性の検討、一般臨床試験（12 週間投与） |

LCTZ：レボセチリジン　CTZ：セチリジン　AR：アレルギー性鼻炎　AD：アトピー性皮膚炎

*　：蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

国内の成人において、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。

【海外】評価資料

| Phase | 試験番号 | 治験薬 | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | A238 | LCTZ | 健康成人男女 20 例 | 食事の影響、反復投与時の薬物動態の検討 |
| | A221 | LCTZ | 健康成人男女 24 例 | 単回投与時のセチリジンとの薬物動態同等性の検討 |
| | A230 | LCTZ | 腎機能正常者 6 例<br>腎機能低下者 12 例 | 軽度及び中等度の腎機能障害者における薬物動態の検討 |
| | A234 | LCTZ | 透析患者 5 例 | 透析患者における薬物動態の検討 |
| | A184 | LCTZ | 健康成人男性 18 例 | ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用の検討<br>（セチリジン、デキストロセチリジン） |
| | A190 | LCTZ | 健康成人男女 24 例 | ヒスタミン誘発性鼻反応抑制作用の検討<br>（セチリジン、デキストロセチリジン） |
| | A252 | LCTZ | 健康成人男性 18 例 | ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用の検討<br>（エバスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、ミゾラスチン） |
| | A246 | LCTZ | 健康成人男女 48 例 | ドライビングテストでの認知機能への影響の検討 |
| | A00260 | LCTZ | 健康成人男性 18 例 | フリッカーテストでの認知機能への影響の検討 |
| 第Ⅱ相 | A217 | LCTZ | 季節性 AR 患者 470 例<br>（芝花粉、雑草花粉） | 推奨用量の検討 |
| | A219 | LCTZ | 通年性 AR 患者 421 例<br>（ダニ） | 推奨用量の検討 |
| | A00265 | LCTZ | 通年性 AR 患者 519 例<br>（ダニ） | 推奨用量の検討 |
| | A00270 | LCTZ | 慢性特発性蕁麻疹患者 257 例 | 推奨用量の検討 |
| 第Ⅲ相 | A222 | LCTZ | 季節性 AR 患者 797 例<br>（芝花粉、雑草花粉） | プラセボ及びセチリジンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A00268 | LCTZ | 季節性 AR 患者 236 例<br>（芝花粉） | プラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A00266 | LCTZ | 通年性 AR 患者 294 例<br>（ダニ） | プラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A00269 | LCTZ | 慢性特発性蕁麻疹患者 166 例 | プラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| 第Ⅳ相 | A00333 | LCTZ | 通年性 AR 患者 453 例<br>（ダニ） | プラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A00401 | LCTZ | AR 患者 765 例 | デスロラタジンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A00394 | LCTZ | 慢性特発性蕁麻疹患者 886 例 | デスロラタジンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| 長期 | A00264 | LCTZ | 持続性 AR 患者 551 例 | プラセボを対照とした長期投与による健康関連 QOL への効果の検討（6 ヵ月間投与） |
| | A00306 | LCTZ | 喘息併発の季節性 AR 患者 459 例 | プラセボを対照とした早期投与開始による長期投与の検討（16 週間投与） |

LCTZ：レボセチリジン　CTZ：セチリジン　AR：アレルギー性鼻炎　AD：アトピー性皮膚炎

≪シロップ 0.05%≫

【国内】評価資料

| Phase | 試験番号 | 治験薬 | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | LOC 116459 | LCTZ | 健康成人男性 20 例 | 単回投与におけるレボセチリジン 5mg とセチリジン 10mg の同等性の検討 |
| 第Ⅱ相 | （トー4） | CTZ | 通年性 AR 患者 143 例 | 用量設定 |
| | （トー5） | CTZ | 慢性蕁麻疹患者 253 例 | 用量設定 |
| 第Ⅲ相 | LOC 116455 | LCTZ | AR・皮膚疾患に伴うそう痒患者 60 例 | 小児（生後 6 ヵ月以上 2 歳未満）に対する安全性の検討 |
| | （トー7） | CTZ | 通年性 AR 患者 211 例 | ケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | （トー8） | CTZ | 慢性蕁麻疹患者 264 例 | ケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | （トー9） | CTZ | 湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚そう痒症患者 236 例 | 有効性・安全性の検討、一般臨床試験 |
| | A424 | CTZ | 通年性 AR 患者 239 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）におけるプラセボを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A387 | CTZ | AD 患者 285 例 | 小児（3 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A381 | CTZ | 通年性 AR 患者 441 例 | 小児（3 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| | A275 | CTZ | 通年性 AR 患者 149 例 | 小児（7 歳以上 15 歳未満）におけるケトチフェンを対照とした有効性・安全性の検討 |
| 長期 | （トー13） | CTZ | 気管支喘息患者 56 例 | 長期投与（12～52 週）、一般臨床試験 |
| | A388 | CTZ | 通年性 AR 患者 36 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）に対する長期投与における安全性・有効性の検討、一般臨床試験（12 週間投与） |
| | A389 | CTZ | 各種皮膚疾患*患者 73 例 | 小児（2 歳以上 15 歳未満）に対する長期投与における安全性・有効性の検討、一般臨床試験（12 週間投与） |

LCTZ：レボセチリジン　CTZ：セチリジン　AR：アレルギー性鼻炎　AD：アトピー性皮膚炎
*　：蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

【海外】

| Phase | 試験番号 | 治験薬 | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|---|
| | A00422a | LCTZ | 健康成人、成人及び小児患者 451 例（3179 検体） | 11 試験の併合による母集団薬物動態解析 |
| 第Ⅱ相 | A00385 | LCTZ | AR 患者 30 例 | 小児（2 歳以上 6 歳以下）に対する安全性の検討 |
| | A00315 | LCTZ | 反復性咳嗽患者 15 例 | アレルギー症状を伴う反復性咳嗽への有効性及び安全性の検討 |
| 第Ⅲ相 | A00423 | LCTZ | AR 又は 慢性蕁麻疹患者 69 例 | 小児（生後 6 ヵ月以上 1 歳未満）に対する安全性の検討 |
| | A00426 | LCTZ | AR 又は 慢性蕁麻疹患者 173 例 | 小児（1 歳以上 6 歳未満）に対する安全性の検討 |
| | A00309 | LCTZ | AD 患者 510 例 | 小児（1 歳以上 2 歳未満）におけるプラセボを対照とした喘息発症予防への有効性・安全性の検討（18 ヵ月間投与） |
| | A00384 | LCTZ | AD 患者 207 例 | A00309 試験の継続試験（18 ヵ月間投与） |

□：評価資料
：参考資料
LCTZ：レボセチリジン　CTZ：セチリジン　AR：アレルギー性鼻炎　AD：アトピー性皮膚炎

（2）臨床薬理試験
該当資料なし

（3）用量反応探索試験
該当資料なし

（4）検証的試験
1）有効性検証試験
a）無作為化並行用量反応試験
『セチリジン塩酸塩』
〔成人〕
①通年性アレルギー性鼻炎を対象とした至適用量検討のための二重盲検比較試験（国内後期第Ⅱ相試験）[1)]
成人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、セチリジン塩酸塩を 1 日 1 回 5mg（5mg 錠 1 錠、52 例）、10mg（10mg 錠 1 錠、51 例）、20mg（10mg 錠 2 錠、53 例）を 2 週間投与で検討した結果、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率で 10mg 群が 5mg 群に比べ優れる傾向が認められた。また、概括安全度に差は認められなかったものの、20mg で倦怠感の発現が認められた。
10mg 投与では、最終全般改善度の中等度改善以上の割合は 53.8%（21/39 例）であった。副作用発現頻度は 13.0%（6/46 例）であり、主な副作用は眠気 4.3%（2/46 例）であった。
これらから至適用量は 1 日 1 回 10mg 投与が適当と考えられた。

注）セチリジン塩酸塩の成人における承認用法及び用量は、1 回 10mg を 1 日 1 回である。（適宜増減可能であるが、最高投与量は 1 日 20mg である。）

②慢性蕁麻疹を対象とした至適用量検討のための二重盲検比較試験（国内後期第Ⅱ相試験）[2)]
成人慢性蕁麻疹患者を対象に、セチリジン塩酸塩を 1 日 1 回 5mg（5mg 錠 1 錠、85 例）、10mg（10mg 錠 1 錠、87 例）、20mg（10mg 錠 2 錠、87 例）を 2 週間投与で検討した結果、全般改善度での「中等度改善」以上の改善率と概括安全度で 3 群間に差は認められなかったが、副作用の件数は用量の増加に伴い上昇した。
10mg 投与では、投与 3 日後、投与 1 週後及び投与 2 週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、47.9%（34/71 例）、64.9%（48/74 例）及び 71.6%（48/67 例）であった。副作用発現頻度は 10.8%（9/83 例）であり、主な副作用は眠気 4.8%（4/83 例）であった。
これらから至適用量は 1 日 1 回 10mg 投与が適当と考えられた。

注）セチリジン塩酸塩の成人における承認用法及び用量は、1 回 10mg を 1 日 1 回である。（適宜増減可能であるが、最高投与量は 1 日 20mg である。）

『レボセチリジン塩酸塩』

≪錠 5mg≫

**①季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A217 試験）**[3)]

| | |
|---|---|
| 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 | 芝又は雑草花粉による 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 | ・治験組入れ時の皮膚テスト又は特異的 IgE 抗体検査（RAST）で少なくとも 1 種以上の芝又は雑草花粉に陽性の患者<br>・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<br>・抗ヒスタミン薬、充血除去剤及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 | ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性<br>・短時間作用型吸入 $\beta_2$ 刺激薬の頓用以外の治療を行っている喘息患者<br>・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<br>プラセボ群及び実薬群：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 | ・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<br>・安全性 |

本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

結果

**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、共分散分析）が認められた。

**T4SS の総合平均スコア**

| | プラセボ<br>118 例<br>平均値（SD） | レボセチリジン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2.5mg<br>116 例<br>平均値（SD） | 5mg<br>115 例<br>平均値（SD） | 10mg<br>118 例<br>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） | －<br>－ | 0.91<br>p=0.001 | 1.11<br>p=0.0001 | 1.61<br>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 |

統計解析：共分散分析

**副次的評価**

・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、調整済み平均値の線形結合を用いた検定）。

・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 及び 10mg でそれぞれ 5.50、5.29 及び 4.74 で、4 群の包括的な比較（p=0.0001）及びプラセボとの対比較（それぞれ p=0.0004、p=0.0005 及び p=0.0001、共分散分析）で有意な差が認められた。

**安全性**

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 及び 10mg でそれぞれ 2.6%、1.7%及び 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。治験薬と関連性ありと判定された有害事象は主に傾眠（15 例）、疲労（12 例）及び口内乾燥（13 例）であった。

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。

**結論**

レボセチリジンは 1 日 1 回 2.5～10mg 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。

本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

②慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A00270 試験）[4)]

| | |
|---|---|
| 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）の有効性及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 | ・妊婦、授乳婦<br>・老人性そう痒症、原因が特定された蕁麻疹の患者<br>・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者<br>・レボセチリジン、ピペリジン誘導体及び添加物に過敏症の患者<br>・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<br>など |
| 試験方法 | 治療期間：4 週間<br>プラセボ群及び実薬群：1 日 1 回（夜） |
| 主要評価項目 | ・投与第 1 週のそう痒の重症度の平均スコア<br>・全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア<br>（いずれも患者日誌から算出した過去 24 時間評価） |
| 副次的評価項目 | ・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）<br>・投与第 1 週、全治療期間、並びに投与第 2、3、4 週におけるそう痒の重症度の平均スコア、膨疹数の平均値及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）<br>・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）<br>・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）<br>・安全性 |

本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

結果

**主要評価**

投与第 1 週及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、調整済み平均値の線形性結合の平均の検定）高用量ほど強い効果が得られた。

**治療第 1 週及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、共分散分析

**副次的評価**

・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～p=0.002、共分散分析）。

・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～p=0.002、共分散分析）。

・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、共分散分析）。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 及び 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、共分散分析）。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≦0.007、共分散分析）。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。

本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

| | |
|---|---|
| | ・治験責任医師による評価（そう痒の重症度、膨疹数、膨疹サイズなど）<br>　投与1週間後の「そう痒なし」及び「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。紅色皮膚描記症は全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。<br><br>安全性<br>　治験薬と関連性ありと判定された有害事象の発現頻度は、レボセチリジン10mgで30.5%、レボセチリジン5mgで23.1%と高かった。一方、レボセチリジン2.5mgは15.7%とプラセボの15.9%と同程度であった。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。重篤な有害事象がレボセチリジン5mg（損傷）、10mg（髄膜炎）でそれぞれ1件報告されたが、いずれも治験薬と関連なし、もしくは多分関連なしと判定された。<br><br>結論<br>　CIU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。 |

≪シロップ0.05%≫
該当資料なし

b）比較試験
『セチリジン塩酸塩』
〔成人〕
**①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（国内第Ⅲ相試験）**[5)]
成人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、セチリジン塩酸塩を1日1回10mg（10mg錠1錠、117例）をケトチフェン1mg×2回/日（113例）を対照として4週間投与で検討した結果、最終全般改善度ではセチリジン塩酸塩群の「中等度改善」以上は47.9%（45/94例）で、ケトチフェン群の38.3%（31/81例）と同等であった（p=0.004、同等性検定）。
セチリジン塩酸塩群での副作用発現頻度は5.5%（6/110例）であり、主な副作用は眠気3.6%（4/110例）であった。一方、ケトチフェン群での副作用発現頻度は18.8%（19/101例）であり、主な副作用は眠気16.8%（17/101例）であった。

**②慢性蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）**[6)]
成人慢性蕁麻疹患者を対象に、セチリジン塩酸塩を1日1回10mg（10mg錠1錠、135例）をケトチフェン1mg×2回/日（134例）を対照として2週間投与で検討した結果、最終全般改善度ではセチリジン塩酸塩群の「中等度改善」以上は82.2%（88/107例）でケトチフェン群79.0%（79/100例）と同等であった（p=0.007、同等性検定）。
また、セチリジン塩酸塩を10mgの投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ56.4%（53/94例）、71.3%（77/108例）及び82.2%（88/107例）であった。
セチリジン塩酸塩群での副作用発現頻度は15.9%（21/132例）であり、主な副作用は眠気10.6%（14/132例）であった。一方、ケトチフェン群での副作用発現頻度は19.7%（26/132例）であり、主な副作用は眠気17.4%（23/132例）であった。

本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

〔小児〕

①アレルギー性鼻炎

**国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、投与期間 2 週間、解析対象 122 例）（A424 試験）**[7)]

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

副作用発現頻度は 9.8%（12/122 例）であり、主な副作用は ALT 増加 5.7%（7/122 例）、AST 増加 1.6%（2/122 例）であった。

②蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

**国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、投与期間 2 週間、解析対象 134 例）（A387 試験）**[8)]

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<br>vs<br>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

副作用発現頻度は 2.7%（4/148 例）であり、主な副作用は傾眠 1.4%（2/148 例）であった。

『レボセチリジン塩酸塩』
≪錠 5mg≫
**①季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A222 試験）[9)]**

