

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 に準拠して作成（一部 2013 に準拠）

持続性選択 H₁ 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 5mg 「武田テバ」

Levocetirizine Hydrochloride Tab. 5mg “TAKEDA TEVA”

レボセチリジン塩酸塩錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中：レボセチリジン塩酸塩…………… 5mg
一般名	和名：レボセチリジン塩酸塩 (JAN) 洋名：Levocetirizine hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 販売開始年月日：2020年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2020 年 2 月作成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。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	41
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	41
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	42
3. 製品の製剤学的特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 警告内容とその理由	43
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	43
6. RMP の概要	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	43
II. 名称に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	43
1. 販売名	4	5. 慎重投与と内容とその理由	44
2. 一般名	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
3. 構造式又は示性式	4	7. 相互作用	45
4. 分子式及び分子量	4	8. 副作用	46
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 高齢者への投与	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	51
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	14. 適用上の注意	52
IV. 製剤に関する項目	7	15. その他の注意	52
1. 剤形	7	16. その他	52
2. 製剤の組成	7	IX. 非臨床試験に関する項目	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 薬理試験	53
4. 力価	7	2. 毒性試験	55
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	X. 管理的事項に関する項目	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 規制区分	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	2. 有効期間	58
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 包装状態での貯法	58
9. 溶出性	8	4. 取扱い上の注意	58
10. 容器・包装	9	5. 患者向け資材	58
11. 別途提供される資材類	9	6. 同一成分・同効薬	58
12. その他	9	7. 国際誕生年月日	58
V. 治療に関する項目	10	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	58
1. 効能又は効果	10	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	58
2. 効能又は効果に関連する注意	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
3. 用法及び用量	10	11. 再審査期間	58
4. 用法及び用量に関連する注意	10	12. 投薬期間制限に関する情報	58
5. 臨床成績	11	13. 各種コード	59
VI. 薬効薬理に関する項目	31	14. 保険給付上の注意	59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31	XI. 文献	60
2. 薬理作用	31	1. 引用文献	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	2. その他の参考文献	60
4. 吸収	38	XII. 参考資料	61
5. 分布	38	1. 主な外国での発売状況	61
6. 代謝	39	2. 海外における臨床支援情報	61
7. 排泄	40	XIII. 備考	62
8. トランスポーターに関する情報	40	その他の関連資料	62

略語表

略語	略語内容
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
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、セチリジンの治療上の活性本体である。

第2世代抗ヒスタミン薬のセチリジンは、1986年にベルギーで初めて承認され、本邦においては1998年に上市され、その後2007年からは後発医薬品が発売されている。

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）。

開発元であるUCB Biopharma SRLは、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年に欧州において臨床開発を開始し、レボセチリジンは2001年にドイツにて承認された。

グラクソ・スミスクライン株式会社は、UCB Biopharma SRLとの共同開発契約を締結し、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ことから、日本人におけるレボセチリジン5mg錠及びセチリジン10mg錠の薬物動態試験による同等性、国内のセチリジンの臨床試験成績及び海外のレボセチリジンの臨床試験成績に基づき2010年10月にザイザル錠5mgとしてセチリジンと同様の適応症で承認を取得し、同年12月に発売された。

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「武田テバ」は、ザイザル錠5mgの製造販売元であるグラクソ・スミスクライン株式会社より特許権等の許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic ; AG）である。

本剤は、ザイザル錠5mgと原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請を行い、2020年2月に承認を取得、2020年6月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

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。

2. ヒスタミン H_1 受容体に高い親和性を示し、強力な抗ヒスタミン作用を示す。

（*in vitro*、マウス、ラット、イヌ）

3. 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-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

4. 適応はザイザル錠5mgと同一であり、下記の適応を有している。

〔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

5. 成人において1日1回、7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-5. 臨床成績」の項参照）

6. 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、血小板減少があらわれることがある。

（「VIII-8. (2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

7. 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。

レボセチリジン塩酸塩製剤の承認時、セチリジン塩酸塩製剤の承認時及び再審査終了時の副作用（臨床検査値の異常を含む）の概要は以下の通りである。

<レボセチリジン塩酸塩の海外における試験>

[成人]

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例 (16.0%) に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例 (5.2%)、頭痛 42 例 (3.3%)、疲労 39 例 (3.0%) であった。(レボセチリジン塩酸塩錠の承認時)

<セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査>

[成人]

セチリジン塩酸塩錠の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例 (13.5%) に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例 (10.0%) にみられ、主なものは眠気 84 例 (6.0%)、倦怠感 12 例 (0.9%)、口渇 9 例 (0.6%)、嘔気 7 例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST (GOT) 上昇 1.4% (17/1182 例)、ALT (GPT) 上昇 1.5% (18/1181 例)、好酸球増多 0.8% (9/1114 例)、総ビリルビン上昇 0.5% (6/1133 例) であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例 (小児 163 例を含む) 中 207 例 (3.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件 (2.6%)、倦怠感 9 件 (0.2%)、口渇 9 件 (0.2%)、浮動性めまい 8 件 (0.1%)、頭痛 6 件 (0.1%) 等であった。(セチリジン塩酸塩錠の再審査終了時)

[小児]

セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例 (4.2%) に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT (GPT) 上昇 8 例 (1.3%)、眠気 6 例 (1.0%) であった。

3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤は、ザイザル錠 5mg のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。
- ・ 原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所がザイザル錠 5mg と同一である。
- ・ PTP シートは、両面アルミニウムシートである。裏面には 1 錠毎に製品名を表示し、2 錠ごとに GS1 データバーを配置している。
- ・ PTP100 錠包装は、切り離し可能な情報伝達カード*付の個装箱である。
※製品情報 (製品名、含量、使用期限、製造番号、GS1 コード、包装単位) をまとめて表示している。

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
RMP (医薬品リスク管理計画)	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

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

レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 「武田テバ」

(2) 洋名

Levocetirizine Hydrochloride Tab. 5mg “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「レボセチリジン塩酸塩」より命名

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）

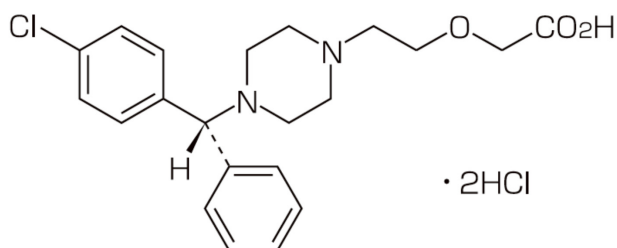
Levocetirizine hydrochloride（JAN）

levocetirizine（INN）

(3) ステム（stem）

-izine(-yzine)：ジフェニルメチルピペラジン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

分子量：461.81

5. 化学名（命名法）又は本質

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

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

■ 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

(3) 吸湿性

70°C/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°C（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°Cにおいて電位差滴定法で測定）

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

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

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°C/60%RH 暗所	透明ポリエチレン袋 + 黒色ポリエチレン袋 + 段ボール箱	60 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン袋	60 ヶ月	変化なし
		二重プラスチック袋 + 段ボール箱	36 ヶ月	変化なし
中間的条件	30°C/65%RH 暗所	二重プラスチック袋 + 段ボール箱	9 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH 暗所	透明ポリエチレン袋 + 黒色ポリエチレン袋 + 段ボール箱	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし
		二重プラスチック袋 + 段ボール箱	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	70°C/75%RH 暗所	無包装（開栓）	6週間	変化なし
	70°C/乾燥 暗所	無包装（開栓）		変化なし
	20°C 曝光 ^{注1)}	ガラスシャーレ（開栓）		変化なし

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/m² 以上を照射した。

注 2) 苛酷試験においては、HPLC 法のみ設定した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) 紫外可視吸収スペクトル測定法
- 3) 塩化物の定性反応
- 4) 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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
レボセチリジン 塩酸塩錠 5mg 「武田テバ」	白色の両面に割線のある楕円形のフィルムコーティング錠			
長径：8mm、短径：4.5mm、厚さ：3.2mm、重量：103mg				

