

# ザイザル錠 5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.4. 特許状況

[Redacted content]

### 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1) に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部 (5) に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容をおもに第 2 部 (5) に記載した。

表 1.5-1 に、第 2 部での当該内容の記載場所を示す。

また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

**表 1.5-1 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部における記載場所**

第 1 部 (5) に記載する内容	第 2 部での記載場所
起原、開発全体の経緯、相移行、申請に至った経緯、開発計画	2.5.1.1 申請の経緯と対面助言の内容
	2.5.1.2 国内外臨床試験成績を活用するブリッジングコンセプト
本申請における臨床試験データパッケージ	2.5.1.3 臨床データパッケージ
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6.4 ベネフィットとリスクのまとめ
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2 製剤開発の経緯
非臨床試験成績（薬理、薬物動態、毒性）	2.4 非臨床試験の概括評価
	2.4.2 薬理試験
	2.4.3 薬物動態
	2.4.4 毒性試験

試験の種類		国内 (GSK)	海外 (UCB)
品質に関する試験			○
薬理	効力を裏付ける試験		○
	副次的薬理試験		○
	安全性薬理試験		○
ADME	薬物動態試験（動物）		○
毒性	単回投与毒性試験		○
	反復投与毒性試験		○
	遺伝毒性試験		○
	生殖発生毒性試験		○
	その他の毒性試験		○
第I相試験/ 臨床薬理試験	I11580試験	○	
	A221試験		○
	A238試験		○
	A230試験		○
	A234試験		○
	A184試験		○
	A190試験		○
	A252試験		○
	A246試験		○
	A00260試験		○
	A232試験(ref)		○
	A00297試験(ref)		○
	A00318試験(ref)		○
	A00340試験(ref)		○
	A233試験(ref)		○
	A00280試験(ref)		○
	A254試験(ref)		○
	A00373試験(ref)		○
	A00263試験(ref)		○
A00419試験(ref)		○	

\*試験継続中

図 1.5-1 開発の経緯図

試験の種類		対象疾患	国内 (UCBJ)	海外 (UCB)																		
第Ⅱ相試験	A217試験	SAR(注1)		○																		
	A219試験	PAR(注2)		○																		
	A00265試験	PAR		○																		
	A00270試験	CIUX(注3)		○																		
	A00412試験(ref)	SAR		○																		
	A245試験(ref)	PAR		○																		
	A256試験(ref)	SAR		○																		
	A00385試験(ref)	AR(注4)		○																		
第Ⅲ相試験	A00315試験(ref)	反復性咳嗽		○																		
	A222試験	SAR		○																		
	A00268試験	SAR		○																		
	A00266試験	PAR		○																		
	A00269試験	CIU		○																		
	A00379試験(ref)	SAR		○																		
	A00331試験(ref)	SAR		○																		
	A00348試験(ref)	SAR		○																		
	A00349試験(ref)	PAR		○																		
	A00299試験(ref)	PAR		○																		
	A00304試験(ref)	PAR		○																		
	A00334試験(ref)	CIU		○																		
第Ⅳ相試験	A00410試験(ref)	アトピー性皮膚炎・湿疹		○																		
	A00333試験	PAR		○																		
	A00401試験	AR		○																		
	A00394試験	CIU		○																		
	A00351試験(ref)	—		○																		
	A00305試験(ref)	—		○																		
	A00380試験(ref)	—		○																		
	A00324試験(ref)	SAR		○																		
長期	A00391試験(ref)	SAR		○																		
	A00303試験(ref)	SAR		○																		
	A00264試験	PER(注5)		○																		
	A00306試験	喘息併発のSAR		○																		
	A00309試験(ref)	アトピー性皮膚炎の喘息		○																		
セチリジン 臨床試験	A00384試験(ref)	アトピー性皮膚炎の喘息		○																		
	A00392試験(ref)	PER		○																		
	ト-4試験	PAR	○		12	—11																
	ト-7試験	PAR	○			5	—11															
	ト-5試験	CIU	○			7	-2															
	ト-8試験	CIU	○				8	-3														
	ト-9試験	湿疹・皮膚炎、痒疹、 皮膚痒痒症	○				7	-3														
ト-13試験	喘息	○				2	—12															
/ref: 参考試験	(注1): 季節性アレルギー性鼻炎	(注2): 通年性アレルギー性鼻炎	(注3): 慢性突発性蕁麻疹	(注4): アレルギー性鼻炎	(注5): 持続性アレルギー性鼻炎																	