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | セチリジン 10mg 及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 | 2 年以上芝又は雑草花粉による 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 | ・治験組入れ時の皮膚テスト又は特異的 IgE 抗体検査（RAST）で少なくとも 1 種以上の芝又は雑草花粉に陽性の患者。<br>・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。<br>・抗ヒスタミン剤、充血除去剤及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 | ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性<br>・短時間作用型吸入 $\beta_2$ 刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者<br>・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<br>・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<br>など |
| 試験方法 | 治療期間：1 週間<br>・プラセボ群：1 日 1 回（夜）<br>・レボセチリジン（LCTZ）群：5mg、1 日 1 回（夜）<br>・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 |

本剤の7歳以上15歳未満の小児に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

結果

**主要評価**

全投与期間（1 週間）でのレボセチリジン群とセチリジン群の T4SS の調整済み平均値の差の 90%CI（-0.41～0.17）は、セチリジンの平均スコアの 20%区間内（-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。

T4SS の同等性解析（PP 解析集団）

| 期間 | 投与群 | 症例数 | 平均値（SD）[a] | 調整平均値（SE） | 調整平均値の差［90%CI］[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 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） | |

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

**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）

| 期間 | 投与群 | 症例数 | 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] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 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 |

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

本剤の7歳以上15歳未満の小児に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

**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。

**いずれかの実薬で治療期間中の発現頻度が1%以上であった有害事象**

**（ITT解析集団）**

| 器官別大分類用語<br>基本語 | プラセボ<br>症例数（%）<br>160例 | LCTZ<br>症例数（%）<br>319例 | CTZ<br>症例数（%）<br>318例 |
|---|---|---|---|
| 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 | 3（2%） | 6（2%） | 8（3%） |
| 疲労 | 1（1%） | 7（2%） | 2（1%） |
| 発熱 | 2（1%） | 3（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 | 2（1%） | 6（2%） | 8（3%） |
| 鼻出血 | 1（1%） | 2（1%） | 5（2%） |
| 鼻炎 | 3（2%） | 1（＜1%） | 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%） |

LCTZ：レボセチリジン　CTZ：セチリジン

主な副作用は、レボセチリジン群で傾眠26件、頭痛9件、口内乾燥8件、セチリジン群で傾眠20件、頭痛11件、口内乾燥6件であった。

**②アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A00268試験）**[10)]

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、2週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアを有意に改善した。

**4症状の合計スコアの平均値**

| 投与群 | 症例数 | 投与前（SD） | 全治療期間（1-2週間）<br>調整済み平均値（SE） | p値[a)] |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 117 | 8.50（1.68） | 6.09（0.221） | 0.003 |
| レボセチリジン5mg | 118 | 8.40（1.66） | 5.20（0.222） | |

a）共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群（解析対象119例）で傾眠6件、頭痛5件であった。

本剤の7歳以上15歳未満の小児に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

③通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A00266 試験）[11)]

| | |
|---|---|
| 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 | 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 | ・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<br>・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）の平均値が 5 以上<br>・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 | ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性<br>・短時間作用型吸入 $\beta_2$ 刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者<br>・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<br>・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<br>など |
| 試験方法 | 観察期間：8 週間<br>投与期間：6 週間<br>・プラセボ群：プラセボ錠 1 日 1 回投与（就寝前）<br>・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、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコア（T4SS）の総平均値及び 5 つの（4 症状と鼻閉）各症状スコア |
| 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、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の重症度スコア合計（T4SS）及び 5 つの（4 症状と鼻閉）各症状スコア並びに安全性の評価 |

本剤の7歳以上15歳未満の小児に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

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 症状の合計スコア（T4SS）を有意に改善した。

T4SS 平均スコア（過去 24 時間評価、ITT 解析集団）

| | 投与群 | 症例数 | 平均値（SD） | 調整済み平均値（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
*：共分散分析

**副次評価**

レボセチリジンの 1 日 1 回投与は、全治療期間（1～6 週）における T4SS を有意に改善した。

T4SS の合計スコアの平均値

| 投与群 | 症例数 | 投与前（SD） | 全治療期間（1～6 週）調整済み平均値（SE） | 検定 |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 142 | 7.44（1.80） | 5.10（0.185） | p＜0.001* |
| LCTZ | 150 | 7.69（1.82） | 3.93（0.177） | |

LCTZ：レボセチリジン
*：共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

**安全性**

治療期間にもっとも多くみられた治験薬と関連性ありの有害事象は、傾眠（8 件）、頭痛（6 件）、口内乾燥（6 件）であった。重篤な有害事象の報告はなかった。

本剤の7歳以上15歳未満の小児に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

④慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A00269 試験）[12)]

| | |
|---|---|
| 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 回夜、4 週間投与）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 18 歳以上の過去 3 ヵ月間に 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 | ・妊婦、授乳婦<br>・老人性そう痒症、原因の特定される蕁麻疹<br>・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者<br>・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<br>・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<br>・プラセボ群：1 日 1 回（夜）<br>・レボセチリジン群：5mg、1 日 1 回（夜） |
| 主要評価項目 | ・投与第 1 週のそう痒の重症度の平均スコア<br>・全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア<br>（いずれも患者日誌から算出した過去 24 時間評価） |
| 副次的評価項目 | ・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）<br>・投与第 1 週、全治療期間、並びに投与第 2、3、4 週におけるそう痒の重症度の平均スコア、膨疹数の平均値及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）<br>・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）<br>・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）<br>・安全性 |
| 結果 | **主要評価**<br>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）。 |

**投与第 1 週及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）**

| 期間 | 群 | 症例数 | 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（第 4 週） | 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、共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

| | |
|---|---|
| | **副次的評価**<br>評価時点でのそう痒の重症度及び過去 24 時間のそう痒持続時間については、投与第 1 週及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週及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）（統計解析法：共分散分析）。<br>投与 1 週後及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（統計解析法：共分散分析）。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（統計解析法：Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。<br><br>**安全性**<br>治療期間に報告された治験薬と関連性ありの有害事象はレボセチリジンで 18.5%（15/81 例）、プラセボで 2.4%であった。<br>最もよく報告された有害事象は頭痛及び疲労であり、頭痛はレボセチリジンで 10 例 11 件、プラセボで 4 例 4 件に発現したが、治験薬と関連性ありと判定された頭痛はレボセチリジンで 11 件中 5 件、プラセボで 4 件中 1 件であった。疲労はレボセチリジンで 10 例 10 件、プラセボで 1 例 1 件に発現したが、治験薬と関連性ありと判定された疲労はレボセチリジンで 10 件中 8 件、プラセボで 1 件中 0 件であった。<br>レボセチリジンで重篤な有害事象の報告はなかった。 |

≪シロップ 0.05%≫
該当資料なし

c）一般臨床試験
『セチリジン塩酸塩』
［成人］
①蕁麻疹を対象とした一般臨床試験（国内第Ⅲ相試験）[13)]
セチリジン塩酸塩錠 10mg を 1 日 1 回投与したとき、投与 3 日後、投与 1 週後及び投与 2 週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、46.7%（14/30 例）、53.2%（33/62 例）及び 72.9%（43/59 例）であった。
副作用発現頻度は 4.4%（3/68 例）であり、主な副作用は眠気 2.9%（2/68 例）であった。

②蕁麻疹を対象とした一般臨床試験（国内第Ⅲ相試験）[14)]
セチリジン塩酸塩錠 10mg を 1 日 1 回投与したとき、投与 3 日後、投与 1 週後及び投与 2 週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、66.7%（24/36 例）、70.8%（34/48 例）及び 80.0%（32/40 例）であった。
副作用発現頻度は 7.8%（4/51 例）であり、主な副作用は眠気 3.9%（2/51 例）であった。

③湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象とした一般臨床試験（国内第Ⅲ相試験）[15)]
セチリジン塩酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 2 週間投与したとき、最終全般改善度の中等度改善以上の割合は、湿疹・皮膚炎群で 65.9%（81/123 例）、痒疹群で 57.7%（30/52 例）、皮膚そう痒症で 74.5%（41/55 例）であった。
副作用発現頻度は全体で 5.5%（13/236 例）であり、主な副作用は眠気 3.4%（8/236 例）であった。

2）安全性試験

『セチリジン塩酸塩』

［小児］

**①国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、投与期間 12 週間、解析対象 36 例）（A388 試験）**[16)]

国内 19 施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象として、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」を 12 週間投与した。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。

副作用発現頻度は 2.8%（1/36 例）であり、主な副作用は白血球数増加 1 例であった。

**②国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、投与期間 12 週間、解析対象 73 例）（A389 試験）**[17)]

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とした試験において、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」を 12 週間投与した。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。

副作用発現頻度は 1.4%（1/73 例）であり、傾眠 1 例であった。

『レボセチリジン塩酸塩』

≪錠 5mg≫

**①喘息併発の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外長期投与試験（A00306 試験）**[18)]

| | |
|---|---|
| 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 459 例（レボセチリジン 5mg 早期投与群 150 例、レボセチリジン 5mg 花粉飛散後投与群 153 例、プラセボ群 156 例） |
| 主な登録基準 | ・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あらわれる患者<br>・治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、又は皮膚テスト++）が（年内に）確認されている患者<br>・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 | ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性<br>・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<br>・レボセチリジン及びセチリジン、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 | 観察期間 16 週間<br>・プラセボ群：プラセボを 16 週間投与<br>・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<br>・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 |

| | |
|---|---|
| 副次的評価項目 | ・LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、花粉による鼻炎症状の発現への遅延効果<br>・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<br>　・ランダム化割付け後 12 週間<br>　・実際の芝花粉飛散開始後 4 週間の花粉飛散期（各週及び全 4 週間）<br>　・実際の芝花粉飛散開始後全観察期間<br>・LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、鼻炎に対する救済薬の使用量減少効果<br>・LCTZ 5mg 投与の安全性 |
| 結果 | **有効性**<br>**鼻炎：**<br>　LCTZ の投与を早期に開始したところ、治験開始後 12 週間を通じ、鼻炎症状（T4SS 及び T5SS）がプラセボに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 及び 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、眼のそう痒の平均スコア）も、全ての評価期間を通じ、プラセボに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。また、16 週間の治療期間中に鼻炎に対する救済薬を使用した被験者の割合も有意に減少したが、花粉飛散期ではこの差はさほど著明ではなかった。一方、救済薬の使用期間も短縮され、この短縮は花粉飛散期間に最も著明となった。<br><br>**安全性**<br>　治験薬と関連性ありと判定された治療期間に発現した有害事象のうち、発現頻度の高かった器官別大分類は、「神経系障害」並びに「全身障害および投与局所様態」であった。<br>　治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の発現頻度は、プラセボ（7%、11 例）及びレボセチリジン花粉飛散後投与（10%、15 例）と比較してレボセチリジン早期投与（19%、28 例）で高かった。<br>　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。 |

②持続性アレルギー性鼻炎を対象とした海外長期投与試験（A00264 試験）[19)]

| | |
|---|---|
| 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 551 例（レボセチリジン群 278 例、プラセボ群 273 例） |
| 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又は女性の外来患者であって、以下の条件を満たす者；花粉の季節及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（芝及び／又はヒカゲミズ）に対する皮膚テスト又は特異的 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 | ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性<br>・短時間作用型吸入 $\beta_2$ 刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者<br>・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<br>・レボセチリジン及びセチリジン、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 | 観察期間 6 ヵ月間<br>・プラセボ群：プラセボを 6 ヵ月間投与<br>・レボセチリジン群：レボセチリジン 5mg、1 日 1 回（夜）を 6 ヵ月間投与 |
| 主要評価項目 | 投与 4 週間後における鼻結膜炎 QOL 質問票（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及び 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 | ・投与 1 週間、3 ヵ月、4.5 ヵ月及び 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<br>・投与第 1 週、3 ヵ月、4.5 ヵ月及び 6 ヵ月間における 24 時間にわたり評価した T5SS 平均値<br>・投与 4 週間、3 ヵ月、4.5 ヵ月及び 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<br>・投与第 1～4 週及び 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 | **有効性**<br>主要評価項目<br>第 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並びに投与第 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 週後における持続性アレルギー性鼻炎における健康関連 QOL の改善及び投与 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。<br>投与 4 週後における 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、共分散分析）、臨床的に意義があると考えられた。<br>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、共分散分析）、臨床的に意義があると考えられた。<br>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。<br>副次的評価項目<br>レボセチリジンは、投与 1 週間後、3 ヵ月後、4.5 ヵ月後及び 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、並びに投与第 1 週、3 ヵ月間、4.5 ヵ月間及び 6 ヵ月間において評価された T5SS 平均スコアについても、プラセボと比較して統計学的に有意に優れていることが示された。したがって、治験期間全体をとおして、臨床的に意義のある群間差が維持された。<br>投与 4 週間後、3 ヵ月後、4.5 ヵ月後及び 6 ヵ月後における SF-36 質問票による身体的健康のサマリースコアのベースラインからの変化量について、レボセチリジンはプラセボと比較して統計学的に有意に優れていることが示された。SF-36 質問票の精神的健康のサマリースコアにおけるベースラインからの変化量については、レボセチリジンは一貫してプラセボに比べてより意義のあるデータを示した。群間差は投与 3 ヵ月後及び 4.5 ヵ月後において統計学的に有意であったが、投与 4 週間後及び 6 ヵ月後において有意差は認められなかった。<br>投与 1 週間後、4 週間後、3 ヵ月後、4.5 ヵ月後及び 6 ヵ月後における RQLQ の全ての項目のベースラインからの変化量について、レボセチリジンはプラセボに比べて意義のあるデータを示した。<br>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（点鼻薬及び／又は点眼薬）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 週及び 6 ヵ月間において、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。<br><br>**安全性**<br>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及びプラセボで 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%）及び無力症（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%）及びプラセボで 8 名（2.9%）が有害事象のため投与を中止した。 |