(3) 識別コード

販売名	薬物本体識別コード
レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 「武田テバ」	TT

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

組成	1錠中：レボセチリジン塩酸塩を 5mg 含有
	<添加物> 結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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¹⁾

<長期保存試験、加速試験 等>

測定項目	性状、含量、類縁物質、水分含量、溶出性、製剤均一性（長期保存試験のみ）
------	-------------------------------------

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミニウム PTP 包装	60 ヶ月	変化なし
長期保存試験 （中間的条件）	30°C/70%RH		60 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
バルクの安定性	25°C/60%RH	バルク包装*1	24 ヶ月	変化なし
	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし

*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

<苛酷試験>

測定項目	性状、含量、類縁物質、水分含量、溶出性（無包装での苛酷試験を除く）
------	-----------------------------------

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度、湿度*1	70°C/75%RH	無包装	6 週間	1 週より、変色(黄色)、類縁物質の増加、含量の低下がみられた
温度*1	70°C /湿度調節せず		6 週間	変化なし
光	20°C 曝光*2	ガラスシャーレ	7 日間	変化なし
光*1		無包装	4 週間	変化なし

*1 1 ロットで実施

*2 D65 ランプで総照度 250 万 lx・hr 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）

該当しない

9. 溶出性

（方法） 日局 溶出試験法、パドル法

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水

（結果） レボセチリジンの 30 分間の溶出率は 80%以上であった。

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
該当しない

(2) 包装

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：アルミニウム＋アルミニウム箔（シート）

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〕

アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

2. 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

〔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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、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（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。

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

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

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

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

(解説)

次頁

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-∞}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 (n=6)	軽度低下 (n=6)	中等度低下 (n=6)	重度低下 (n=5)
CLcr (mL/min/1.73m ²)	98.7±7.2	62.4±9.8	26.4±10.3	0
Cmax (ng/mL)	220.5±68.78	295.2±60.76	320.0±67.06	358.0±90.64
AUC _{0-∞} (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

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し慎重に投与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・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。

5. 臨床成績

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「武田テバ」は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つザイザル錠5mgと、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ザイザル製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

【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-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】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 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（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（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（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 （芝花粉、雑草花粉）	推奨用量の検討
	A219	LCTZ	通年性AR患者421例 （ダニ）	推奨用量の検討
	A00265	LCTZ	通年性AR患者519例 （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 （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 （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 (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 (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

(2) 臨床薬理試験

セチリジン塩酸塩とレボセチリジン塩酸塩の生物学的同等性試験成績

健康成人男性20例を対象とした生物学的同等性試験(111580試験)において、レボセチリジン塩酸塩5mg及びセチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのC_{max}及びAUC₀₋₄₈は同等であった。

「VII-1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

◆セチリジン塩酸塩の国内臨床試験成績

a) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例におけるセチリジン塩酸塩の一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次とおりであった。^{2)~5)} また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験においてセチリジン塩酸塩の有用性が確認されている。

国内臨床試験成績における改善率

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

(セチリジン塩酸塩10mg1日1回投与例について集計)

b) 小児

i) アレルギー性鼻炎

①二重盲検比較試験（投与期間 2 週間、解析対象 122 例）⁶⁾

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 (27 例) : 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 (95 例) : 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[2 歳以上 7 歳未満 (25 例)、7 歳以上 15 歳未満 (92 例)]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、プラセボに対するセチリジン塩酸塩の優越性が検証された。

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

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。

②一般臨床試験（投与期間 12 週間、解析対象 36 例）⁷⁾

国内 19 施設で通年性アレルギー性鼻炎の小児[2 歳以上 7 歳未満 (6 例)、7 歳以上 15 歳未満 (30 例)]を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値±標準偏差）は、投与 4 週時：2.81±2.62、投与 8 週時：3.66±2.75、投与 12 週時：3.40±3.01 であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

ii) 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

①二重盲検比較試験（投与期間 2 週間、解析対象 134 例）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 (49 例) : 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 (87 例) : 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 (44 例) : 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 (82 例) : 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セチリジン塩酸塩の非劣性が検証された。

全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

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

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

a) 変化量が算出可能な被験者数

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

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

②一般臨床試験 (投与期間 12 週間、解析対象 73 例)⁹⁾

国内 25 施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症の小児 [2 歳以上 7 歳未満 (25 例)、7 歳以上 15 歳未満 (48 例)] を対象に実施され、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週時: 0.83±0.79、投与 8 週時: 0.97±0.90、投与 12 週時: 1.03±0.90 であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

iii) 眠気に対する影響

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

◆レボセチリジン塩酸塩の海外臨床成績

a) レボセチリジン塩酸塩錠とセチリジン塩酸塩錠の比較試験

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 群とセチリジン塩酸塩錠 10mg 群の臨床的同等性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である 4 症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び目のそう痒) の合計スコアの平均値の差は -0.12 であり、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群とセチリジン塩酸塩錠 10mg 群は臨床的に同等であることが示された。また、両剤はプラセボ群に比較して有意に 4 症状の合計スコアを改善した。

4 症状の合計スコアによる同等性分析 (Per Protocol 解析集団)

期間	投与群	症例数	平均値	調整済み平均値	調整済み平均値の差* (90%CI)
投与前	レボセチリジン 5mg	281	7.91	-	-
	セチリジン 10mg	278	7.81		
全治療 期間	レボセチリジン 5mg	280	4.03	4.00	-0.12 (-0.41, 0.17)
	セチリジン 10mg	278	3.87	3.89	

4 症状の合計スコアの調整済み平均値の差の 90%CI がセチリジン 10mg の 4 症状の合計スコアの平均値から算出した 20% の範囲 (-0.78, 0.78) に含まれた。

* : セチリジン 10mg の調整済み平均値からレボセチリジン 5mg の調整済み平均値を減じた。

b) アレルギー性鼻炎に対する臨床効果

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験におい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。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg を 1 日 1 回、6 週間投与した。その結果、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、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。¹⁰⁾

4 症状の合計スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間調整済み 平均値	p値*
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	117	8.50	6.09	0.003
	5mg	118	8.40	5.20	
通年性アレルギー性鼻炎 ¹⁰⁾	プラセボ	142	7.44	5.10	<0.001
	5mg	150	7.69	3.93	

*：共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

（ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（A00266 試験））

i) 無作為化並行用量反応試験

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）¹¹⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 4つの主要な症状（T4SS：くしゃみ、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒）があり、合計スコアが6以上の患者 ・ 抗ヒスタミン薬、充血除去剤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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・ 短時間作用型吸入β₂刺激薬の頓用以外の治療を行っている喘息患者 ・ セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など
試験方法	治療期間：2週間 プラセボ群及び実薬群：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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個々の症状に関する日誌スコアの平均値、T5SS（T4SSに鼻閉を加えた5症状の合計スコア）など ・ 安全性
結果	<p>主要評価</p> <p>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。</p>

T4SS の総合平均スコア				
	プラセボ n=118 平均値 (SD)	レボセチリジン		
		2.5mg n=116 平均値 (SD)	5mg n=115 平均値 (SD)	10mg n=118 平均値 (SD)
ベースライン	7.94 (2.06)	7.83 (2.14)	7.45 (2.07)	7.15 (2.08)
治療期間	5.33 (2.46)	4.37 (2.38)	4.00 (2.14)	3.37 (2.16)
調整済み平均値	5.17	4.27	4.06	3.57
4群の包括的な比較	p=0.0001			
調整済み平均値との差(プラセボとの差)	— —	0.91 p=0.001	1.11 p=0.0001	1.61 p=0.0001
調整済み平均値の差の98%CI	—	0.27-1.55	0.47-1.75	0.96-2.25

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) 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。

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (A217 試験))