図 1.5-1 開発の経緯図 (つづき)

## 1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文および和訳

1.6.2 英国における添付文書の原文および和訳

1.6.3 企業中核データシート (COMPANY CORE DATASHEET) の原文

本剤は、2001年にドイツにて Xyzal®の商品名で承認されて以来、2010年5月現在では米国を含む世界93カ国でアレルギー性鼻炎 [季節性アレルギー性鼻炎 (SAR)、通年性アレルギー性鼻炎 (PAR)] および慢性特発性蕁麻疹 (CIU) を適応症として承認されている。

主要国 (米国および英国) における承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 米国および英国における承認等の状況

国/地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
米国	Xyzal	2007年5月25日	5 mg フィルムコート錠および 2.5 mg/5mL (0.5mg/mL) 経口液剤	<p>効能・効果：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>季節性および通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和</li> <li>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</li> </ul> <p>用法・用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人および12歳以上の小児：5 mg (1錠または小さじ2杯 [10 mL] の経口液剤) を1日1回夜に服用。</li> <li>6～11歳の小児：2.5 mg (1/2錠または小さじ1杯 [5 mL] の経口液剤) を1日1回夜に服用。</li> <li>腎機能障害</li> <li>腎機能が低下している12歳以上の患者では、用量を調整すること。</li> </ul>
英国	Xyzal	2001年9月24日	5 mg フィルムコート錠および 0.5 mg/mL 経口液剤	<p>効能・効果：</p> <p>アレルギー性鼻炎 (持続性アレルギー性鼻炎を含む) および慢性特発性蕁麻疹の対症療法</p> <p>用量・用法：</p> <p>錠剤：</p> <p>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。</p> <p>成人もしくは12歳以上の未成年者：</p> <p>推奨一日用量は5 mg (フィルムコート錠1錠) である。</p> <p>高齢者：</p> <p>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。</p> <p>6歳から12歳の小児：</p> <p>推奨一日用量は5 mg (フィルムコート錠1錠) である。</p> <p>2歳から6歳の小児：</p> <p>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。</p> <p>経口液剤：</p> <p>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。</p> <p>成人もしくは12歳以上の未成年者：</p> <p>推奨一日用量は5 mg (経口液剤 10 mL) である。</p>

## 1.6. 外国における使用状況等に関する資料

国／ 地域 名	販売 名	承認年月日	剤型 ・ 含量	効能・効果 用法・用量
				高齢者： 中程度ないし重度の腎障害を有する高齢の患者では、用量の調整が推奨される。 6歳から12歳の小児： 推奨一日用量は5mg（経口服液剤10mL）である。 2歳から6歳の小児： 推奨一日用量は2.5mgで、1.25mgずつ2回に分服する（経口服液剤2.5mLを1日2回）。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XYZAL safely and effectively. See full prescribing information for XYZAL.