≪シロップ 0.05%≫

**アレルギー性鼻炎、皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした国内第Ⅲ相試験（LOC116455 試験）[20)]**

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | レボセチリジンシロップ剤の安全性を検討するための多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | アレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する生後 6 ヵ月以上 2 歳未満の患児 60 例（低年齢層群 30 例、高年齢層群 30 例） |
| 主な登録基準 | ・治療期開始時の年齢が生後 6 ヵ月以上 2 歳未満の患児<br>・治療期開始時にアレルギー性鼻炎に伴う鼻汁、鼻閉及びくしゃみのうち、少なくとも 1 症状を有し､抗ヒスタミン薬による 2 週間以上の治療が必要と判断される患児。もしくは、下記疾患に伴うそう痒を有し、抗ヒスタミン薬による 2 週間以上の治療が必要と判断される患児。<br>1. 慢性蕁麻疹<br>2. 湿疹・皮膚炎群：アトピー性皮膚炎等（アトピー性皮膚炎は、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2009 改訂版）」に準じて診断する）<br>3. 痒疹群：急性痒疹（ストロフルス、蕁麻疹様苔癬等）、亜急性痒疹、慢性痒疹（結節性痒疹等）<br>4. 皮膚そう痒症：全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症<br>・スクリーニング時における補正 QT（QTc）間隔が 450msec を下回ること、脚ブロックを示した患児について 480msec を下回ること［12 誘導心電図（ECG）を 1 回測定した値、あるいは、3 回測定した平均値にて判断する］<br>・スクリーニング時におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 2 倍未満、アルカリホスファターゼ（ALP）及びビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍以下（ビリルビン分画が実施され、直接ビリルビンが 35%未満の場合、遊離型ビリルビンは正常範囲上限値の 1.5 倍を超えても可）<br>・代諾者（親権者もしくは後見人）の文書同意取得が可能な患児<br>・代諾者（親権者もしくは後見人）による日記の記入が可能な患児 |
| 主な除外基準 | ・体重が平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書の乳児身体発育曲線の範囲より高いもしくは低い患児<br>・授乳中の場合、試験期間中に母親が抗ヒスタミン薬を服用する患児<br>・治療期開始前 28 日以内に全身性の副腎皮質ステロイドの使用経験がある患児<br>・免疫療法を行っているもしくは治験期間中に免疫療法を開始する予定の患児<br>・アレルギー性疾患に関連しない臨床検査異常値を有する患児〔ただし、治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した場合は組入れ可能〕<br>・日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2009 改訂版」にて「ストロンゲスト」､「ベリーストロング」及び「ストロング」に分類される副腎皮質ステロイド外用薬の使用が避けられない患児<br>・副腎皮質ステロイド薬（副腎皮質ステロイド配合剤を含む）による薬物療法を要する喘息を合併する患児<br>・痙攣、熱性痙攣もしくは睡眠時無呼吸の既往のある患児<br>・兄弟に睡眠時無呼吸もしくは乳幼児突然死症候群の既往のある患児<br>・レボセチリジン塩酸塩製剤の成分もしくはヒドロキシジン、セチリジン、シクリジンのようなピペラジン誘導体に対しアレルギーもしくは過敏症の既往のある患児<br>・薬物過敏症の既往のある患児<br>・臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児<br>・代諾者が未成年である患児<br>・施設養育児<br>・組入れ前 30 日以内に他の治験に参加した患児もしくは本治験参加中に、他の治験に参加予定の患児<br>・その他治験責任（分担）医師が本治験参加に不適当であると判断した患児 |

| | |
|---|---|
| 試験方法 | 治療期間：2 週間<br>・低年齢層（生後 6 ヵ月以上 1 歳未満）：<br>レボセチリジンシロップ剤 2.5mL（レボセチリジンとして 1.25mg）を 1 日 1 回（朝）服用<br>・高年齢層（1 歳以上 2 歳未満）：<br>レボセチリジンシロップ剤 2.5mL（レボセチリジンとして 1.25mg）を 1 日 2 回（朝、夜就寝前）服用 |
| 主要評価項目 | 安全性 |
| 副次的評価項目 | ・有効性<br>・薬物動態 |
| 結果 | **主要評価**<br>**安全性**：<br>**・有害事象**<br>有害事象の発現頻度は 53%（32/60 例）であったが、治験薬と関連性ありと判断された有害事象はなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。<br>複数例にみられた有害事象は、鼻咽頭炎（7 例、12%）、下痢（4 例、7%）、胃腸炎、咽頭紅斑、湿疹（各 3 例、5%）、咽頭炎、嘔吐、上気道の炎症、皮膚乾燥及び眼脂（各 2 例、3%）であった。年齢層別にみると、鼻咽頭炎及び咽頭紅斑の発現に年齢層間で差がみられたが、その他に有害事象とその発現頻度に明らかな差はなかった［鼻咽頭炎：低年齢層 0 件、高年齢層 7 件（23%）、咽頭紅斑：低年齢層 3 件（10%）、高年齢層 0 件］。<br><br>**・臨床検査**<br>いずれの臨床検査項目も、治療期 2 週時にベースラインからの明らかな変動はみられなかった。<br><br>**・バイタルサイン**<br>いずれのバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）も、治療期 1 週及び 2 週時にベースラインからの明らかな変動はみられなかった。<br><br>**・12 誘導心電図**<br>全ての被験者がスクリーニング時及び治療期 2 週時ともに正常であり、心電図異常がみられた被験者はなかった。<br><br>**副次評価**<br>**有効性**：<br>**・代諾者の印象**<br>アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患に伴うそう痒ともに治療期2週時の代諾者の印象に改善がみられ、半数以上の被験者が好印象（「非常によくなった「よくなった」）と評価された。<br>好印象であった被験者の割合は、アレルギー性鼻炎では 65%（13/20 例）［非常によくなった 40%（8/20 例）、よくなった 25%（5/20 例）］であり、皮膚疾患に伴うそう痒では 55%（22/40 例）［非常によくなった 15%（6/40 例）、よくなった 40%（16/40 例）］であった。印象が悪化した被験者は、アレルギー性鼻炎で 5%（1 例）のみであった。 |

**・全般改善度**

アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患に伴うそう痒ともに治療期2週時の医師が評価した全般改善度に改善がみられ、70%以上の被験者が改善（「著明改善」「中等度改善」）と評価された。

改善を示した被験者の割合は、アレルギー性鼻炎では 75%（15/20 例）［著明改善 60%（12/20 例）、中等度改善 15%（3/20 例）］であり、皮膚疾患に伴うそう痒では 73%（29/40 例）［著明改善 25%（10/40 例）、中等度改善 48%（19/40 例）］であった。全般改善度が悪化した被験者はなかった。

**・皮膚疾患に伴うそう痒の重症度**

治療期 2 週時のそう痒の重症度スコア（0=なし、1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度）の治療期開始時からの平均変化量は-1.0（95%信頼区間：-1.3，-0.7）であった。約 70%（29/40 例）の被験者が、治療期開始時から 2 週時に重症度が改善方向へシフトした。

**治療期開始時及び治療期 2 週時のそう痒の重症度の分布**

| | 0（なし） | 1（軽微） | 2（軽度） | 3（中等度） | 4（高度） |
|---|---|---|---|---|---|
| 治療期開始時 | | 18% | 43% | 28% | 13% |
| 治療期 2 週時 | 33% | 20% | 28% | 20% | |

**薬物動態**：

本治験に用いた用法及び用量での血漿中レボセチリジン濃度の検討により、$C_{max}$ 相当値（最終投与から 1.5～2.5 時間後）の中央値は低年齢層で 206.8ng/mL、高年齢層で 213.4ng/mL と同程度の値であった。

一方、$C_{min}$ 相当値（低年齢層：最終投与から 22.5～25.5 時間後、高年齢層：最終投与から 10.5～13.5 時間後）の中央値は、1 日 1 回投与の低年齢層で 17.7ng/mL、1 日 2 回投与の高年齢層で 48.3ng/mL であり、高年齢層の $C_{min}$ 相当値は低年齢層の約 2.7 倍の値であった。

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

『レボセチリジン塩酸塩』

≪錠 5mg≫

a) 使用成績調査

レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠（以下、本剤）についての使用実態下における安全性と有効性の検討を目的として、本剤を初めて投与されるアレルギー性鼻炎、及び葦麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症（以下、皮膚疾患）の患者を対象とした、4 週間の使用成績調査を実施した。

780 施設から 10,582 例の調査票が回収され、そのうち 8,936 例（アレルギー性鼻炎 3,756 例、皮膚疾患 5,180 例）を安全性解析対象とした。また、このうち効果判定不能等の理由による有効性解析対象除外症例を除いたアレルギー性鼻炎 3,483 例、皮膚疾患 4,860 例を有効性解析対象とした。

副作用発現率は 3.60%（322/8,936 例）であり、使用理由別では、アレルギー性鼻炎では 3.59%（135/3,756 例）、皮膚疾患では 3.61%（187/5,180 例）であり、疾患領域別での副作用発現率に大きな違いはなかった。主な副作用は傾眠 2.60%（232/8,936 例）、倦怠感 0.31%（28/8,936 例）、浮動性めまい 0.12%（11/8,936 例）、口渇 0.11%（10/8,936 例）であった[21)]。本剤の成人を対象とした使用成績調査（最終報告）における副作用発現状況の一覧を示す。

使用成績調査（最終報告）における副作用発現状況[21)]

| | 使用理由 | | 合計 |
|---|---|---|---|
| | アレルギー性鼻炎 | 皮膚疾患 | |
| 調査症例数 | 3,756 例 | 5,180 例 | 8,936 例 |
| 副作用の発現症例数 | 135 例 | 187 例 | 322 例 |
| 副作用の発現件数 | 147 件 | 213 件 | 360 件 |
| 副作用の発現症例率 | 3.59% | 3.61% | 3.60% |

| | 発現症例（件数）率（%） | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|
| | アレルギー性鼻炎 | 皮膚疾患 | | |
| 心臓障害 | | | | |
| 動悸 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 発作性不整脈 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | | 8（0.15%） | 8 | （0.09%） |
| 悪心 | 2（0.05%） | 2（0.04%） | 4 | （0.04%） |
| 下痢 | 3（0.08%） | 1（0.02%） | 4 | （0.04%） |
| 腹部膨満 | 3（0.08%） | 1（0.02%） | 4 | （0.04%） |
| 腹部不快感 | 1（0.03%） | 2（0.04%） | 3 | （0.03%） |
| 嘔吐 | | 2（0.04%） | 2 | （0.02%） |
| おくび | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 口内乾燥 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 胃炎 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 上腹部痛 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 9（0.24%） | 19（0.37%） | 28 | （0.31%） |
| 口渇 | 6（0.16%） | 4（0.08%） | 10 | （0.11%） |
| 異常感 | | 2（0.04%） | 2 | （0.02%） |
| 局所腫脹 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 顔面浮腫 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 浮腫 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 疼痛 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 全身性浮腫 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 肝胆道系障害 | | | | |
| 肝障害 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 血中クレアチニン増加 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 尿量減少 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 四肢痛 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 神経系障害 | | | | |
| 傾眠 | 99（2.64%） | 133（2.57%） | 232 | （2.60%） |
| 浮動性めまい | 2（0.05%） | 9（0.17%） | 11 | （0.12%） |
| 頭痛 | 2（0.05%） | 4（0.08%） | 6 | （0.07%） |
| 感覚鈍麻 | 2（0.05%） | | 2 | （0.02%） |
| 味覚異常 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 坐骨神経痛 | | 1（0.02%） | 1 | （0.01%） |
| 睡眠の質低下 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 1（0.03%） | | 1 | （0.01%） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | | | |
| 排尿困難 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 頻尿 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| 咽喉乾燥 | 2（0.05%） | | 2（0.02%） |
| 鼻乾燥 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 咳嗽 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| そう痒症 | 1（0.03%） | 2（0.04%） | 3（0.03%） |
| 顔面腫脹 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 湿疹 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 慢性蕁麻疹 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| そう痒性皮疹 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 発疹 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 薬疹 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 多汗症 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | | | |
| 自然流産 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 流産 | 1（0.03%） | | 1（0.01%） |
| 生殖系および乳房障害 | | | |
| 不規則月経 | | 2（0.04%） | 2（0.02%） |
| 不正子宮出血 | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |
| 血管障害 | | | |
| ほてり | | 1（0.02%） | 1（0.01%） |

（MedDRA/J Version 16.1）

b）特定使用成績調査

レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠（以下、本剤）についての長期使用実態下における安全性と有効性の検討を目的として、本剤を初めて投与されるアレルギー性鼻炎、及び蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症（以下、皮膚疾患）の患者を対象とした、24 週間の特定使用成績調査を実施した。

73 施設から 510 例の調査票が回収され、そのうち 465 例（アレルギー性鼻炎 223 例、皮膚疾患 242 例）を安全性解析対象とした。また、このうち効果判定不能等の理由による有効性解析対象除外症例を除いたアレルギー性鼻炎 195 例、皮膚疾患 215 例を有効性解析対象とした。

副作用発現率は 4.7%（22/465 例）であり、使用理由別では、アレルギー性鼻炎では 3.1%（7/223 例）、皮膚疾患では 6.2%（15/242 例）であった。調査全体の副作用の種類別では、報告件数の多い順に、傾眠 14 件、悪心、緊張性膀胱、血中カリウム増加、血中ビリルビン増加、倦怠感、頭痛、鼻出血、浮動性めまい及び薬疹各 1 件であった[22)]。本剤の成人を対象とした特定使用成績調査（最終報告）における副作用発現状況の一覧を示す。

**特定使用成績調査（最終報告）における副作用発現状況[22)]**

| | 使用理由 | | 合計 |
|---|---|---|---|
| | アレルギー性鼻炎 | 皮膚疾患 | |
| 調査症例数 | 223 例 | 242 例 | 465 例 |
| 副作用の発現症例数 | 7 例 | 15 例 | 22 例 |
| 副作用の発現件数 | 8 件 | 15 件 | 23 件 |
| 副作用の発現症例率 | 3.1% | 6.2% | 4.7% |

| | 発現症例（件数）率（%） | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|
| | アレルギー性鼻炎 | 皮膚疾患 | | |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 1（0.4%） | | 1 | （0.2%） |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 鼻出血 | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |
| 神経系障害 | | | | |
| 傾眠 | 6（2.7%） | 8（3.3%） | 14 | （3.0%） |
| 頭痛 | 1（0.4%） | | 1 | （0.2%） |
| 浮動性めまい | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |
| 腎および尿路障害 | | | | |
| 緊張性膀胱 | | | 1 | （0.2%） |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 薬疹 | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中カリウム増加 | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |
| 血中ビリルビン増加 | | 1（0.4%） | 1 | （0.2%） |

（MedDRA/J Version 18.1）

≪シロップ 0.05%≫

特定使用成績調査

レボセチリジン塩酸塩シロップ製剤の実臨床下における安全性及び有効性の評価を目的に、生後 6 ヵ月以上 7 歳未満のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒（以下、皮膚疾患）の小児を対象とした、12 週間の特定使用成績調査を実施した。全国の 182 施設から 1032 例の調査票が回収され、そのうち 894 例（アレルギー性鼻炎 392 例、皮膚疾患 502 例）を安全性解析対象症例とした。また、このうち有効性解析除外症例 65 例を除いた 829 例（アレルギー性鼻炎 345 例、皮膚疾患 484 例）を有効性解析対象症例とした。

副作用は 4 例 4 件に報告され、副作用発現率は 0.45%（4/894 例）であった。使用理由別ではアレルギー性鼻炎 0.26%（1/392 例）、皮膚疾患は 0.60%（3/502 例）で、いずれも非重篤かつ転帰は回復であった。

有効率はアレルギー性鼻炎では 75.94%（262/345 例）、皮膚疾患では 84.92%（411/484 例）であった[23]。

### 2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## （7）その他

『セチリジン塩酸塩』

［小児］

**眠気に対する影響**[7)，8)，16)，17)，24)]

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。

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学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、デスロラタジン、ビラスチン等のヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 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 $H_1$ 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 $H_1$ 受容体拮抗作用

##### a) ヒスタミン $H_1$ 受容体結合親和性及び選択性

レボセチリジンはヒスタミン $H_1$ 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 $H_1$ 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 $H_2$、ヒスタミン $H_3$、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い（ヒト、ラット、モルモット）[25)]。

ⅰ）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 $H_1$ 受容体に対してセチリジン及びデキストロセチリジンよりもそれぞれ約 2 及び 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 $^3$H-メピラミン結合阻害活性