注) 本邦において承認された用法・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) 比較試験

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) ¹²⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 4つの主要な症状 (T4SS: くしゃみ、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒) があり、合計スコアが6以上の患者。 ・ 抗ヒスタミン剤、充血除去剤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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・ 短時間作用型吸入β₂刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・ 抗ヒスタミン薬又は外用/経ロステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・ セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など 																											
試験方法	治療期間: 1週間 <ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ群: 1日1回 (夜) ・ レボセチリジン (LCTZ) 群: 5mg、1日1回 (夜) ・ セチリジン (CTZ) 群: 10mg、1日1回 (夜) 																											
主要評価項目	全投与期間中に患者が毎日評価した4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒) の合計スコア (T4SS) の平均値																											
副次的評価項目	個々の症状に関する日誌スコアの平均値、T5SS (T4SSに鼻閉を加えた5症状の合計スコア)、治験責任医師が評価したT4SS																											
結果	<p>主要評価</p> <p>全投与期間 (1 週間) での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。</p> <p style="text-align: center;">T4SS の同等性解析 (PP 解析集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>平均値 (SD) ^(a)</th> <th>調整平均値 (SE)</th> <th>調整平均値の差 [90%CI] ^(b)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベースライン</td> <td>LCTZ</td> <td>281</td> <td>7.91 (2.11)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CTZ</td> <td>278</td> <td>7.81 (2.03)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全治療期間</td> <td>LCTZ</td> <td>280</td> <td>4.03 (2.24)</td> <td>4.00 (0.124)</td> <td rowspan="2">-0.12 [-0.41, 0.17]</td> </tr> <tr> <td>CTZ</td> <td>278</td> <td>3.87 (2.26)</td> <td>3.89 (0.124)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LCTZ: レボセチリジン、CTZ: セチリジン、SD: 標準偏差、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間 (a) 平均スコア (被験者の評価) (b) CTZ-LCTZ</p> <p>副次的評価</p> <p>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。</p>	期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [90%CI] ^(b)	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)
期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [90%CI] ^(b)																							
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)																								

プラセボとの T4SS の比較 (ITT 解析集団)

期間	投与群	N	平均値 (SD) ^(a)	調整平均値 (SE)	調整平均値の差 [97.5%CI] ^(b)	検定 ^(c)
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

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 基本語	プラセボ N (%) N=160	LCTZ N (%) N=319	CTZ N (%) N=318
精神系障害 傾眠	5 (3%)	28 (9%)	20 (6%)
中枢及び末梢神経障害 頭痛	11 (7%)	25 (8%)	33 (10%)
全身障害 無力症 疲労 発熱	3 (2%) 1 (1%) 2 (1%)	6 (2%) 7 (2%) 3 (1%)	8 (3%) 2 (1%) 1 (<1%)
自律神経系障害 口内乾燥	2 (1%)	9 (3%)	6 (2%)
呼吸器系障害 咽頭炎 鼻出血 鼻炎	2 (1%) 1 (1%) 3 (2%)	6 (2%) 2 (1%) 1 (<1%)	8 (3%) 5 (2%) 3 (1%)
白血球及び細網内皮系障害 白血球増多 (症)	1 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)
消化器系障害 腹痛	3 (2%)	4 (1%)	3 (1%)
赤血球障害 ビリルビン血症	1 (1%)	3 (1%)	4 (1%)

LCTZ : レボセチリジン CTZ : セチリジン

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (A222 試験))

b) 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) ¹⁰⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・1年以内にダニ (ハウスダスト) に対する皮膚テスト又はRASTが陽性 ・4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒) の合計スコア (T4SS) の平均値が5以上 ・抗ヒスタミン薬、充血除去剤及びステロイド薬を規定通り休薬することが可能な患者 																																			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・短時間作用型吸入β₂刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・抗ヒスタミン薬又は外用/経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・セチリジン、ヒドロキシジンのようなピペラジン誘導体に過敏症のある患者など 																																			
試験方法	<p>観察期間：8週間 投与期間：6週間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボ錠1日1回投与 (就寝前) ・レボセチリジン群：レボセチリジン 5mg 錠 1日1回投与 (就寝前) 																																			
主要評価項目	最初の1週間及び最初の4週間における患者が毎日評価したアレルギー性鼻炎の4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒) 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																																			
結果	<p>主要評価</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">T4SS 平均スコア (過去24時間評価、ITT解析集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与群</th> <th>N</th> <th>平均値 (SD)</th> <th>調整済み平均値 (SE)</th> <th>検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベースライン (投与前)</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>7.44 (1.80)</td> <td rowspan="2"></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>7.69 (1.89)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1週</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>6.10 (2.28)</td> <td>6.16 (0.193)</td> <td rowspan="2">p<0.001*</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>5.00 (2.38)</td> <td>4.94 (0.185)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1~4週</td> <td>プラセボ</td> <td>142</td> <td>5.34 (2.26)</td> <td>5.39 (0.183)</td> <td rowspan="2">p<0.001*</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>150</td> <td>4.21 (2.20)</td> <td>4.17 (0.176)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LCTZ：レボセチリジン、SD：標準偏差、SE：標準誤差 *：共分散分析</p> <p>副次的評価</p> <p>有効性の副次評価項目についてもレボセチリジン群では、プラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。レボセチリジン群では、鼻炎の各症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒及び鼻閉) の全てで統計学的に有意な改</p>		投与群	N	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)
	投与群	N	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)																																

善が認められた。(統計解析法：共分散分析)
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、頭痛（レボセチリジン6件、プラセボ7件）と傾眠（レボセチリジン8件、プラセボ3件）であった。重篤な有害事象の報告はなかった。

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (A00266 試験))

c) 慢性特発性蕁麻疹に対する臨床効果

慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg を 1 日 1 回、4 週間投与した。その結果、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そう痒重症度スコアを有意に改善した。¹³⁾

そう痒重症度スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間調整済み 平均値	p値*
慢性特発性 蕁麻疹	プラセボ	82	2.06	1.56	<0.001
	5mg	80	2.07	0.94	

*：共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (A00269 試験))

i) 無作為化並行用量反応試験

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)¹⁴⁾

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 ・老人性そう痒症、原因が特定された蕁麻疹の患者 ・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者 ・レボセチリジン、ピペリジン誘導体及び添加物に過敏症の患者 ・効果判定に影響を及ぼす皮膚疾患 (乾癬、アトピー性皮膚炎など) がある患者など
試験方法	治療期間：4週間 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 ・全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア (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) ・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) ・そう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ (治験責任医師による評価) ・紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無 (治験責任医師による評価)