XYZAL (levocetirizine dihydrochloride)

5 mg tablets

2.5 mg/5 mL (0.5 mg/mL) oral solution

Initial U.S. Approval: 1995

### RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Seasonal Allergic Rhinitis (1.1)	08/2009
Indications and Usage, Perennial Allergic Rhinitis (1.2)	08/2009
Indications and Usage, Chronic Idiopathic Urticaria (1.3)	08/2009
Dosage and Administration, Children 6 months to 5 Years (2.3)	08/2009

### INDICATIONS AND USAGE

XYZAL is a histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist indicated for:

- The relief of symptoms associated with seasonal and perennial allergic rhinitis (1.1, 1.2)
- The treatment of the uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria (1.3)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Adults and children 12 years of age and older: 5 mg once daily in the evening (2.1)
- Children 6 to 11 years of age: 2.5 mg once daily in the evening (2.2)
- Children 6 months to 5 years of age: 1.25 mg (1/2 teaspoon oral solution) [2.5mL] once daily in the evening (2.3)
- Renal Impairment  
Adjust the dose in patients 12 years of age and older with decreased renal function (2.4, 12.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Immediate release breakable (scored) tablets, 5 mg (3)
- Immediate release oral solution, 2.5 mg per 5 mL (0.5 mg per mL) (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Patients with a known hypersensitivity to levocetirizine or any of the ingredients of XYZAL or to cetirizine (4)
- Patients with end-stage renal disease at less than 10 mL/min creatinine clearance or patients undergoing hemodialysis (4)
- Children 6 months to 11 years of age with renal impairment (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Avoid engaging in hazardous occupations requiring complete mental alertness such as driving or operating machinery when taking XYZAL (5.1).
- Avoid concurrent use of alcohol or other central nervous system depressants with XYZAL (5.1).

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (rate  $\geq 2\%$  and  $>$  placebo) were somnolence, nasopharyngitis, fatigue, dry mouth, and pharyngitis in subjects 12 years of age and older, and pyrexia, somnolence, cough, and epistaxis in children 6 to 12 years of age. In subjects 1 to 5 years of age, the most common adverse reactions (rate  $\geq 2\%$  and  $>$  placebo) were pyrexia, diarrhea, vomiting, and otitis media. In subjects 6 to 11 months of age, the most common adverse reactions (rate  $\geq 3\%$  and  $>$  placebo) were diarrhea and constipation. (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 866-822-0068 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal Impairment  
Because XYZAL is substantially excreted by the kidneys, the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function (8.6 and 12.3).
- Pediatric Use  
Do not exceed the recommended doses of 2.5 mg and 1.25 mg once daily in children 6 to 11 years and 6 months to 5 years of age, respectively. Systemic exposure with these doses in respective pediatric age groups is comparable to that from a 5 mg once daily dose in adults. (12.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 08/2009

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

1	INDICATIONS AND USAGE	8.3	Nursing Mothers
	1.1 Seasonal Allergic Rhinitis	8.4	Pediatric Use
	1.2 Perennial Allergic Rhinitis	8.5	Geriatric Use
	1.3 Chronic Idiopathic Urticaria	8.6	Renal Impairment
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	8.7	Hepatic Impairment
	2.1 Adults and Children 12 Years of Age and Older	10	OVERDOSAGE
	2.2 Children 6 to 11 Years of Age	11	DESCRIPTION
	2.3 Children 6 months to 5 Years of Age	12	CLINICAL PHARMACOLOGY
	2.4 Dose Adjustment for Renal and Hepatic Impairment	12.1	Mechanism of Action
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	12.2	Pharmacodynamics
4	CONTRAINDICATIONS	12.3	Pharmacokinetics
	4.1 Patients with known hypersensitivity	13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
	4.2 Patients with end-stage renal disease	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
	4.3 Pediatric patients with impaired renal function	13.2	Animal Toxicology
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	14	CLINICAL STUDIES
	5.1 Activities Requiring Mental Alertness	14.1	Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis
6	ADVERSE REACTIONS	14.2	Chronic Idiopathic Urticaria
	6.1 Clinical Trials Experience	16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
	6.2 Post-Marketing Experience	17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
7	DRUG INTERACTIONS	17.1	Activities Requiring Mental Alertness
	7.1 Antipyrine, Azithromycin, Cimetidine, Erythromycin, Ketoconazole, Theophylline, and Pseudoephedrine	17.2	Concomitant Use of Alcohol and other Central Nervous System Depressants
	7.2 Ritonavir	17.3	Dosing of XYZAL
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS		
	8.1 Pregnancy		

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Seasonal Allergic Rhinitis

XYZAL<sup>®</sup> is indicated for the relief of symptoms associated with seasonal allergic rhinitis in adults and children 2 years of age and older.