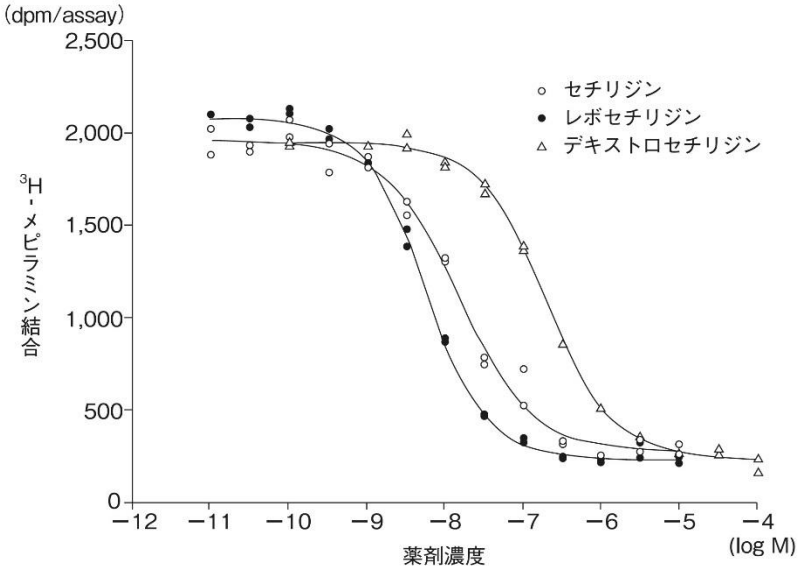
| 被験物質 | $IC_{50}$（nM） | nH |
|---|---|---|
| レボセチリジン | 12 ± 4 | 0.90 ± 0.06 |
| セチリジン | 27 ± 12 | 0.90 ± 0.01 |
| デキストロセチリジン | 310 ± 40 | 0.82 ± 0.11 |

平均値±標準偏差（n=3）

nH：ヒル係数

ⅱ）ヒトヒスタミン $H_1$ 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 $H_1$ 受容体に対してレボセチリジン及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（Ki=2.5nM）はセチリジン（Ki=6.1nM）の約 2 倍であり、デキストロセチリジン（Ki=73nM）の約 30 倍であった。




ヒト $H_1$ 受容体に対する $^3$H−メピラミン結合阻害活性

iii）種々の受容体及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 蛋白共役型受容体及びイオンチャネルに対して、ヒスタミン $H_1$ 受容体とアドレナリン $\alpha_2$C4 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 $\alpha_2$C4 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（pKi=5.8）は、ヒスタミン $H_1$ 受容体に対する親和性（pKi=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。

各種受容体及びイオンチャネルにおける標識リガンド結合阻害試験

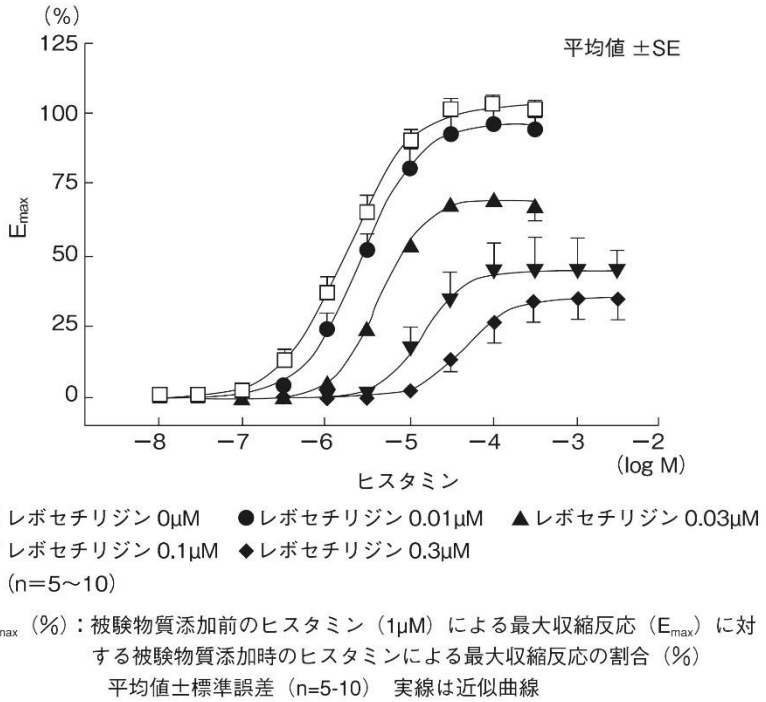
| 受容体 | 組織 | 標識リガンドの特異的結合に対する阻害率（%） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | レボセチリジン（10μM） | セチリジン塩酸塩（10μM） | デキストロセチリジン（10μM） |
| ヒスタミン $H_1$ | ヒトクローン | 100 ± 1 | 100 ± 1 | 98 ± 1 |
| ヒスタミン $H_2$ | モルモット大脳皮質 | 22 ± 13 | 15 ± 11 | 15 ± 14 |
| ヒスタミン $H_3$ | モルモット大脳皮質 | 3 ± 1 | -2 ± 3 | 6 ± 4 |
| アデノシン $A_1$ | ヒトクローン | 11 ± 5 | 0 ± 6 | 8 ± 4 |
| アドレナリン $\alpha_1$ | ラット大脳皮質 | 57 ± 5 | 44 ± 8 | 9 ± 6 |
| アドレナリン $\alpha_2$C2 | ヒトクローン | 44[a] | 35[a] | 1[a] |
| アドレナリン $\alpha_2$C4 | ヒトクローン | 82 ± 1 | 75 ± 1 | 43 ± 2 |
| アドレナリン $\alpha_2$C10 | ヒトクローン | 29 ± 2 | 22 ± 2 | 8 ± 3 |
| アドレナリン $\beta_1$ | 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）

b）ヒスタミン$H_1$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[26)]。

レボセチリジン及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$pA_2$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。




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

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

$pD_2^1$：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

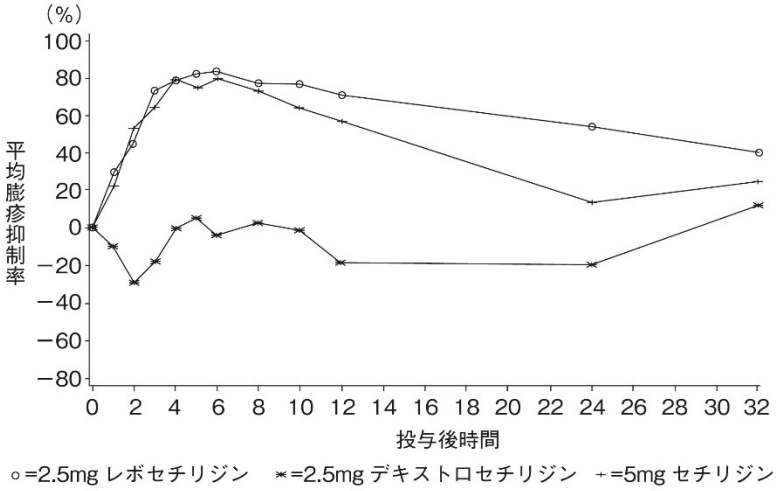
NA：適応なし

c）ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用（ヒト、外国人データ）[27)]

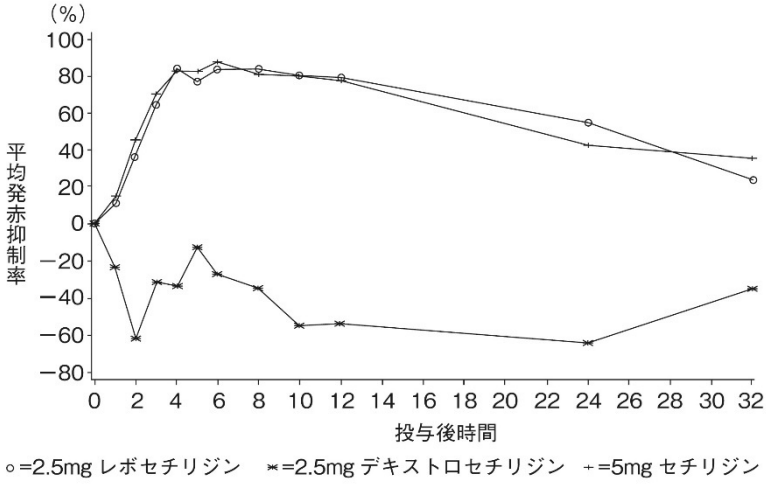
ⅰ）セチリジン及びデキストロセチリジンとの比較

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 並びにレボセチリジン 2.5mg 及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作用を比較した。

レボセチリジンのヒスタミン誘発性膨疹及び発赤に対する抑制作用は、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作用が認められた。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及び発赤抑制作用が得られた。なお、デキストロセチリジンはヒスタミン誘発性膨疹及び発赤に対して抑制作用はみられなかった。




**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（%）**




**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（%）**

（注）本邦において承認された用法及び用量は以下の通りである。
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。

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 及びプラセボを単回経口投与したときのヒスタミン誘発膨疹・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及び発赤面積の AUC $_{(0\text{-}24h)}$ の平均値及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 5mg 投与時のヒスタミン誘発膨疹及び発赤面積の AUC $_{(0\text{-}24h)}$ 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及び発赤表面積の AUC $_{(0\sim24h)}$ の比較**

| 評価項目 | 投与薬剤<br>（投与量） | 平均値<br>（標準偏差） | レボセチリジンとの比較 [a)]<br>平均値の差（98.75%CI）[b)] |
|---|---|---|---|
| 膨疹面積の AUC $_{(0\text{-}24h)}$ （$mm^2$.h） | レボセチリジン（5mg） | 114（89） | － |
| | エバスチン（10mg） | 281（134） | 167（67，268） |
| | フェキソフェナジン [c)]（180mg） | 259（169） | 145（44，246） |
| | ロラタジン（10mg） | 390（115） | 277（176，377） |
| | ミゾラスチン [d)]（10mg） | 251（135） | 137（37，238） |
| | プラセボ | 694（301） | － |
| 発赤面積の AUC $_{(0\text{-}24h)}$ （$mm^2$.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 [c)]（180mg） | 7298（3567） | 3854（1121，6586） |
| | ロラタジン（10mg） | 14683（4419） | 11238（8506，13970） |
| | ミゾラスチン [d)]（10mg） | 7420（3229） | 3975（1242，6707） |
| | プラセボ | 24746（8339） | － |

18 例

a）被験者、投与期、投与を因子として共分散分析を行った。

b）98.75%信頼区間

c）本邦における承認用量は 120mg/日である。

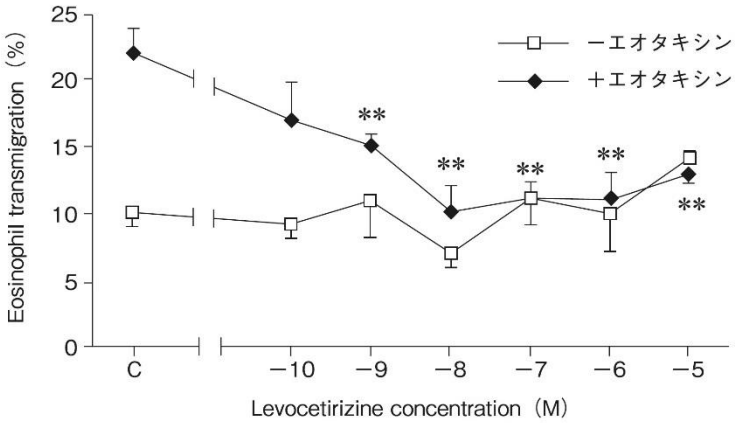
d）本邦未承認薬

d）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 及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。

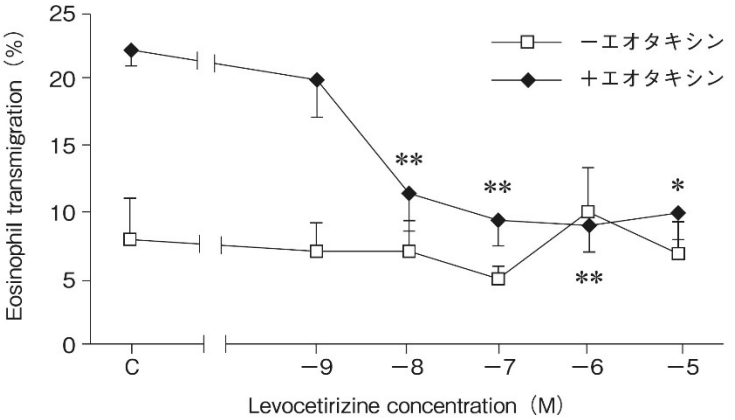
e）好酸球に対する作用（*in vitro*）[28)]

正常ヒト皮膚微小血管内皮細胞（HMVEC-d）及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、レボセチリジンは好酸球に前処理することにより HMVEC-d では 0.001μM から、HMVEC-l では 0.01μM から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≥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≥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

f）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）[29)]

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、症状の抑制作用を検討した。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 $ED_{50}$（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 |

n=10

皮膚アレルギー疾患モデルから算出した $ED_{50}$（mg/kg）

| | 引っ掻き行動（マウス） | 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 |

n=10

### （3）作用発現時間・持続時間

「（2）薬効を裏付ける試験成績」の項 1）ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗作用　c）ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用参照

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

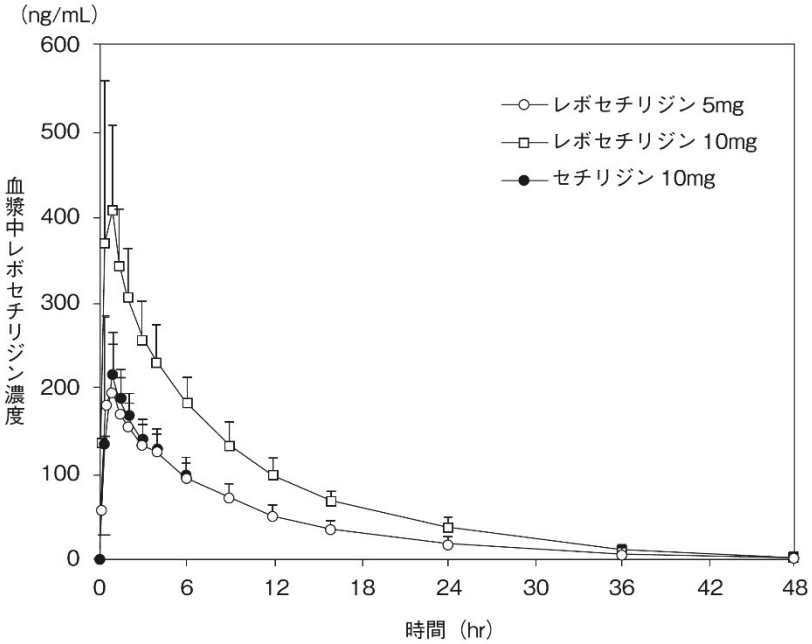
該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回経口投与

≪錠 5mg≫（111580 試験）[30)]

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。レボセチリジン塩酸塩はセチリジン塩酸塩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 $AUC_{0\text{-}48}$ は同等であった。