		・安全性																																																																								
結果	主要評価	<p>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。</p> <p style="text-align: center;">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)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>投与群</th> <th>被験者数</th> <th>平均値 (SD)</th> <th>調整済み平均値 (SE)</th> <th>プラセボとの差 (98%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ベースライン</td> <td>プラセボ</td> <td>60</td> <td>2.25 (0.50)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ 2.5mg</td> <td>69</td> <td>2.08 (0.53)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ 5mg</td> <td>62</td> <td>2.07 (0.50)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ 10mg</td> <td>55</td> <td>2.04 (0.57)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">第 1 週</td> <td>プラセボ</td> <td>60</td> <td>2.07 (0.69)</td> <td>2.02 (0.09)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ 2.5mg</td> <td>69</td> <td>1.08 (0.83)</td> <td>1.10 (0.09)</td> <td>0.93 (0.63, 1.23)^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ 5mg</td> <td>62</td> <td>0.91 (0.71)</td> <td>0.93 (0.09)</td> <td>1.10 (0.80, 1.40)^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ 10mg</td> <td>55</td> <td>0.86 (0.65)</td> <td>0.88 (0.10)</td> <td>1.14 (0.83, 1.46)^(a)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">全治療期間</td> <td>プラセボ</td> <td>60</td> <td>1.89 (0.74)</td> <td>1.84 (0.09)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ 2.5mg</td> <td>69</td> <td>1.00 (0.78)</td> <td>1.02 (0.08)</td> <td>0.82 (0.53, 1.11)^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ 5mg</td> <td>62</td> <td>0.91 (0.71)</td> <td>0.92 (0.09)</td> <td>0.91 (0.62, 1.21)^(a)</td> </tr> <tr> <td>LCTZ 10mg</td> <td>55</td> <td>0.70 (0.57)</td> <td>0.73 (0.09)</td> <td>1.11 (0.81, 1.41)^(a)</td> </tr> </tbody> </table>				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)			LCTZ 2.5mg	69	2.08 (0.53)			LCTZ 5mg	62	2.07 (0.50)			LCTZ 10mg	55	2.04 (0.57)			第 1 週	プラセボ	60	2.07 (0.69)	2.02 (0.09)		LCTZ 2.5mg	69	1.08 (0.83)	1.10 (0.09)	0.93 (0.63, 1.23) ^(a)	LCTZ 5mg	62	0.91 (0.71)	0.93 (0.09)	1.10 (0.80, 1.40) ^(a)	LCTZ 10mg	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)		LCTZ 2.5mg	69	1.00 (0.78)	1.02 (0.08)	0.82 (0.53, 1.11) ^(a)	LCTZ 5mg	62	0.91 (0.71)	0.92 (0.09)	0.91 (0.62, 1.21) ^(a)	LCTZ 10mg	55	0.70 (0.57)	0.73 (0.09)	1.11 (0.81, 1.41) ^(a)
	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)																																																																						
		LCTZ 2.5mg	69	2.08 (0.53)																																																																						
		LCTZ 5mg	62	2.07 (0.50)																																																																						
		LCTZ 10mg	55	2.04 (0.57)																																																																						
	第 1 週	プラセボ	60	2.07 (0.69)	2.02 (0.09)																																																																					
		LCTZ 2.5mg	69	1.08 (0.83)	1.10 (0.09)	0.93 (0.63, 1.23) ^(a)																																																																				
		LCTZ 5mg	62	0.91 (0.71)	0.93 (0.09)	1.10 (0.80, 1.40) ^(a)																																																																				
		LCTZ 10mg	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)																																																																						
	LCTZ 2.5mg	69	1.00 (0.78)	1.02 (0.08)	0.82 (0.53, 1.11) ^(a)																																																																					
	LCTZ 5mg	62	0.91 (0.71)	0.92 (0.09)	0.91 (0.62, 1.21) ^(a)																																																																					
	LCTZ 10mg	55	0.70 (0.57)	0.73 (0.09)	1.11 (0.81, 1.41) ^(a)																																																																					
	LCTZ : レボセチリジン																																																																									
	(a) $p < 0.001$ 、共分散分析																																																																									
	副次的評価																																																																									
	<u>そう痒の重症度 (過去 24 時間)</u>	<p>投与第 2、3、4 週における平均スコアについて、レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は統計学的に有意であった ($p < 0.001 \sim p = 0.002$、共分散分析)。</p>																																																																								
	<u>そう痒の重症度 (評価時点)</u>	<p>投与第 1、2、3、4 週の平均スコアについて、レボセチリジン各用量とプラセボとの差は全ての週で統計学的に有意であった ($p < 0.001 \sim p = 0.002$、共分散分析)。</p>																																																																								
	<u>膨疹数、膨疹サイズ (評価時点)</u>	<p>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。</p>																																																																								
	<u>そう痒持続時間 (過去 24 時間)</u>	<p>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 ($p \leq 0.007$、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。</p>																																																																								

	<p><u>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）</u></p> <p>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。</p> <p>安全性</p> <p>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。</p> <p>結論</p> <p>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。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

（ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（A00270 試験））

注）本邦において承認された用法・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) 比較試験

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）¹³⁾

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	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦 ・老人性そう痒症、原因の特定される蕁麻疹 ・抗ヒスタミン薬が無効であることがわかっている患者 ・レボセチリジン、ピペラジン誘導体及び添加物に過敏症の患者 ・効果判定に影響を及ぼす皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎など）のある患者など
試験方法	<p>投与期間：4週間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：1日1回（夜） ・レボセチリジン群：5mg、1日1回（夜）
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第1週のそう痒の重症度の平均スコア ・全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコア（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	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第2、3、4週のそう痒の重症度の平均スコア（患者による過去24時間評価） ・投与第1週、全治療期間、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

	<p>そう痒持続時間の平均値（患者による過去24時間評価）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・そう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ（治験責任医師による評価） ・紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無（治験責任医師による評価） ・安全性 																																							
結果	<p>主要評価</p> <p>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 ($p < 0.001$)。</p> <p style="text-align: center;">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）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>群</th> <th>N</th> <th>平均スコア (SD)</th> <th>調整済み平均 スコア (SE)</th> <th>プラセボとの差 [95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベース ライン (投与前)</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>2.06 (0.57)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>79</td> <td>2.07 (0.61)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">第1週</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>1.80 (0.84)</td> <td>1.80 (0.09)</td> <td>0.78</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>79</td> <td>1.02 (0.85)</td> <td>1.02 (0.09)</td> <td>[0.53, 1.04] ^(a)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全治療 期間 (第4週)</td> <td>プラセボ</td> <td>82</td> <td>1.54 (0.87)</td> <td>1.56 (0.09)</td> <td>0.62</td> </tr> <tr> <td>LCTZ</td> <td>80</td> <td>0.93 (0.75)</td> <td>0.94 (0.09)</td> <td>[0.38, 0.86] ^(a)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>副次的評価</p> <p>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 ($p \leq 0.001$)。（統計解析法：共分散分析）</p> <p>投与1週間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）。</p> <p>安全性</p> <p>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%、プラセボで2.4%であった。</p> <p>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。</p>	期間	群	N	平均スコア (SD)	調整済み平均 スコア (SE)	プラセボとの差 [95%CI]	ベース ライン (投与前)	プラセボ	82	2.06 (0.57)			LCTZ	79	2.07 (0.61)			第1週	プラセボ	82	1.80 (0.84)	1.80 (0.09)	0.78	LCTZ	79	1.02 (0.85)	1.02 (0.09)	[0.53, 1.04] ^(a)	全治療 期間 (第4週)	プラセボ	82	1.54 (0.87)	1.56 (0.09)	0.62	LCTZ	80	0.93 (0.75)	0.94 (0.09)	[0.38, 0.86] ^(a)
期間	群	N	平均スコア (SD)	調整済み平均 スコア (SE)	プラセボとの差 [95%CI]																																			
ベース ライン (投与前)	プラセボ	82	2.06 (0.57)																																					
	LCTZ	79	2.07 (0.61)																																					
第1週	プラセボ	82	1.80 (0.84)	1.80 (0.09)	0.78																																			
	LCTZ	79	1.02 (0.85)	1.02 (0.09)	[0.53, 1.04] ^(a)																																			
全治療 期間 (第4週)	プラセボ	82	1.54 (0.87)	1.56 (0.09)	0.62																																			
	LCTZ	80	0.93 (0.75)	0.94 (0.09)	[0.38, 0.86] ^(a)																																			

	レボセチリジンで重篤な有害事象の報告はなかった。
--	--------------------------

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (A00269 試験))

2) 安全性試験

a) 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) ¹⁵⁾

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)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・季節性アレルギー性鼻炎の罹患年数が2年以上で、芝花粉飛散時期になると毎年症状があらわれる患者 ・治験実施地域の季節性アレルギー (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 ・花粉による喘息 (芝花粉飛散時期に喘息症状のあきらかな増悪) が確認されている患者で、過去3年間に喘息増悪を1回以上発現している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・抗ヒスタミン薬又は外用/経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・レボセチリジン及びセチリジン、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	<p>観察期間16週間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボを16週間投与 ・レボセチリジン5mg早期投与群：レボセチリジンを16週間投与 ・レボセチリジン5mg花粉飛散後投与群：プラセボを8週間投与後、レボセチリジンを8週間投与
主要評価項目	レボセチリジン (LCTZ) 5mg/日を早期投与した際の、ランダム化来院後12週間の鼻炎症状の軽減効果
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・LCTZ 5mg/日を早期投与した際の、花粉による鼻炎症状の発現への遅延効果 ・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 ランダム化割付け後12週間 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) 実際の芝花粉飛散開始後全観察期間 ・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 ・LCTZ 5mg投与の安全性
結果	<p>有効性</p> <p>鼻炎：</p> <p>LCTZの投与を早期に開始したところ、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、目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。</p>

	<p>安全性</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外長期投与試験 (A00306 試験))

b) 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) ¹⁶⁾

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)
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	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦、授乳婦、避妊をしていない妊娠可能な女性 ・短時間作用型吸入β_2刺激薬の屯用以外の治療を行っている喘息患者 ・抗ヒスタミン薬又は外用/経口ステロイド薬による治療が必要なアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹の患者 ・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	<p>観察期間6ヵ月間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボを6ヵ月間投与 ・レボセチリジン群：レボセチリジン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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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 ・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	<p>有効性</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>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週間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。</p>

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。

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。

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。

副次的評価項目

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。

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。

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。

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。

安全性

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。

（ザイザル錠 5mg 承認時評価資料：海外長期投与試験（A00264 試験））

(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

a) 使用成績調査

レボセチリジン塩酸塩5mg錠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、レボセチリジン塩酸塩 5mg錠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、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。¹⁷⁾レボセチリジン塩酸塩5mg錠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¹⁷⁾

	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%)
そう痒性皮膚疹		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、レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠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。¹⁸⁾ レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠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¹⁸⁾

	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)

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

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

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り、セチリジンと同様に、持続性選択ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「武田テバ」は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つザイザル錠5mgと、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ザイザル製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 作用部位・作用機序

<作用部位>

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

<作用機序>

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

a) ヒスタミンH₁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H₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₁受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高く、ヒスタミンH₂、ヒスタミンH₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い（ヒト、ラット、モルモット）。¹⁹⁾

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H₁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³H-メピラミン結合阻害活性

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

平均値±標準偏差 (n=3)

nH：ヒル係数

ii) ヒトヒスタミン H₁ 受容体発現細胞を用いたメピラミン結合阻害試験

ヒトヒスタミン H₁ 受容体に対してレボセチリジン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 (K_i=2.5nM) はセチリジン (K_i=6.1nM) の約 2 倍であり、デキストロセチリジン (K_i=73nM) の約 30 倍であった。

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

各種受容体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 (10 μM)	セチリジン (10 μM)	デキストロセチリジン (10 μM)
ヒスタミン H ₁	ヒトクローン	100±1	100±1	98±1
ヒスタミン H ₂	モルモット大脳皮質	22±13	15±11	15±14
ヒスタミン H ₃	モルモット大脳皮質	3±1	-2±3	6±4
アデノシン A ₁	ヒトクローン	11±5	0±6	8±4
アドレナリン α ₁	ラット大脳皮質	57±5	44±8	9±6
アドレナリン α ₂ C ₂	ヒトクローン	44 ^a	35 ^a	1 ^a
アドレナリン α ₂ C ₄	ヒトクローン	82±1	75±1	43±2
アドレナリン α ₂ C ₁₀	ヒトクローン	29±2	22±2	8±3
アドレナリン β ₁	ラット大脳皮質	4±2	1±8	3±2
ドパミン D ₁	ラット線条体	9±3	6±6	1±1
ドパミン D ₂	ラット線条体	5±6	2±2	-2±1
ムスカリン	ラット大脳皮質	2±1	6±6	4±2
セロトニン 5-HT _{1A}	ラット海馬	-2±4	0±3	-2±1
セロトニン 5-HT ₂	ラット大脳皮質	33±1	32±10	7±1
L-type Ca ²⁺	ラット大脳皮質	17±5	16±2	13±3
Na ⁺ type1	ラット大脳皮質	-1±2	-4±2	-4±4
Na ⁺ type2	ラット大脳皮質	1±2	-3±0	-7±16

平均値±SD (n=3, a : n=1)

b) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用 (摘出気管標本)²⁰⁾

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。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 pA₂ はそれぞれ 7.87、7.25 であり、レボセチリジンはセチリジンよりも約 4 倍高い抗ヒスタミン作用を示した。また、デキストロセチリジン、クロルフェニラミン、ロラタジン、テルフェナジンの pA₂ はそれぞれ 6.39、8.75、7.28、7.22 であった。

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）²¹⁾

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。

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（本邦未承認薬）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_(0-24h) 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_(0-24h) 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_(0-24h) の比較

評価項目	投与薬剤 (投与量)	平均値 (標準偏差)	レボセチリジンとの比較 ^{a)} 平均値の差 (98.75%CI) ^{b)}
膨疹面積の AUC _(0-24h) (mm ² ・h)	レボセチリジン (5mg)	114 (89)	—
	エバスチン (10mg)	281 (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 _(0-24h) (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)	—

n=18

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*)²²⁾

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-1) 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0.001 μ Mから、HMVEC-1では0.01 μ Mからエオタキシン刺激による好酸球のTEMを抑制した。

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)²³⁾

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、鼻搔き、皮膚搔き、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から算出した ED₅₀ (mg/kg)

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

皮膚アレルギー疾患モデルから算出した ED₅₀ (mg/kg)

	引っ搔き (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

(3) 作用発現時間・持続時間

「(2) 薬効を裏付ける試験成績 1) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用 c) ヒスタミン誘発性皮膚反応抑制作用」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「武田テバ」は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つザイザル錠5mgと、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ザイザル製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

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

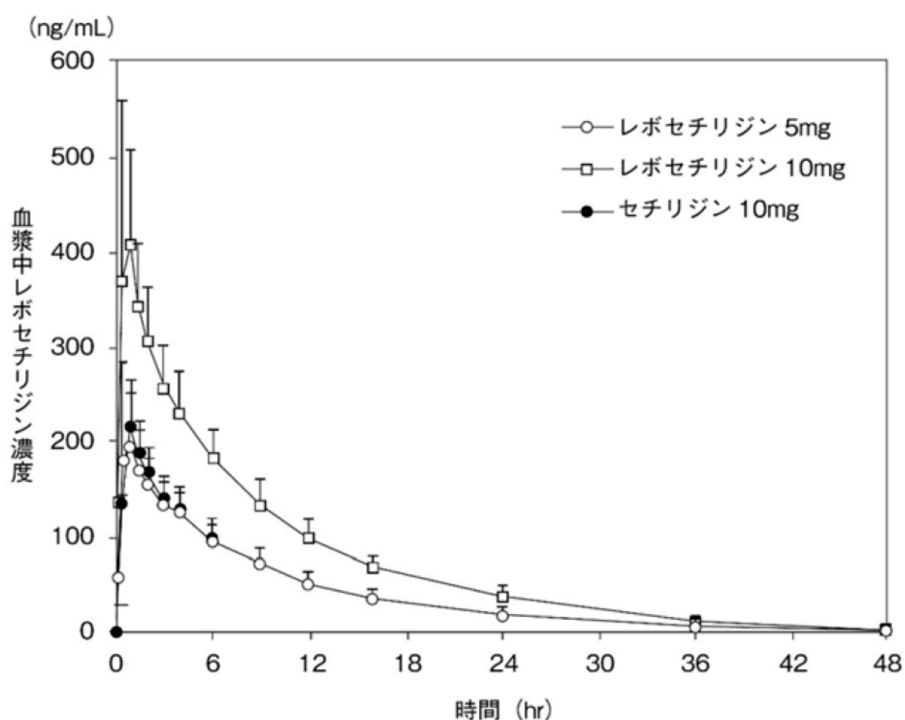
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 成人

a) 単回投与試験

(111580 試験)²⁴⁾

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 Cmax の上昇及び AUC の増加が認められた。セチリジン塩酸塩 10mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後 1 時間には最高血漿中濃度 228.3ng/mL に達し、消失半減期は約 7.3 時間であった。



血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
レボセチリジン	5mg	1.00 (0.25-4.00)	232.60±64.49	7.33±0.98	1814.06±392.49
	10mg	0.75 (0.50-2.00)	480.00±104.01	7.57±0.89	3546.51±712.14
セチリジン	10mg	1.00 (0.50-2.00)	228.30±40.67	7.32±0.78	1875.37±377.94

n=20、平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 (範囲)

b) 反復経口投与

[外国人データ] (A238 試験)