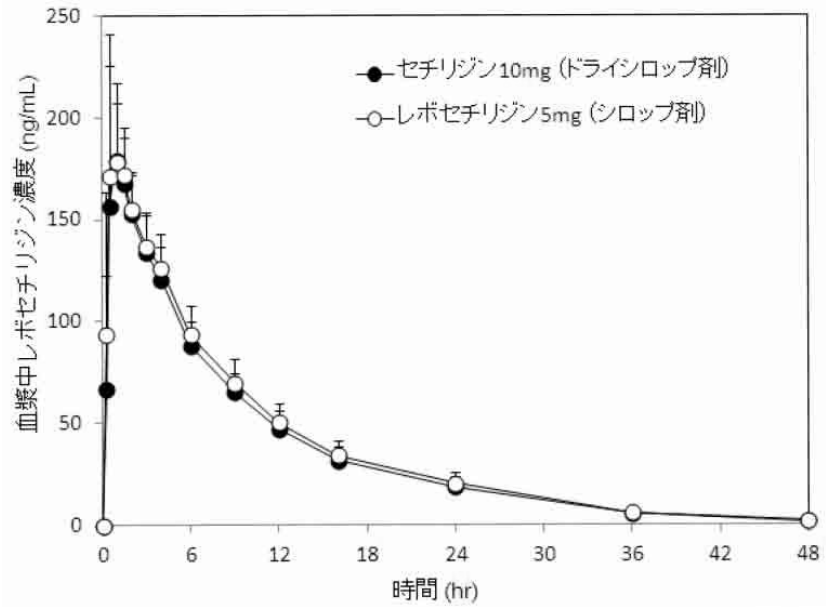

血漿中レボセチリジン濃度推移（20 例、平均値+標準偏差）

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) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (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 |

20 例、平均値±標準偏差、$t_{max}$：中央値（範囲）

≪シロップ 0.05%≫（LOC116459 試験）[31)]
健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ）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 0.75 時間には最高血漿中濃度 203.3ng/mL に到達した。血漿中濃度の消失半減期は約 7.9 時間であった。セチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ）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 196.5ng/mL に到達し、血漿中濃度の消失半減期は約 7.9 時間であった。
レボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ）及びセチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ）をそれぞれ単回経口投与したときのレボセチリジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-48}$ の比及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.027（0.968, 1.091）及び 1.059（1.024, 1.094）であった。$C_{max}$ 及び $AUC_{0-48}$ の比の 90%信頼区間がそれぞれ 0.80～1.25 の範囲内であったことから、レボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ）及びセチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ）を投与したときの血漿中レボセチリジンの薬物動態は同等と判断された。




**健康成人男性にレボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ）及びセチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中レボセチリジン濃度推移（平均値+標準偏差、20 例）**

**健康成人男性における血漿中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） |
|---|---|---|---|---|---|
| レボセチリジン塩酸塩（シロップ） | 5mg | 0.75<br>(0.50 - 1.50) | 203.3 ± 42.49 | 7.91 ± 1.00 | 1844.7 ± 317.56 |
| セチリジン塩酸塩（ドライシロップ） | 10mg | 1.00<br>(0.50 - 1.50) | 196.5 ± 31.31 | 7.85 ± 1.00 | 1737.1 ± 278.99 |

20 例、平均値±標準偏差、$t_{max}$：中央値（範囲）

**健康成人男性における血漿中レボセチリジンの薬物動態パラメータの解析結果**

| 薬物動態パラメータ | 幾何最小二乗平均 | | 幾何最小二乗平均の比 | 比の 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| | レボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ） | セチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ） | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | 199.57 | 194.27 | 1.027 | 0.968, 1.091 |
| $AUC_{0-48}$（ng.hr/mL） | 1791.58 | 1692.55 | 1.059 | 1.024, 1.094 |

幾何最小二乗平均の比：（レボセチリジン塩酸塩 5mg（シロップ）／セチリジン塩酸塩 10mg（ドライシロップ））、20 例

2）反復経口投与

≪錠 5mg≫〔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、$AUC_{0\text{-}24}$ について算出した累積係数は 1.08 であった。

≪シロップ 0.05%≫

該当資料なし

（3）中毒域

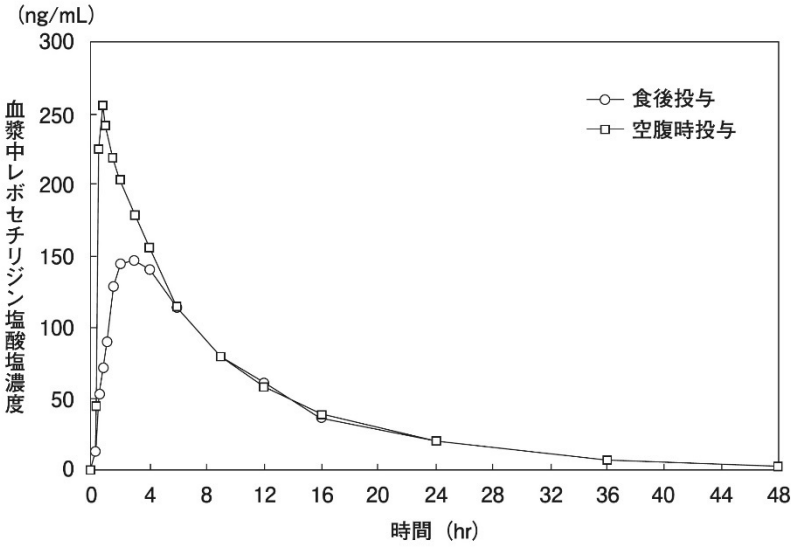
該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

≪錠 5mg≫〔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 を空腹時及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 を食後及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） |
| $AUC_{0\text{-}last}$（ng.hr/mL） | 1846.94（485.03） | 2157.53（514.74） |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$（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）

≪シロップ 0.05％≫
該当資料なし

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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### （1）解析方法
該当資料なし

### （2）吸収速度定数
該当資料なし

### （3）消失速度定数
該当資料なし

### （4）クリアランス
≪錠 5mg≫（111580 試験）[30]
健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg 及び 10mg を空腹時単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は、それぞれ 2.435（±0.567）L/hr 及び 2.482（±0.582）L/hr であった。
注）数値は平均値（±標準偏差）

### （5）分布容積
≪錠 5mg≫（111580 試験）[30]
健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg、10mg を空腹時に単回経口投与したときの見かけの分布容積（Vd/F）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）

### （6）その他
該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### （1）解析方法

2-コンパートメントモデル

### （2）パラメータ変動要因

〔外国人データ〕（A00422a 試験）

健康成人、成人及び小児患者から得られた血漿中レボセチリジン濃度を用いてポピュレーション薬物動態解析（A00422a 試験）を実施した。本解析には成人 124 例（2583 検体）及び小児 327 例（596 検体）の合計 451 例（3179 検体）のデータを用い、吸収過程及び消失過程を含む線形の 2-コンパートメントモデルで解析した。その結果、体重がクリアランス（CL/F）、中央及び末梢の分布容積（V2/F、V3/F）に対する共変量として選択され、以下の関係が示された。

CL/F（L/hr）　=0.99×（WT／18.4）$^{0.72}$
V2/F（L）　=6.94×（WT／18.4）$^{0.81}$
V3/F（L）　=1.71×（WT／18.4）$^{0.90}$　　WT：体重（kg）

なお、剤形は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

## 4. 吸収

≪錠 5mg≫（111580 試験）

健康成人男性 20 例にレボセチリジン塩酸塩 5mg 及び 10mg を経口投与したときのレボセチリジンの $C_{max}$ はそれぞれ 232.6ng/mL 及び 480.0ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1814.1ng.hr/mL 及び 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 時間及び 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。

## 5. 分布

≪錠 5mg≫（111580 試験）

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 及び 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とき、放射能は大部分の組織で投与 0.5 時間後に最大となり、大脳及び小脳では血漿中よりも低かった。

### （2）血液－胎盤関門通過性

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、胎盤及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とき、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、肝臓及び腎臓でもっとも高く、大脳及び小脳では血漿中よりも低かった。放射能は投与 168 時間後には大部分の組織でバックグラウンドレベル（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。

### (6) 血漿蛋白結合率

［$^{14}$C］-レボセチリジン（0.2～5μg/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ときのレボセチリジン、デキストロセチリジンの血漿蛋白結合率は 92.6%及び 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及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 |

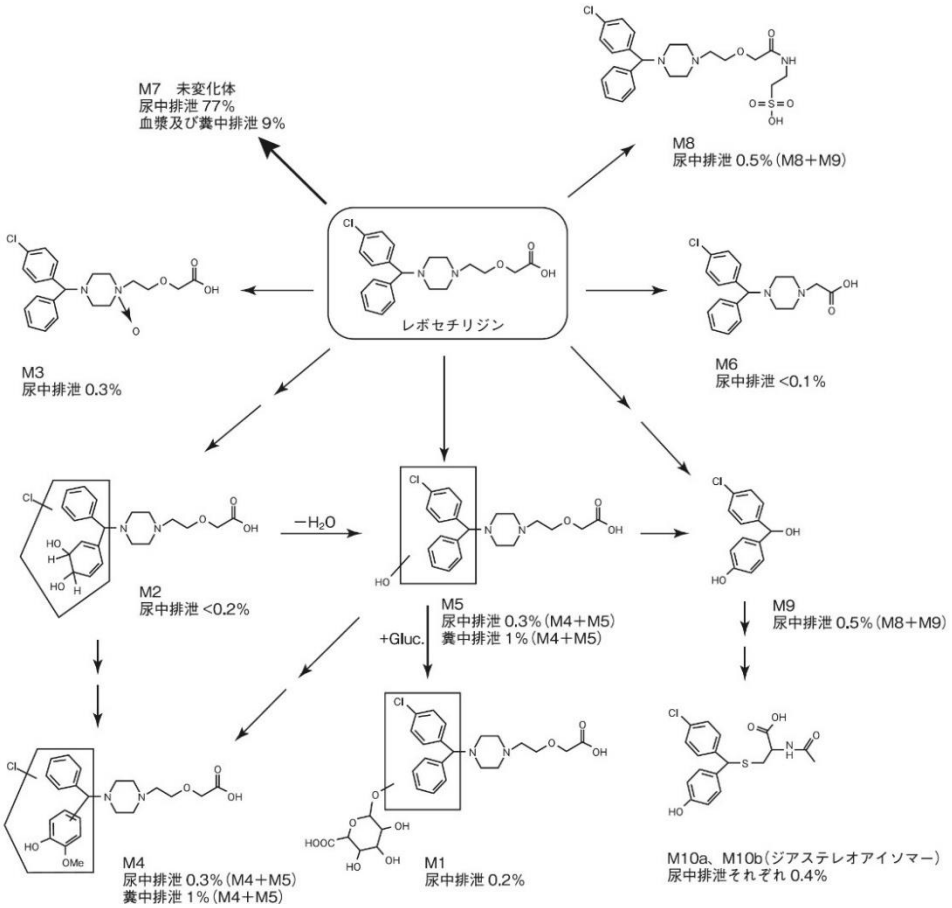
N=5-6

## 6. 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 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（フェニル基の水酸化、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、タウリン抱合及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ものと考えられる。




ヒトにおいて同定された尿及び糞中の代謝物

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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 及び 3A4 を阻害せず、UGT1A 並びに CYP1A2、2C9 及び 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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

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。

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［$^{14}$C］-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 [32)]。

## 8. トランスポーターに関する情報

レボセチリジンはヒト肝臓の胆汁排泄に関与するトランスポーター（OATP1B1 及び OATP1B3）及び腎臓での排泄に関与するトランスポーター（hOAT1、hOAT3 及び hOCT1）の基質ではない。また、レボセチリジンは P-糖蛋白質の弱い基質であると考えられたが、P-糖蛋白質を介したジゴキシン輸送を 100μM の濃度まで阻害しなかった。

## 9. 透析等による除去率

〔外国人データ〕

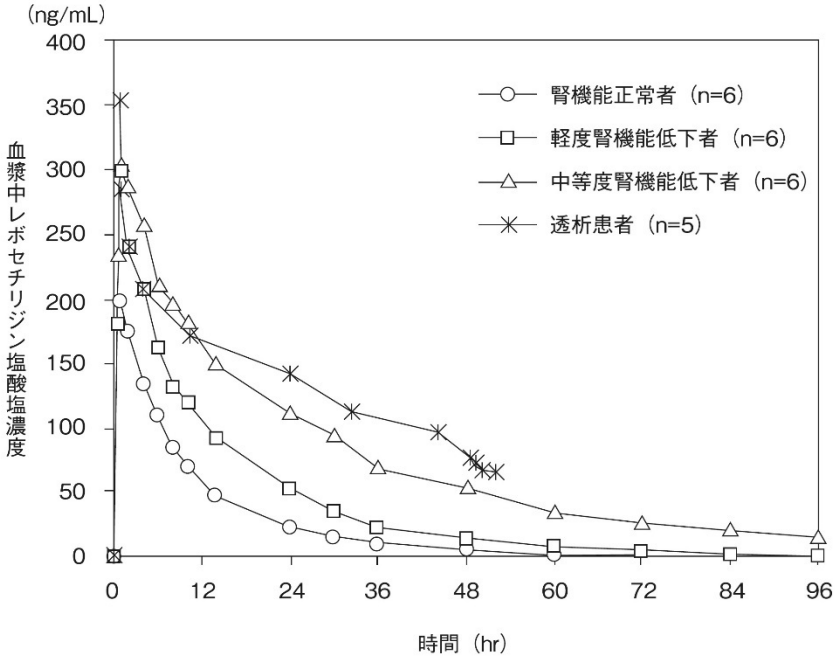
慢性間欠性血液透析を必要とする（CLcr=0）成人男女 5 例に、レボセチリジン塩酸塩 5mg を単回経口投与し、4 時間の血液透析を実施した結果、血液透析クリアランスは約 22mL/min（平均値）で、レボセチリジンの除去率は約 8.5％であった。

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1）腎機能低下者

≪錠 5mg≫〔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 例並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とき、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。




腎機能正常者及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

腎機能正常者及び腎機能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（6 例） | 軽度低下（6 例） | 中等度低下（6 例） | 重度低下（5 例） |
|---|---|---|---|---|
| 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 |
| $AUC_{0-\infty}$（ng.hr/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±標準偏差
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

≪シロップ 0.05%≫
該当資料なし

2）肝障害のある患者

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　6. 特定の背景を有する患者に関する注意　(3) 肝機能障害患者」の項（解説）参照

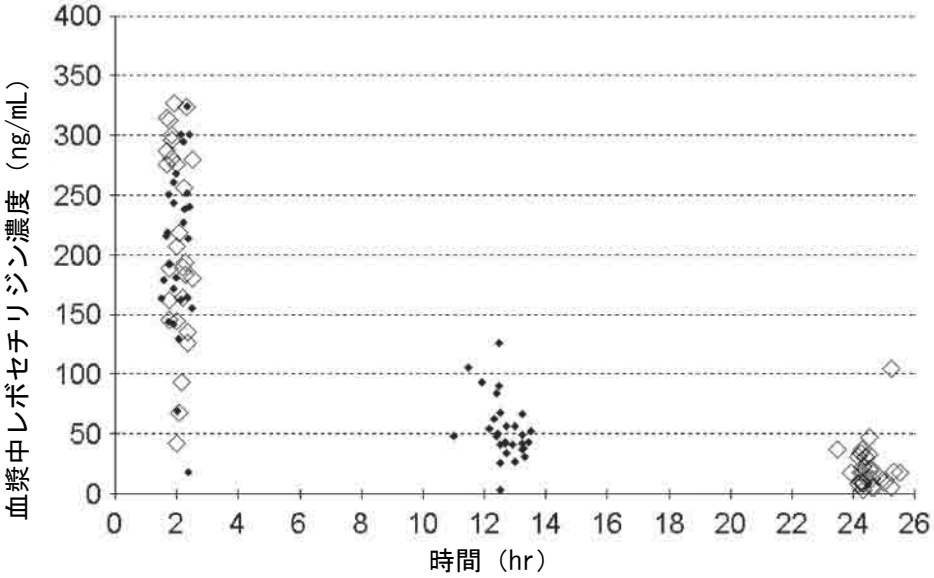
3）小児

≪錠 5mg≫

該当資料なし

≪シロップ 0.05%≫（LOC116455 試験）

アレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児患者（生後 6 ヵ月以上 2 歳未満）に、レボセチリジン塩酸塩 1.25mg を生後 6 ヵ月以上 1 歳未満の小児には 1 日 1 回、1 歳以上 2 歳未満の小児には 1 日 2 回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度は以下の通りであった。