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

2) 小児

該当資料なし

3) 特定の背景を有する患者

下記については、「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項 (41頁) 参照

- ・腎機能低下患者
- ・肝機能低下者
- ・高齢者

(3) 中毒域

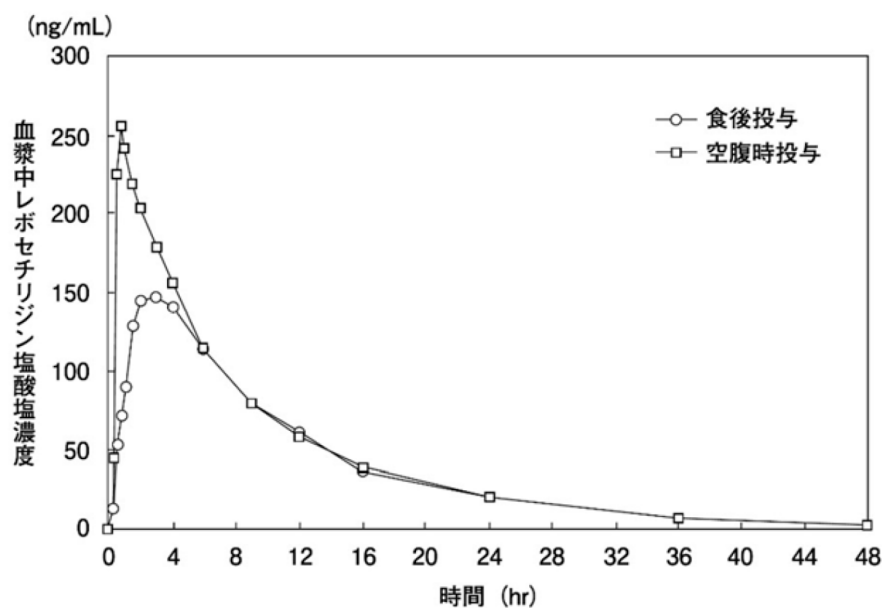
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

[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–last} (ng·hr/mL)	1846.94 (485.03)	2157.53 (514.74)
AUC _{0–∞} (ng·hr/mL)	1899.78 (522.32)	2203.90 (542.37)
t _{1/2} (hr)	7.79 (1.75)	7.55 (1.44)

平均値 (標準偏差)

t_{max}は中央値 (最小値–最大値)

2) 併用薬の影響

「Ⅷ－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

(111580 試験)²⁴⁾

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

(111580 試験)²⁴⁾

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

注) 数値は平均値 (±標準偏差)

(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

「Ⅶ－3. (2)パラメータ変動要因」の項参照

(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。

$$\begin{aligned} \text{CL/F (L/hr)} &= 0.99 \times (\text{WT}/18.4)^{0.72} \\ \text{V2/F (L)} &= 6.94 \times (\text{WT}/18.4)^{0.81} \\ \text{V3/F (L)} &= 1.71 \times (\text{WT}/18.4)^{0.90} \end{aligned} \quad \text{WT : 体重 (kg)}$$

なお、剤型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

(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-∞}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

(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¹⁴C-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¹⁴C-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¹⁴C-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 (0.2~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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

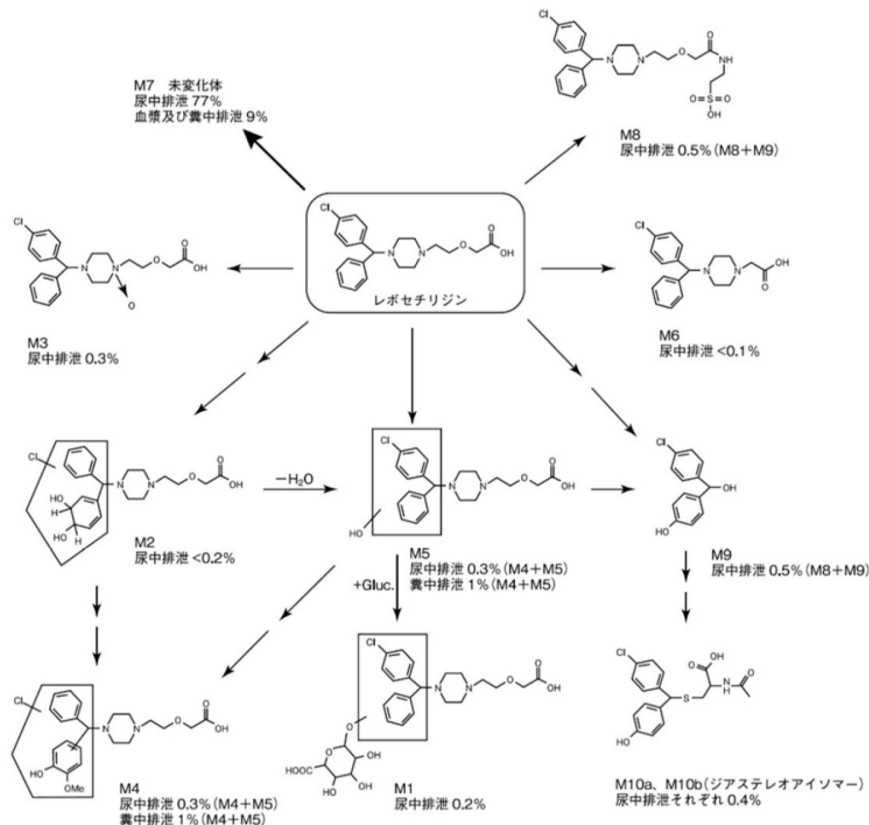
N=5-6

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 で脱アルキル体にて、複数の CYP 分子種 (未同定) でフェニル基の水酸化体にて代謝される (*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

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。

[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。²⁵⁾

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 $100 \mu M$ 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〕

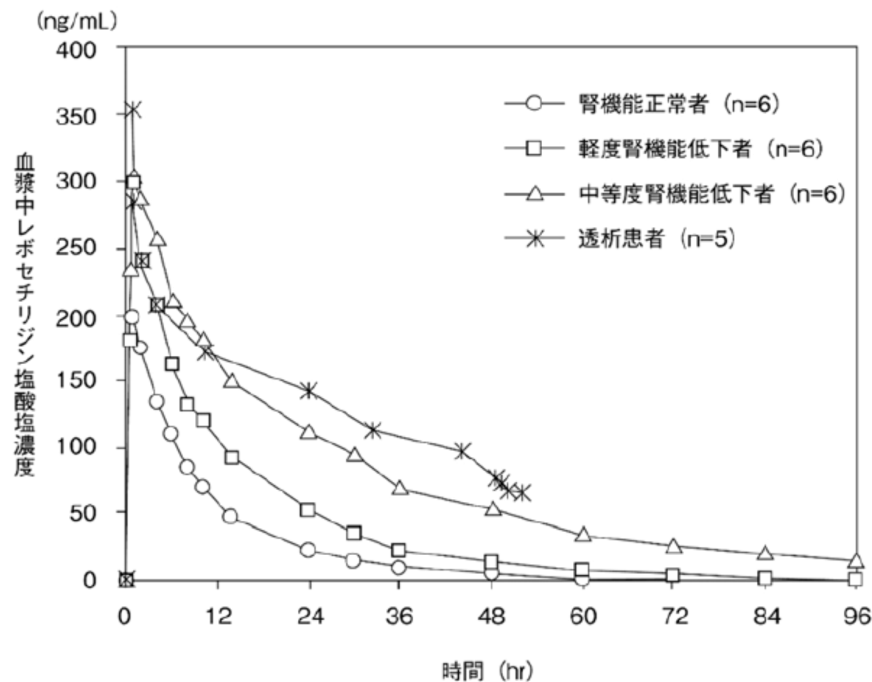
慢性間欠性血液透析を必要とする (CLcr=0) 成人男女 5 例に、レボセチリジン塩酸塩 5mg を単回経口投与し、4 時間の血液透析を実施した結果、血液透析クリアランスは約 22mL/min (平均値) で、レボセチリジンの除去率は約 8.5%であった。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能低下患者

〔外国人データ〕 (A230試験、A234試験)

腎機能正常者6例、クレアチニンクリアランスが45~90mL/min (軽度)、10~45mL/min (中等度) の腎機能低下者12例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-∞}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

腎機能正常者及び低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (n=6)	軽度低下 (n=6)	中等度低下 (n=6)	重度低下 (n=5)
CLcr (mL/min/1.73m ²)	98.7±7.2	62.4±9.8	26.4±10.3	0
Cmax (ng/mL)	220.5±68.78	295.2±60.76	320.0±67.06	358.0±90.64
AUC _{0-∞} (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

肝機能低下者

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。

<参考>

[外国人データ]

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩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、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた。

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	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (mg・hr/L)
健康成人 (n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
原発性胆汁性肝硬変患者 (n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

平均値±標準偏差

高齢者

[外国人データ] (A00263試験)

65歳以上の健康高齢者9例(平均68歳)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(平均40歳)と比較して約25%低かった。

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

平均値±標準偏差、tmax：中央値(範囲)

注) 本邦において承認された用法・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。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本項目については、日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成している。

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分又はピペラジン誘導体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、本剤の成分又はピペラジン誘導体に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

（解説）

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

そのため、高度の腎障害患者（クレアチンクリアランス 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-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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）〕

（解説）

腎機能正常者に比べて腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ が増加し、 $t_{1/2}$ が延長した結果が認められている（外国人データ）。従って、軽度及び中等度の腎障害患者に対しては、クレアチニンクリアランスに応じて本剤の投与量を減量し慎重に投与すること。なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。詳細は「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2)肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

（解説）

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていないため、セチリジン^{注1)}の薬物動態を参考に設定した。原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン^{注1)}塩酸塩 10mg を単回経口投与した場合、肝機能正常成人に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、 C_{max} の上昇、AUC の増大が認められた（外国人データ）。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

（解説）

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。詳細は「9. 高齢者への投与」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

（解説）

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

(解説)

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

重要な基本的注意

(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、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」(2020年版、改訂第9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。

重要な基本的注意

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

(解説)

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピル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1) ラセミ体であるセチリジンの*R*-エナンチオマーがレボセチリジンである。

(解説)

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(試験結果、頻度はザイザル錠の添付文書より引用)

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの*R*-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

<レボセチリジン塩酸塩の海外における試験>

[成人]

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩5mgを投与した総調査症例1292例中207例(16.0%)に副作用が報告された。その主なものは、傾眠67例(5.2%)、頭痛42例(3.3%)、疲労39例(3.0%)であった。(レボセチリジン塩酸塩製剤の承認時)

<セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査>

[成人]

セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査1396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渇9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。

また、主な臨床検査値の異常変動はAST(GOT)上昇1.4%(17/1182例)、ALT(GPT)上昇1.5%(18/1181例)、好酸球増多0.8%(9/1114例)、総ビリルビン上昇0.5%(6/1133例)であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査5759例(小児163例を含む)中207例(3.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件(2.6%)、倦怠感9件(0.2%)、口渇9件(0.2%)、浮動性めまい8件(0.1%)、頭痛6件(0.1%)等であった。(セチリジン塩酸塩錠の再審査終了時)

[小児]

セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例(4.2%)に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例(1.3%)、眠気6例(1.0%)であった。

(解説)

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

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

なお、国内の小児を対象とした臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩製剤が投与された60例ではレボセチリジン塩酸塩製剤との関連性が否定できない副作用は認められなかった。
注) 鏡像異性体とは、光学異性体と同義語として用いられており、空間的な結合の違いにより互いに重ね合わせることでできない鏡像の関係にある立体異性体のこと。旋光度を除くとその物理化学的性質は同じであるが、ほとんどの場合、生物は天然の生理活性物質の光学異性体を別々の化合物として認識することができる。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー** (頻度不明^{注2)}) : 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

海外においてレボセチリジン塩酸塩製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。

重大な副作用

2) **痙攣** (頻度不明^{注2)}) : 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

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

重大な副作用

3) **肝機能障害 (0.6%)、黄疸** (頻度不明^{注2)}) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害 (初期症状 : 全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

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

重大な副作用

4) **血小板減少** (頻度不明^{注2)}) : 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

海外において、レボセチリジン塩酸塩製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。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、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。

	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3)} 、不随意運動 ^{注3)} 、意識消失 ^{注3)} 、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3)} 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^{注3)} 、心房細動	
血液	好酸球増多 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球増多 ^{注3)} 、白血球増多、白血球減少、単球増多 ^{注3)} 、血小板増加 ^{注3)} 、血小板減少 ^{注3)}	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹
眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注3)} 、BUN上昇、尿糖 ^{注3)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注3)} 、頻尿、血尿 ^{注3)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注3)}
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3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

(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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の試験結果、副作用発現頻度は、ザイザル製剤のインタビューフォームより引用した。

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。なお、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) 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) 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)
頸部痛	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	
性功能不全	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)
枇糠疹	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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)

VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1)、(3) その他の副作用：過敏症

9. 高齢者への投与

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

(解説)

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

(注) 本邦において承認された用法・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-∞} (ng·hr/mL)
健康成人 (n=27)	0.58 (0.58-2.08)	1635±268	6.92±1.10	13855±2340
高齢者 (n=9)	1.08 (0.58-2.08)	1596±287	8.92±1.71	20382±6025

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）

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

詳細は、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(解説)

妊娠ラット（妊娠 14 日）に ¹⁴C-標識体の 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婦人に投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

(解説)

レボセチリジンでのデータはないが、ラセミ体であるセチリジンにおいて、分娩後 9～11 日のラットに 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。²⁶⁾ 一般にヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用のある薬剤は、中枢神経系に対し興奮と抑制の両作用を示し、通常用量では抑制的に作用し眠気等がみられるが、過量投与により痙攣等の興奮作用があらわれることがある。特に、乳・幼児では血液脳関門が未発達のため場合によっては痙攣を起こすことが報告されている^{27), 28)} ので、授乳中の患者には本剤投与中は授乳を避けるよう十分注意すること。

11. 小児等への投与

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

(解説)

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

(解説)

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

13. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。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。

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

(解説)

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

14. 適用上の注意

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

(解説)

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

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「武田テバ」は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つザイザル錠5mgと、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ザイザル製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

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)	多次元の行動観察法、6時間観察	経口	25、50、100 (mg/kg)	50mg/kg：軽度の腹筋緊張の上昇 100mg/kg：軽度の反応性の低下
	自発運動量	ラット (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	<i>in vitro</i>	0.3、3、30 (μM)	hERG K ⁺ チャンネルに影響なし
	心筋遅延整流K ⁺ チャンネル	モルモット (単離心室筋細胞)	Voltage clamp法	<i>in vitro</i>	100 (μM)	100 μM：急速活性型遅延整流K ⁺ 電流を45%にまで抑制
	プルキンエ線維の活動電位	イヌ (プルキンエ線維)	最大拡張期電位、活動電位振幅、活動電位0相の最大立ち上がり速度、活動電位持続時間	<i>in vitro</i>	0.3、3、30、300 (μM)	30、300 μM：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、单相性活動電位	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

種々の受容体及びイオンチャンネルに対する結合親和性 (参考情報)¹⁹⁾

H₁受容体以外の G 蛋白共役型受容体 (ヒスタミン H₂ 及び H₃、アデノシン A₁、アドレナリン α₁、α_{2C2}、α_{2C10} 及び β₁、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂、ドパミン D₁ 及び D₂ 並びにムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅ 受容体) 及びイオンチャンネル (L-type Ca²⁺、Na⁺type1 及び Na⁺type2 チャンネル) 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ンネルに対して強い親和性を示さず、いずれの標的蛋白においても少なくとも 500 倍以上の H₁ 受容体選択性を示した。また、セロトニン、アセチルコリン及びニコチン受容体機能並びに L-type Ca²⁺ チャンネル機能に対して影響を及ぼさなかった。