◇：生後6ヵ月以上1歳未満（1.25mgの1日1回投与）29-30例
◆：1歳以上2歳未満（1.25mgの1日2回投与）29例

小児患者にレボセチリジン塩酸塩を経口投与したときの
定常状態における血漿中レボセチリジン濃度

小児患者にレボセチリジン塩酸塩を経口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の $C_{max}$ 及び $C_{min}$ 濃度

| 被験者 | $C_{max}$（ng/mL） | $C_{min}$（ng/mL） |
|---|---|---|
| 生後 6 ヵ月以上 1 歳未満 | 216.1±81.7（29） | 21.6±19.2（30） |
| 1 歳以上 2 歳未満 | 203.4±69.1（29） | 53.8±25.8（29） |

平均値±標準偏差（例数）

4）高齢者

≪錠 5mg≫〔外国人データ〕（A00263 試験）

65 歳以上の健康高齢者（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、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。

詳細は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　6. 特定の背景を有する患者に関する注意　（8）高齢者」の項（解説）参照

（注）本邦において承認された用法及び用量は以下の通りである。

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。

≪シロップ 0.05％≫

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

# 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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。
≪錠 5mg≫

| | |
|---|---|
| 有効成分 | レボセチリジン塩酸塩 |
| 添加剤 | 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 |

≪シロップ 0.05％≫

| | |
|---|---|
| 有効成分 | レボセチリジン塩酸塩 |
| 添加剤 | 酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール液、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、香料、精製水 |

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 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［7.1、9.2.1、16.6.1 参照］

（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「Ⅴ．治療に関する項目　4．用法及び用量に関連する注意」の項参照

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 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。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.2 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。

8. 重要な基本的注意
〈アレルギー性鼻炎〉
8.3 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鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会監修の「鼻アレルギー診療ガイドライン」（2013 年版、改訂第 7 版）より、「第 2 世代抗ヒスタミン薬は花粉飛散予測日又は症状が少しでも現れた時点で内服を開始する」旨の記載に基づき設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。［11.1.2 参照］

（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。

### (2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 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
投与しないこと。高い血中濃度が持続するおそれがある。［2.2、7.1、16.6.1 参照］
9.2.2 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者を除く）
高い血中濃度が持続するおそれがある。［7.1、16.6.1 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「Ⅴ．治療に関する項目　4．用法及び用量に関連する注意」の項及び「Ⅶ．薬物動態に関する項目　10．特定の背景を有する患者」の項 1）腎機能低下者参照

### (3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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。［16.6.2 参照］

（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<br>（14 例） | 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<br>（6 例） | 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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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 $^{14}$C-標識体の 2mg/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女性に投与する場合は、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。

### (6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セチリジン[注)]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）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 10mg/kg を単回経口投与した場合、血漿中濃度とほぼ同様の乳汁中移行が認められた[33)]。

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[34)，35)]ので、授乳中の患者には本剤投与中は授乳の継続又は中止を検討すること。

### (7) 小児等

≪錠 5mg≫

**9.7 小児等**

7 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**（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 歳未満の小児等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。

≪シロップ 0.05％≫

**9.7 小児等**

6 ヵ月未満の乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**（解説）**

国内小児臨床試験では、低出生体重児、新生児又は 6 ヵ月未満の乳児等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。

（8）高齢者

9.8 高齢者
慎重に投与し、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。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。［7.2、16.6.3 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。

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）。

（注）本邦において承認された用法及び用量は以下の通りである。
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。

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） | $AUC_{0-\infty}$（ng.hr/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 健康成人（27 例） | 0.58（0.58 - 2.08） | 1635 ± 268 | 6.92 ± 1.10 | 13855 ± 2340 |
| 高齢者（9 例） | 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）

「Ⅶ．薬物動態に関する項目　10．特定の背景を有する患者」の項 4）高齢者参照

## 7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 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) 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) 塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。 | 機序は明らかではない。 |
| リトナビル | セチリジン注) 塩酸塩との併用により、セチリジン注) 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)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<br>アルコール | 中枢神経系に影響を与える可能性がある。 | 中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。 |
| ピルシカイニド塩酸塩水和物 | セチリジン注) 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシ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）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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（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。

（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。

11.1 重大な副作用

11.1.2 **痙攣**（頻度不明）

［9.1.1 参照］

（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。

11.1 重大な副作用
11.1.3 **肝機能障害**（0.6%）、**黄疸**（頻度不明）
AST、ALT、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。

（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。

11.1 重大な副作用
11.1.4 **血小板減少**（頻度不明）

（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 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、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘[注)]、不随意運動[注)]、意識消失[注)]、悪夢 |
| 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、食欲亢進 |
| 循環器 | | 動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック[注)]、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍[注)]、心房細動） | |
| 血液 | 好酸球増多[注)] | 好中球減少、リンパ球増多[注)]、白血球増多、白血球減少、単球増多[注)]、血小板増加[注)]、血小板減少[注)] | |
| 過敏症 | | 発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管性浮腫 | 多形紅斑、薬疹 |
| 眼 | | 結膜充血、霧視 | 視覚障害、眼球回転発作 |
| 肝臓 | ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇 | Al-P 上昇 | |
| 腎臓・泌尿器 | | 尿蛋白[注)]、BUN 上昇、尿糖[注)]、ウロビリノーゲンの異常[注)]、頻尿、血尿[注)] | 排尿困難、尿閉、遺尿[注)] |
| 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、筋肉痛、呼吸困難 |

注）セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

（解説）

副作用については、レボセチリジン塩酸塩及びラセミ体であるセチリジン塩酸塩において国内外で集積された安全性情報に基づき記載した。副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ザイザル錠 5mg の成人の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ける副作用発現状況の一覧を示す。尚、生後 6 ヵ月以上 2 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（LOC116455 試験）において、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現はなかった。

**9 つの海外臨床試験における副作用発現状況**

| | |
|---|---|
| 総症例数 | 1,292 例 |
| 副作用の発現症例数 | 207 例 |

| 器官別大分類（SOC）注 1)<br>基本語（PT） | 発現件数（%） |
|---|---|
| 心臓障害 | |
| 頻脈 | 1（0.1） |
| 耳および迷路障害 | |
| 耳痛 | 1（0.1） |
| 回転性めまい | 2（0.2） |
| 眼障害 | |
| 眼そう痒症 | 1（0.1） |
| 胃腸障害 | |
| 腹痛 | 2（0.2） |
| 上腹部痛 | 5（0.4） |
| 口唇炎 | 1（0.1） |
| 便秘 | 3（0.2） |
| 下痢 | 2（0.2） |
| 口内乾燥 | 28（2.2） |
| 消化不良 | 1（0.1） |
| 嚥下障害 | 1（0.1） |
| 呼気臭 | 1（0.1） |
| 悪心 | 5（0.4） |
| 口腔そう痒症 | 1（0.1） |
| 歯の障害 | 1（0.1） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| 無力症 | 12（0.9） |
| 疲労 | 39（3.0） |
| 空腹 | 1（0.1） |
| 倦怠感 | 1（0.1） |
| 粘膜乾燥 | 2（0.2） |
| 炎症性疼痛 | 1（0.1） |
| 苦悶感 | 1（0.1） |
| 口渇 | 5（0.4） |
| 感染症および寄生虫症 | |
| 胃腸炎 | 1（0.1） |
| 単純ヘルペス | 1（0.1） |
| 副鼻腔炎 | 1（0.1） |
| 傷害、中毒および処置合併症 | |
| 眼の熱傷 | 1（0.1） |
| 臨床検査 | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 4（0.3） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1（0.1） |
| 血中ビリルビン増加 | 1（0.1） |
| 肝酵素上昇 | 2（0.2） |
| 血小板数減少 | 1（0.1） |
| 血小板数増加 | 1（0.1） |
| 体重増加 | 2（0.2） |
| 白血球数増加 | 1（0.1） |
| 代謝および栄養障害 | |
| 食欲減退 | 1（0.1） |
| 食欲亢進 | 2（0.2） |
| 多飲症 | 1（0.1） |

| 器官別大分類（SOC）注 1)<br>基本語（PT） | 発現件数（%） |
|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 筋骨格硬直 | 1（0.1） |
| 筋肉痛 | 1（0.1） |
| 頚部痛 | 1（0.1） |
| 重感 | 1（0.1） |
| 神経系障害 | |
| 健忘 | 1（0.1） |
| 浮動性めまい | 7（0.5） |
| 味覚異常 | 1（0.1） |
| 頭痛 | 42（3.3） |
| 過眠症 | 3（0.2） |
| 感覚鈍麻 | 1（0.1） |
| 片頭痛 | 1（0.1） |
| 錯感覚 | 1（0.1） |
| 傾眠 | 67（5.2） |
| 振戦 | 1（0.1） |
| 精神障害 | |
| 初期不眠症 | 1（0.1） |
| 不眠症 | 1（0.1） |
| 易刺激性 | 2（0.2） |
| 神経過敏 | 1（0.1） |
| 腎および尿路障害 | |
| 頻尿 | 1（0.1） |
| 生殖系および乳房障害 | |
| 性機能不全 | 1（0.1） |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| 喘息 | 3（0.2） |
| 咳嗽 | 1（0.1） |
| 咽喉乾燥 | 3（0.2） |
| 鼻出血 | 6（0.5） |
| 鼻乾燥 | 1（0.1） |
| 鼻部不快感 | 1（0.1） |
| 口腔咽頭痛 | 3（0.2） |
| 鼻炎 | 3（0.2） |
| 鼻漏 | 1（0.1） |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| 紅斑 | 1（0.1） |
| 発疹（Exanthem） | 1（0.1） |
| 多汗症 | 1（0.1） |
| 粃糠疹 | 1（0.1） |
| そう痒症 | 2（0.2） |
| 発疹（Rash） | 2（0.2） |
| 丘疹性皮疹 | 1（0.1） |
| 蕁麻疹 | 1（0.1） |

注 1）MedDRA Version 6.1

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン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、あるいはアレルゲン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。

## 10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠傾向があらわれることがある。特に小児では激越、落ち着きのなさがあらわれることがある。

（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。小児では過量投与に関連した「激越」が報告されており、また、海外添付文書の過量投与の項に、小児において「Agitation（激越）」及び「Restlessness（落ち着きのなさ）」が発現することが記載されている。

13. 過量投与

13.2 処置

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）

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。

## 11. 適用上の注意

≪錠 5mg≫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（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。

≪シロップ 0.05％≫

設定されていない

## 12. その他の注意

### （1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

### （2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# Ⅸ. 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」の項参照

### (2) 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。

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 | 一般症状及び行動 | ラット（雄） | 多次元的行動観察法、6 時間観察 | 経口 | 25、50、100（mg/kg） | 50mg/kg：軽度の腹筋緊張の上昇<br>100mg/kg:軽度の反応性の低下 |
| | 自発運動量 | ラット（雄） | 2 時間観察 | 経口 | 25、50、100（mg/kg） | 影響なし |
| | 麻酔作用 | ラット（雄） | 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 | *in vitro* | 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 | *in vitro* | 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 | *in vitro* | 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（雄） | 血圧、心拍数、左心室収縮期血圧、心拍出量、大腿動脈の血流速度及び血管抵抗、心電図、血液ガス | 静脈内 | 1、3.2、10（mg/kg） | 影響なし |
| | 徐脈性 QT 延長症候群モデル | イヌ（雄） | 心電図、血圧、単相性活動電位 | 静脈内 | 0.8、1.6、3.2（mg/kg/hr） | QT 間隔延長及び徐脈性不整脈を誘発せず |
| 呼吸系 | | イヌ（雄） | 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（雄） | 消化管輸送能 | 経口 | 25、50、100（mg/kg） | 影響なし |