ラットの睡眠覚醒リズム及び認知機能に対する作用²⁹⁾

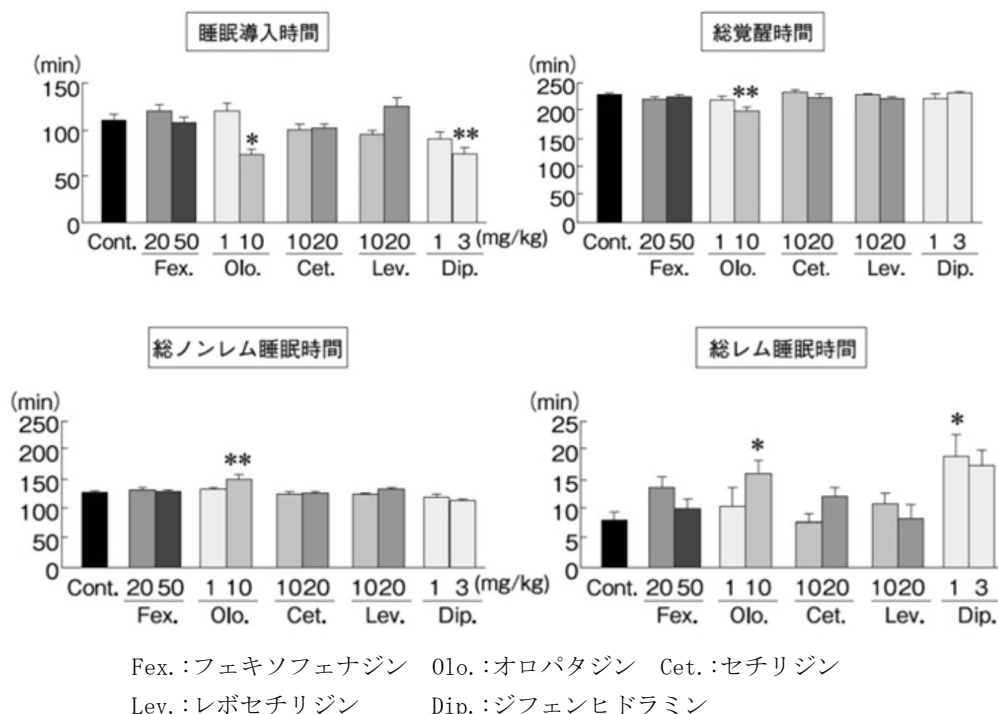
ラットに、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁したレボセチリジン、セチリジン、フェキソフェナジン、オロパタジン及びジフェンヒドラミンを経口投与し、睡眠覚醒リズムの評価として脳波及び筋電図を測定し、能動的回避反応の評価として刺激に対する回避反応時間を測定することで、中枢作用を検討した。なお、各薬剤は睡眠覚醒リズムの測定直前、能動的回避反応の測定 1 時間前に経口投与した。その結果、レボセチリジンはラットにおいて 20mg/kg の用量で眠気並びに認知機能障害を誘発しなかった。

* : p<0.05

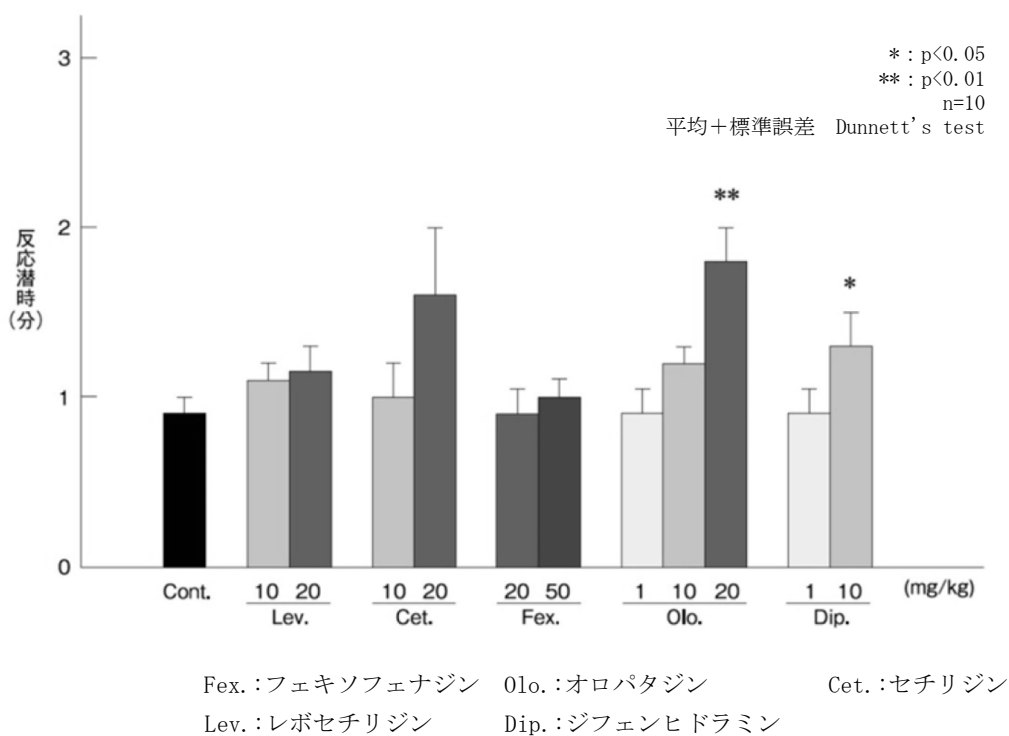
** : p<0.01

n=8

平均±標準誤差 Dunnett's test



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

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

(2) 反復投与毒性試験

ラット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

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 大腸菌	31.25~1000 μ g/plate (-S9) 78.125~5000 μ g/plate (+S9)	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞	50~350 μ g/mL (-S9) 100~300 μ g/mL (+S9)	陰性
染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	300~700 μ g/mL (-S9) 400~700 μ g/mL (+S9)	陰性
骨髄小核試験	CD-1 マウス	800mg/kg (単回)	陰性

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

(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、サブプレッサー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

使用期限：5年（安定性試験結果（長期保存）に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ザイザル錠 5mg

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

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 「武田テバ」	2020年2月17日	30200AMX00234000	2020年6月19日	2020年6月19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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 「武田 テバ」	4490028F1140 (4490028F1140)	127958001	622795801

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験)
- 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望. 1994 ; 37 (6) : 754-779.
- 3) 吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994 ; 28 (7) : 2107-2129.
- 4) 吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994 ; 28 (7) : 2147-2162.
- 5) 吉田 彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994 ; 28 (7) : 2163-2173.
- 6) 斎藤博久：臨床医薬. 2010 ; 26 (2) : 141-154.
- 7) 斎藤博久ほか：臨床医薬. 2010 ; 26 (2) : 127-139.
- 8) 中川秀己ほか：臨床医薬. 2010 ; 26 (2) : 155-167.
- 9) 中川秀己ほか：臨床医薬. 2010 ; 26 (2) : 169-181.
- 10) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (A00266 試験)
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (A217 試験)
- 12) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (A222 試験)
- 13) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (A00269 試験)
- 14) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (A00270 試験)
- 15) 承認時評価資料：海外長期投与試験 (A00306 試験)
- 16) 承認時評価資料：海外長期投与試験 (A00264 試験)
- 17) 金子珠美ほか：臨床医薬. 2014 ; 30 (10) : 885-903.
- 18) 杉本佳奈美ほか：臨床医薬. 2016 ; 32 (11) : 905-922.
- 19) Gillard M, et al. : Mol Pharmacol. 2002 ; 61 (2) : 391-399. (PMID:11809864)
- 20) Christophe B, et al. : Eur J Pharmacol. 2003 ; 470 : 87-94. (PMID:12787835)
- 21) Devalia JL, et al. : Allergy. 2001 ; 56 (1) : 50-57. (PMID:11167352)
- 22) Thomson L, et al. : Clin Exp Allergy. 2002 ; 32 : 1187-1192. (PMID:12190657)
- 23) 亀井千晃ほか：薬理と治療. 2010 ; 38 (5) : 409-417.
- 24) 井野比呂子ほか：臨床薬理. 2010 ; 41 (6) : 309-315.
- 25) Benedetti MS, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2001 ; 57 (8) : 571-582. (PMID:11758635)
- 26) 水野佳子ほか：基礎と臨床. 1994 ; 28 (7) : 1925-1944.
- 27) 澤田康文ほか：薬局. 1994 ; 45 (11) : 2209-2216.
- 28) 澤田康文ほか：薬局. 1994 ; 45 (12) : 2413-2415.
- 29) 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 : 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

該当しない

<参考>

レボセチリジン製剤は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（2018年11月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料
特になし