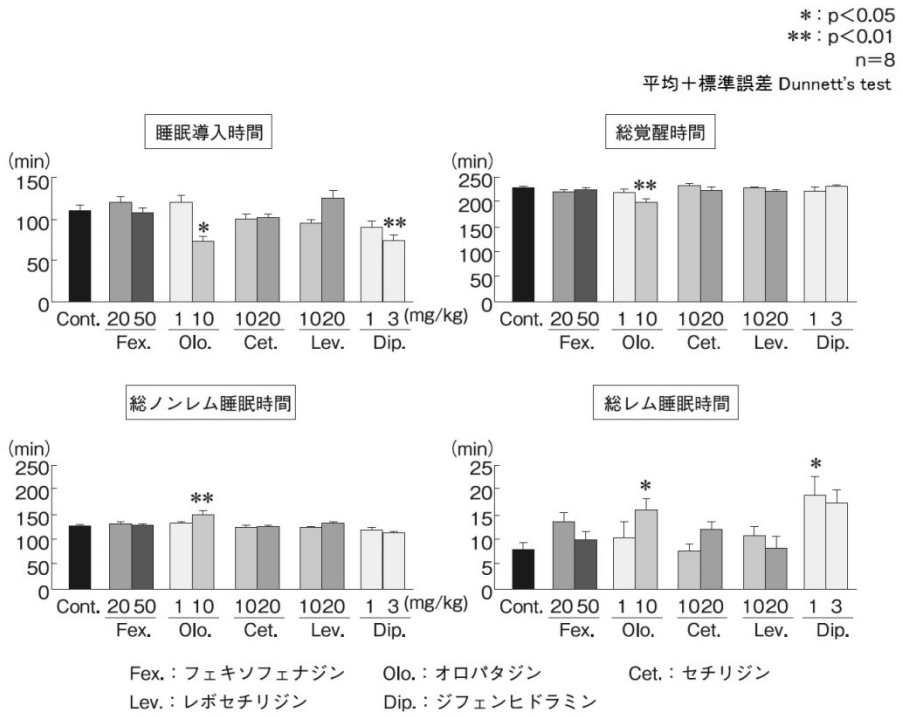
（3）その他の薬理試験

1）各種受容体等への結合能（参考情報）

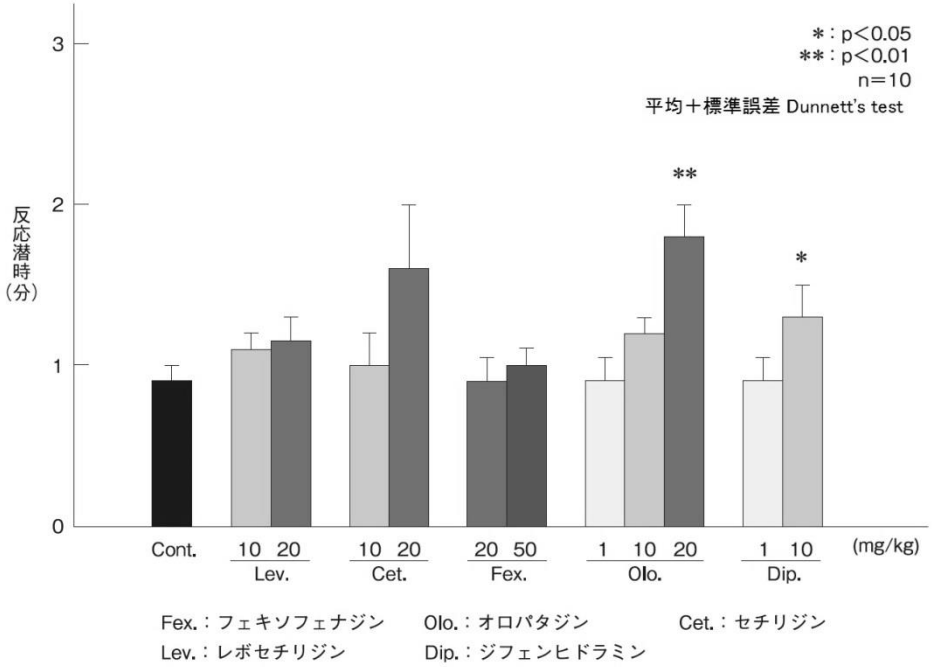
$H_1$受容体以外のG蛋白共役型受容体（ヒスタミン$H_2$及び$H_3$、アデノシン$A_1$、アドレナリン$\alpha_1$、$\alpha_2$C2、$\alpha_2$C10及び$\beta_1$、セロトニン5-$HT_{1A}$及び5-$HT_2$、ドパミン$D_1$及び$D_2$並びにムスカリン$M_1$、$M_2$、$M_3$、$M_4$及び$M_5$受容体）及びイオンチャネル（L-type $Ca^{2+}$、$Na^+$ type1及び$Na^+$ type2チャネル）に対する結合親和性について検討した。その結果、レボセチリジンはこれらのG蛋白共役型受容体及びイオンチャネ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$H_1$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 $Ca^{2+}$チャネル機能に対して影響を及ぼさなかった。

2）ラットの睡眠覚醒リズム及び認知機能に対する作用（参考情報）[36)]

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。




睡眠サイクルの評価




刺激回避反応時間

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

レボセチリジンをマウス、ラット及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、呼吸障害及び血様内容物を伴った消化管のうっ血／出血並びにイヌでは流涎、嘔吐及び下痢であった。試験成績より、経口投与時の概略の致死量はマウス及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<br>(mg/kg) | 概略の致死量<br>(mg/kg) | $LD_{50}$<br>(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

ラット及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、レボセチリジン及びセチリジンを 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、ラット及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。

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) 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<br>大腸菌 | 31.25～1000μg/plate（-S9）<br>78.125～5000μg/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 | 50～350μg/mL（-S9）<br>100～300μg/mL（+S9） | 陰性 |
| 染色体異常試験 | ヒト培養リンパ球 | 300～700μg/mL（-S9）<br>400～700μg/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。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

レボセチリジン及びセチリジンを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び反復投与比較毒性試験並びに、胚・胎児発生に関する試験において、レボセチリジン及びセチリジンは同投与量でほぼ同様の毒性プロファイルを示し、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及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並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及び体重増加量/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・摂餌量の低値並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、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 50 及び 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／摂餌量への影響及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、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 30 及び 60mg/kg/日と推定された。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

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 及び 75mg/kg/日）及びセチリジン群（37.5 及び 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及び B 細胞）をフローサイトメトリーにより評価した。結果、レボセチリジン群及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。

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間

錠 5mg　　：有効期間 5 年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

シロップ 0.05%　：有効期間 3 年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

## 3. 包装状態での貯法

錠 5mg　　：室温保存

シロップ 0.05%　：室温保存

## 4. 取扱い上の注意

≪シロップ 0.05%≫

| 20. 取扱い上の注意 |
|---|
| ガラス容器開栓後は、遮光して保存すること。 |

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り（錠、シロップ）

くすりのしおり：有り（錠、シロップ）

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

## 7. 国際誕生年月日

2001 年 1 月 3 日（ドイツ）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| 錠 5mg | 2010 年 10 月 27 日 | 22200AMX00949 | 2010 年 12 月 10 日 | 2010 年 12 月 10 日 |
| シロップ 0.05% | 2014 年 1 月 17 日 | 22600AMX00030 | 2014 年 4 月 17 日 | 2014 年 4 月 17 日 |

注）OD 錠 2.5mg・5mg：2020 年 2 月 17 日に製造販売承認を取得したが、現在は販売を終了している。
薬価基準収載年月日 2020 年 6 月 19 日（販売終了により薬価基準削除、経過措置期間終了 2022 年 3 月 31 日）

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

≪錠 5mg、シロップ 0.05%≫

再審査結果通知：2020 年 6 月 25 日

再審査結果内容：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。）

## 11. 再審査期間

錠 5mg　：8 年（2010 年 10 月 27 日～2018 年 10 月 26 日）（満了）

シロップ 0.05%　：ザイザル錠の残余期間（2014 年 1 月 17 日～2018 年 10 月 26 日）（満了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

| 販　売　名 | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>（YJ コード） | HOT 番号(9 桁) | レセプト電算処理<br>システム用コード | GS1 コード<br>（販売包装単位） |
|---|---|---|---|---|---|
| ザイザル®<br>錠 5mg | 4490028F1027 | 4490028F1027 | 120367701 | 622036701 | 14987246758014<br>（100 錠<br>（10 錠×10）PTP） |
| | | | | | 14987246758021<br>（500 錠<br>（10 錠×50）PTP） |
| ザイザル®<br>シロップ 0.05% | 4490028Q1028 | 4490028Q1028 | 123082601 | 622308201 | 14987246758038<br>（200mL） |
| | | | | | 14987246758076<br>（500mL） |

## 14. 保険給付上の注意

該当資料なし

# ＸＩ．文献

## 1. 引用文献


1）奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望．1994；37（6）：754-779.
2）吉田彦太郎ほか：基礎と臨床．1994；28（7）：2107-2129.
3）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（A217試験）
4）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（A00270試験）
5）奥田稔ほか：耳鼻咽喉科展望．1995；38（1）：116-136.
6）吉田彦太郎ほか：基礎と臨床．1994；28（7）：2131-2145.
7）斎藤博久：臨床医薬．2010；26（2）：141-154.
8）中川秀己ほか：臨床医薬．2010；26（2）：155-167.
9）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（A222試験）
10）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（A00268試験）
11）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（A00266試験）
12）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（A00269試験）
13）吉田彦太郎ほか：基礎と臨床．1994；28（7）：2163-2173.
14）社内資料：セチリジン円形錠（5mg錠）の慢性蕁麻疹に対する臨床試験
15）吉田彦太郎ほか：基礎と臨床．1994；28（7）：2147-2162.
16）斎藤博久ほか：臨床医薬．2010；26（2）：127-139.
17）中川秀己ほか：臨床医薬．2010；26（2）：169-181.
18）承認時評価資料：海外長期投与試験（A00306試験）
19）承認時評価資料：海外長期投与試験（A00264試験）
20）承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（LOC116455試験）
21）金子珠美ほか：臨床医薬．2014；30（10）：885-903.
22）杉本佳奈美ほか：臨床医薬．2016；32（11）：905-922.
23）杉本佳奈美ほか：小児科臨床．2018；71（12）：2641-2651.
24）社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験（2009年4月22日承認、セチリジン塩酸塩 CTD 2.7.6.3）
25）Gillard M，et al.：Mol Pharmacol．2002；61（2）：391-399.（PMID：11809864）
26）Christophe B，et al.：Eur J Pharmacol．2003；470（1-2）：87-94.（PMID：12787835）
27）Devalia JL，et al.：Allergy．2001；56（1）：50-57.（PMID：11167352）
28）Thomson L，et al.：Clin Exp Allergy．2002；32（8）：1187-1192.（PMID：12190657）
29）亀井千晃ほか：薬理と治療．2010；38（5）：409-417.
30）井野比呂子ほか：臨床薬理．2010；41（6）：309-315.
31）Ino H，et al.：J Drug Assess．2014；3（1）：38-42.（PMID：27536452）
32）Benedetti MS，et al.：Eur J Clin Pharmacol．2001；57（8）：571-582.（PMID：11758635）
33）水野佳子ほか：基礎と臨床．1994；28（7）：1925-1944.
34）澤田康文ほか：薬局．1994；45（11）：2209-2216.
35）澤田康文ほか：薬局．1994；45（12）：2413-2415.
36）亀井千晃ほか：薬理と治療．2010；38（5）：419-427.


## 2. その他の参考文献


（A00266 試験）Potter PC，et al.：Allergy．2003；58（9）：893-899.（PMID：12911418）
（A00269 試験）Kapp A，et al.：Int J Dermatol．2006；45（4）：469-474.（PMID：16650180）
（A00264 試験）Bachert C，et al.：J Allergy Clin Immunol．2004；114（4）：838-844.（PMID：15480324）
（LOC116455 試験）勝沼俊雄ほか：アレルギー・免疫．2014；21（4）：676-686.

# 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60ヵ国以上の国又は地域で承認されている。

米国、英国の承認状況は次頁の表の通りであり、本邦で承認されている内容とは異なる。

本邦において承認された効能又は効果、用法及び用量

**〔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**

**〔用法及び用量〕**

≪錠5mg≫

**［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。

≪シロップ0.05％≫

**［成人］**

通常、成人には1回10mL（レボセチリジン塩酸塩として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20mL（レボセチリジン塩酸塩として10mg）とする。

**［小児］**

通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）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2.5mL（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5mL（レボ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経口投与する。

| 国 | 販売名 | 承認年月 | 剤形・含量 | 効能又は効果<br>用法及び用量 |
|---|---|---|---|---|
| 米国 | XYZAL*<br>（販売会社：<br>CHATTEM<br>SANOFI） | 錠剤：<br>2007 年 5 月<br>経口液剤：<br>2008 年 1 月 | 5mg フィルムコート錠、<br>2.5mg/5mL<br>（0.5mg/mL）<br>経口液剤 | **効能又は効果**<br>・生後 6 ヵ月～2 歳の小児における通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和<br>・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<br>**用法及び用量**<br>2.5mg/5mL（0.5mg/mL）の経口液剤又は 5mg の分割可能な（割線入り）錠剤で、必要であれば 2.5mg を投与可能である。<br>食事摂取なしで服用できる。<br>*通年性アレルギー性鼻炎*<br>・生後 6 ヵ月～2 歳の小児<br>1.25mg（小さじ 1/2 杯｛2.5mL｝の経口液剤）を 1 日 1 回夜に服用。成人の 5mg 摂取時の曝露量相当に基づき、1.25mg 1 日 1 回の投与量を超えるべきではない。<br>*慢性特発性蕁麻疹*<br>・成人及び 12 歳以上の小児<br>5mg（1 錠又は小さじ 2 杯｛10mL｝の経口液剤）を 1 日 1 回夜に服用。2.5mg（1/2 錠又は小さじ 1 杯｛5mL｝の経口液剤）を 1 日 1 回夜服用に用量調節してもよい。<br>・6～11 歳の小児<br>2.5mg（1/2 錠又は小さじ 1 杯｛5mL｝の経口液剤）を 1 日 1 回夜に服用。5mg では成人の約 2 倍の全身曝露量を示すため、2.5mg の投与量を超えるべきではない。<br>・生後 6 ヵ月～5 歳の小児<br>1.25mg（小さじ 1/2 杯｛2.5mL｝の経口液剤）を 1 日 1 回夜に服用。成人の 5mg 摂取時の曝露量相当に基づき、1.25mg 1 日 1 回の投与量を超えるべきではない。<br>・腎機能障害<br>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。<br>（＊：2019 年 4 月改訂版、販売中止） |
| 英国 | Xyzal | 錠剤：<br>2001 年 9 月<br>経口液剤：<br>2005 年 9 月 | 5mg フィルムコート錠、<br>0.5mg/mL<br>経口液剤 | **効能又は効果**<br>アレルギー性鼻炎（持続性アレルギー性鼻炎を含む）及び蕁麻疹の対症療法<br>**用法及び用量**<br>【錠剤】<br>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 回で服用することが望ましい。<br>・成人もしくは 12 歳以上の未成年者：<br>推奨一日用量は 5mg（フィルムコート錠 1 錠）である。<br>・高齢者：<br>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。<br>・6 歳から 12 歳の小児：<br>推奨一日用量は 5mg（フィルムコート錠 1 錠）である。<br>・2 歳から 6 歳の小児：<br>フィルムコート錠では、用量調整ができないため、レボセチリジン小児用製剤の使用が推奨される。<br>【経口液剤】<br>経口投薬用シリンジが経口液剤とともに包装されている。経口液剤の適当量を経口投薬用シリンジで測りとり、スプーンに移すかコップ 1 杯の水に加えて希釈する。希釈した経口液剤は、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。<br>・成人もしくは 12 歳以上の未成年者：<br>推奨一日用量は 5mg（経口液剤 10mL）である。<br>・高齢者：<br>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。<br>・6 歳から 12 歳の小児：<br>推奨一日用量は 5mg（経口液剤 10mL）である。<br>・2 歳から 6 歳の小児：<br>推奨一日用量は 2.5mg で、1.25mg ずつ 2 回に分服する（経口液剤 2.5mL を 1 日 2 回）。<br>（2022 年 7 月改訂版） |

## 2. 海外における臨床支援情報

### （1）妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セチリジン[注)] 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）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 |
|---|---|
| オーストラリアの分類 : The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | B2<br>（2024 年 6 月現在 TGA* database） |

*TGA：Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

B2： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>（2019 年 4 月） | **Pregnancy**<br>Risk Summary<br>Available data from published literature and postmarketing experience with levocetirizine use in pregnant women are insufficient to identify any drug-associated risks of miscarriage, birth defects, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, there was no evidence of fetal harm with administration of levocetirizine by the oral route to pregnant rats and rabbits, during the period of organogenesis, at doses up to 390 times and 470 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) in adults. In rats treated during late gestation and the lactation period, cetirizine had no effects on pup development at oral doses up to approximately 60 times the MRHD in adults. In mice treated during late gestation and the lactation period, cetirizine administered by the oral route to the dams had no effects on pup development at a dose that was approximately 25 times the MRHD in adults; however, lower pup weight gain during lactation was observed at a dose that was 95 times the MRHD in adults.<br>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.<br><br>**Lactation**<br>Risk Summary<br>There are no data on the presence of levocetirizine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, cetirizine has been reported to be present in human breast milk. In mice and beagle dogs, studies indicated that cetirizine was excreted in milk. When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for XYZAL and any potential adverse effects on the breastfed child from XYZAL or from the underlying maternal condition. |
| 英国の SPC<br>（Tablets：2022 年 7 月）<br>（Oral solution：2022 年 7 月） | Pregnancy<br>There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of levocetirizine in pregnant women. However, for cetirizine, the racemate of levocetirizine, a large amount of data (more than 1000 pregnancy outcomes) on pregnant women indicate no malformative or feto/neonatal toxicity. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/fetal development, parturition or postnatal development.<br>The use of levocetirizine may be considered during pregnancy, if necessary.<br>Breast-feeding<br>Cetirizine, the racemate of levocetirizine, has been shown to be excreted in human. Therefore, the excretion of levocetirizine in human milk is likely. Adverse reactions associated with levocetirizine may be observed in breastfed infants. Therefore, caution should be exercised when prescribing levocetirizine to lactating women. |

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

≪錠 5mg≫

9.7 小児等

7 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

≪シロップ 0.05%≫

9.7 小児等

6 ヵ月未満の乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>（2019 年 4 月） | **Pediatric Use**<br>The recommended dose of XYZAL for the treatment of the uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria in patients 6 months to 17 years of age is based on extrapolation of efficacy from adults 18 years of age and older.<br>The recommended dose of XYZAL in patients 6 months to 2 years of age for the treatment of the symptoms of perennial allergic rhinitis and 6 months to 11 years of age with chronic idiopathic urticaria is based on cross-study comparisons of the systemic exposure of XYZAL in adults and pediatric patients and on the safety profile of XYZAL in both adult and pediatric patients at doses equal to or higher than the recommended dose for patients 6 months to 11 years of age.<br>The safety of XYZAL 5mg once daily was evaluated in 243 pediatric patients 6 to 12 years of age in two placebo-controlled clinical trials lasting 4 and 6 weeks. The safety of XYZAL 1.25 mg twice daily was evaluated in one 2-week clinical trial in 114 pediatric patients 1 to 5 years of age and the safety of XYZAL 1.25mg once daily was evaluated in one 2-week clinical trial in 45 pediatric patients 6 to 11 months of age.<br>The effectiveness of XYZAL 1.25 mg once daily (6 months to 5 years of age) and 2.5 mg once daily (6 to 11 years of age) for the treatment of the symptoms of perennial allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria is supported by the extrapolation of demonstrated efficacy of XYZAL 5 mg once daily in patients 12 years of age and older based on the pharmacokinetic comparison between adults and children.<br>Cross-study comparisons indicate that administration of a 5mg dose of XYZAL to 6 to 12 year old pediatric patients resulted in about 2-fold the systemic exposure (AUC) observed when 5mg of XYZAL was administered to healthy adults. Therefore, in children 6 to 11 years of age the recommended dose of 2.5mg once daily should not be exceeded. In a population pharmacokinetics study the administration of 1.25mg once daily in children 6 months to 5 years of age resulted in systemic exposure comparable to 5mg once daily in adults. |
| 英国の SPC<br>（Tablets：2022 年 7 月）<br>（Oral solution：2022 年 7 月） | **4.4 Special warnings and precautions for use**<br>**〔Tablets〕**<br>The use of the film-coated tablet formulation is not recommended in children aged less than 6 years since this formulation does not allow for appropriate dose adaptation. It is recommended to use a paediatric formulation of levocetirizine.<br><br>**〔oral solution〕**<br>Even if some clinical data are available in children aged 6 months to 12 years, these data are not sufficient to support the administration of levocetirizine to infants and toddlers aged less than 2 years. |

# XⅢ. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### （1）粉砕

個別に照会すること
照会先は表紙の問い合わせ窓口を参照

### （2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること
照会先は表紙の問い合わせ窓口を参照

## 2. その他の関連資料

### 1. ザイザル®シロップ 0.05%と他剤との配合変化

〔保存条件〕
イノリンシロップ 0.1%を除き、25℃/60%RH（暗所）で 3 日間及び 7 日間保存。
イノリンシロップ 0.1%との配合液はイノリンシロップ 0.1%が冷所保存であることから、5℃（暗所）で 3 日間及び 7 日間保存。

［測定項目］
性状：目視で確認
pH：日局一般試験法の pH 測定法による
定量：定量値及び残存率
再分散性：5 秒間倒立+5 秒間正立を 1 回とし、均一に分散するまでの回数

| 配合液 | | | | 測定項目 | 保存期間 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤名 | 製造/販売元 | 配合量 | 本剤の量 | | 配合直後 | 3 日間 | 7 日間 |
| バナン ドライ シロップ 5% | 第一三共 ／ グラクソ・スミスクライン | 96g | 200mL | 性状 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 |
| | | | | pH | 4.84 | 4.84 | 4.85 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.430 | 0.434 | 0.431 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 100.9 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | 4 回 | 2 回 |
| フロモックス 小児用細粒 100mg | 塩野義製薬 | 81g | 225mL | 性状 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 | 赤白色の細粒を含む懸濁液 |
| | | | | pH | 5.03 | 3.93 | 3.62 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.425 | 0.425 | 0.446 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 100.0 | 104.9 |
| | | | | 再分散性 | － | 6 回 | 7 回 |
| エリスロシン ドライ シロップ 10% | マイラン EPD | 150g | 150mL | 性状 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 |
| | | | | pH | 6.49 | 6.50 | 6.52 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.419 | 0.427 | 0.431 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 101.9 | 102.8 |
| | | | | 再分散性 | － | 6 回 | 6 回 |
| アスベリン シロップ 0.5% | 田辺三菱製薬 ／ 田辺製薬販売 | 100mL | 250mL | 性状 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 |
| | | | | pH | 5.02 | 5.02 | 5.02 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.414 | 0.423 | 0.429 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 102.1 | 103.6 |
| | | | | 再分散性 | － | 5 回 | 3 回 |

NA：該当せず

| 配合液 | | | | 測定項目 | 保存期間 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤名 | 製造/販売元 | 配合量 | 本剤の量 | | 配合直後 | 3 日間 | 7 日間 |
| イノリン シロップ 0.1% | 田辺三菱製薬 ／ 田辺製薬販売 | 135mL | 225mL | 性状 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | pH | 4.74 | 4.74 | 4.73 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.415 | 0.413 | 0.412 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.5 | 99.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| ベネトリン シロップ 0.04% | グラクソ・スミスクライン | 180mL | 150mL | 性状 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | pH | 4.31 | 4.32 | 4.31 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.414 | 0.422 | 0.426 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 101.9 | 102.8 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| 小児用 ムコソルバン シロップ 0.3% | 帝人ファーマ | 180mL | 150mL | 性状 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | pH | 4.06 | 4.08 | 4.09 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.415 | 0.418 | 0.425 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 100.7 | 102.4 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| タベジール シロップ 0.01% | ノバルティス ファーマ | 160mL | 200mL | 性状 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.38 | 5.46 | 5.47 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.414 | 0.422 | 0.424 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 101.9 | 102.4 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| ポララミン シロップ 0.04% | 高田製薬 | 175mL | 175mL | 性状 | だいだい色 澄明の液 | だいだい色 澄明の液 | だいだい色 澄明の液 |
| | | | | pH | 5.22 | 5.31 | 5.28 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.420 | 0.416 | 0.421 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.0 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| アレロック 顆粒 0.5% | 協和発酵 キリン | 50g | 250mL | 性状 | 淡赤色の顆粒 を含む懸濁液 | 淡赤色の顆粒 を含む懸濁液 | 淡赤色の顆粒 を含む懸濁液 |
| | | | | pH | 5.06 | 4.98 | 4.98 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.418 | 0.432 | 0.443 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 103.3 | 105.9 |
| | | | | 再分散性 | － | 3 回 | 3 回 |
| セレスタミン 配合シロップ | 高田製薬 | 175mL | 175mL | 性状 | だいだい色 澄明の液 | だいだい色 澄明の液 | だいだい色 澄明の液 |
| | | | | pH | 4.34 | 4.32 | 4.32 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.421 | 0.417 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.0 | 99.7 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| デカドロン エリキシル 0.01% | 日医工 | 75mL | 250mL | 性状 | 淡紅色澄明の液 | 淡紅色澄明の液 | 淡紅色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.00 | 4.99 | 4.99 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.420 | 0.416 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.0 | 100.0 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| リンデロン シロップ 0.01% | 塩野義製薬 | 75mL | 250mL | 性状 | 淡橙色澄明の液 | 淡橙色澄明の液 | 淡橙色澄明の液 |
| | | | | pH | 4.74 | 4.73 | 4.72 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.420 | 0.417 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.2 | 100.0 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |

NA：該当せず

| 配合液 | | | | 測定項目 | 保存期間 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤名 | 製造/販売元 | 配合量 | 本剤の量 | | 配合直後 | 3 日間 | 7 日間 |
| カロナール シロップ 2% | あゆみ製薬 | 250mL | 125mL | 性状 | 淡黄色澄明の液 | 淡黄色澄明の液 | 淡黄色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.06 | 5.05 | 5.03 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.423 | 0.419 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.0 | 99.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| クロフェドリン S 配合 シロップ | キョーリンリメディオ／陽進堂・辰巳化学・杏林製薬 | 100mL | 250mL | 性状 | 暗褐色澄明の液 | 暗褐色澄明の液 | 暗褐色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.91 | 5.90 | 5.89 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.419 | 0.415 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.0 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| アタラックス-P シロップ 0.5% | ファイザー | 250mL | 125mL | 性状 | 黄色の懸濁液 | 黄色の懸濁液 | 黄色の懸濁液 |
| | | | | pH | 4.88 | 4.91 | 4.86 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 定量不可 | 定量不可 | 定量不可 |
| | | | | 残存率（%） | NA | NA | NA |
| | | | | 再分散性 | － | 9 回 | 9 回 |
| リスパダール 内用液 1mg/mL | ヤンセンファーマ | 100mL | 250mL | 性状 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | pH | 4.02 | 4.02 | 4.01 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.420 | 0.415 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 98.8 | 100.0 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| アセトアミノフェン 細粒 20%（TYK） | 武田テバ薬品／テバ製薬 | 50g | 250mL | 性状 | 微黄色の懸濁液 | 微黄色の懸濁液 | 微黄色の懸濁液 |
| | | | | pH | 5.21 | 5.24 | 5.27 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.420 | 0.426 | 0.421 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 101.4 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | 9 回 | 9 回 |
| フラビタン シロップ 0.3% | トーアエイヨー／アステラス製薬 | 100mL | 250mL | 性状 | 黄色澄明の液 | 黄色澄明の液 | 黄色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.11 | 5.10 | 5.10 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.419 | 0.417 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.5 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |
| ハイチオール 散 32% | 久光製薬 | 72g | 225mL | 性状 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 |
| | | | | pH | 5.00 | 4.21 | 4.21 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.428 | 0.423 | 0.420 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 98.8 | 98.1 |
| | | | | 再分散性 | － | 4 回 | 4 回 |
| ムコダイン シロップ 5% | 杏林製薬 | 240mL | 100mL | 性状 | 淡褐色澄明の液 | 淡褐色澄明の液 | 淡褐色澄明の液 |
| | | | | pH | 5.60 | 5.64 | 5.58 |
| | | | | 定量値（mg/g） | 0.418 | 0.416 | 0.419 |
| | | | | 残存率（%） | 100.0 | 99.5 | 100.2 |
| | | | | 再分散性 | － | NA | NA |

NA：該当せず

## 2. ザイザル®シロップ 0.05%と飲食物との配合変化

〔保存条件〕

25℃/60%RH（暗所）で配合液を 6 時間保存。

| 配合液 / 物 | | | | 測定項目 | | 保存期間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 飲食物名 | 製造元 | 配合量 | 本剤の量 | | | 配合直後 | 6 時間 |
| Dole アップル 100% | 雪印 メグミルク | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 微黄色の懸濁液 | 微黄色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | 甘く、わずかな酸味があった | 甘く、わずかな酸味があった |
| | | | | pH | | 3.83 | 3.84 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.415 | 0.413 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 99.5 |
| Dole オレンジ 100% | 雪印 メグミルク | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 黄色の懸濁液 | 黄色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | 甘く、酸味があった | 甘く、酸味があった |
| | | | | pH | | 3.95 | 3.96 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.412 | 0.413 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 100.2 |
| Dole グレープ 100% | 雪印 メグミルク | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 暗赤色澄明の液 | 暗赤色澄明の液 |
| | | | | | 味 | 甘く、わずかな渋みがあった | 甘く、わずかな渋みがあった |
| | | | | pH | | 3.54 | 3.54 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.379 | 0.397 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 104.7 |
| 雪印ぴゅあ (粉ミルク)※ | 雪印 メグミルク | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | 甘く、特異な味であった | 甘く、特異な味であった |
| | | | | pH | | 6.74 | 6.84 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.415 | 0.415 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 100.0 |
| Big プッチン プリン | グリコ | 150g | 30mL | 性状 | 外観 | 淡橙黄色の懸濁液 | 淡橙黄色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | 甘く、特異な味であった | 甘く、特異な味であった |
| | | | | pH | | 6.45 | 6.47 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.420 | 0.419 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 99.7 |
| 明治 ブルガリア ヨーグルト LB81 低糖 | 明治 | 150g | 30mL | 性状 | 外観 | 白色の懸濁液 | 白色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | わずかに甘く、酸味があった | わずかに甘く、酸味があった |
| | | | | pH | | 4.16 | 4.13 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.411 | 0.409 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 99.5 |
| 明治 エッセル スーパーカップ 超バニラ | 明治 | 150g | 30mL | 性状 | 外観 | 微黄白色の懸濁液 | 微黄白色の懸濁液 |
| | | | | | 味 | 甘く、特異な味であった | 甘く、特異な味であった |
| | | | | pH | | 6.41 | 6.40 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.434 | 0.430 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 99.0 |
| たらみ くだもの屋さん 白桃ゼリー | たらみ | 150g | 30mL | 性状 | 外観 | 微だいだい白色の半固形物を含む無色澄明の液 | 微だいだい白色の半固形物を含む無色澄明の液 |
| | | | | | 味 | 甘く、酸味があった | 甘く、酸味があった |
| | | | | pH | | 4.00 | 4.00 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.407 | 0.396 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 97.2 |

NA：該当せず

※：試験実施時の商品名

| 配合液 / 物 | | | | 測定項目 | | 保存期間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 飲食物名 | 製造元 | 配合量 | 本剤の量 | | | 配合直後 | 6 時間 |
| 伊藤園<br>天然ミネラル<br>むぎ茶※ | 伊藤園 | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 淡褐色澄明の液 | 淡褐色澄明の液 |
| | | | | | 味 | 甘く、特異な味であった | 甘く、特異な味であった |
| | | | | pH | | 6.64 | 6.71 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.415 | 0.415 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 100.0 |
| 日局<br>単シロップ | 中北薬品 | 150mL | 30mL | 性状 | 外観 | 無色澄明の液 | 無色澄明の液 |
| | | | | | 味 | 強い甘みがあった | 強い甘みがあった |
| | | | | pH | | 5.20 | 5.14 |
| | | | | 定量値（mg/g） | | 0.415 | 0.417 |
| | | | | 残存率（%） | | 100.0 | 100.4 |

NA：該当せず
※試験実施時の商品名

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987246758014

（ザイザル錠5mg）

(01)14987246758038

（ザイザルシロップ0.05%）

**グラクソ・スミスクライン株式会社**
〒107-0052　東京都港区赤坂1－8－1

XYCMIF01-D2409D
改訂年月2024年9月