#### 1.2 Perennial Allergic Rhinitis

XYZAL is indicated for the relief of symptoms associated with perennial allergic rhinitis in adults and children 6 months of age and older.

#### 1.3 Chronic Idiopathic Urticaria

XYZAL is indicated for the treatment of the uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria in adults and children 6 months of age and older.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

XYZAL is available as 2.5 mg/5 mL (0.5 mg/mL) oral solution and as 5 mg breakable (scored) tablets, allowing for the administration of 2.5 mg, if needed. XYZAL can be taken without regard to food consumption.

#### 2.1 Adults and Children 12 Years of Age and Older

The recommended dose of XYZAL is 5 mg (1 tablet or 2 teaspoons [10 mL] oral solution) once daily in the evening. Some patients may be adequately controlled by 2.5 mg (1/2 tablet or 1 teaspoon [5 mL] oral solution) once daily in the evening.

#### 2.2 Children 6 to 11 Years of Age

The recommended dose of XYZAL is 2.5 mg (1/2 tablet or 1 teaspoon [5 mL] oral solution) once daily in the evening. The 2.5 mg dose should not be exceeded because the systemic exposure with 5 mg is approximately twice that of adults [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

#### 2.3 Children 6 months to 5 Years of Age

The recommended initial dose of XYZAL is 1.25 mg (1/2 teaspoon oral solution) [2.5mL] once daily in the evening. The 1.25 mg once daily dose should not be exceeded based on comparable exposure to adults receiving 5 mg [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

#### 2.4 Dose Adjustment for Renal and Hepatic Impairment

In adults and children 12 years of age and older with:

- Mild renal impairment (creatinine clearance [CL<sub>CR</sub>] = 50-80 mL/min): a dose of 2.5 mg once daily is recommended;
- Moderate renal impairment (CL<sub>CR</sub> = 30-50 mL/min): a dose of 2.5 mg once every other day is recommended;
- Severe renal impairment (CL<sub>CR</sub> = 10-30 mL/min): a dose of 2.5 mg twice weekly (administered once every 3-4 days) is recommended;

- End-stage renal disease patients (CL<sub>CR</sub> < 10 mL/min) and patients undergoing hemodialysis should not receive XYZAL.

No dose adjustment is needed in patients with solely hepatic impairment. In patients with both hepatic impairment and renal impairment, adjustment of the dose is recommended.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XYZAL oral solution is a clear, colorless liquid containing 0.5 mg of levocetirizine dihydrochloride per mL.

XYZAL tablets are white, film-coated, oval-shaped, scored, imprinted (with the letter Y in red color on both halves of the scored tablet) and contain 5 mg levocetirizine dihydrochloride.

### 4 CONTRAINDICATIONS

The use of XYZAL is contraindicated in:

#### 4.1 Patients with known hypersensitivity

Patients with known hypersensitivity to levocetirizine or any of the ingredients of XYZAL, or to cetirizine. Observed reactions range from urticaria to anaphylaxis [see *Adverse Reactions* (6.2)].

#### 4.2 Patients with end-stage renal disease

Patients with end-stage renal disease (CL<sub>CR</sub> < 10 mL/min) and patients undergoing hemodialysis

#### 4.3 Pediatric patients with impaired renal function

Children 6 months to 11 years of age with impaired renal function

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Activities Requiring Mental Alertness

In clinical trials the occurrence of somnolence, fatigue, and asthenia has been reported in some patients under therapy with XYZAL. Patients should be cautioned against engaging in hazardous occupations requiring complete mental alertness, and motor coordination such as operating machinery or driving a motor vehicle after ingestion of XYZAL. Concurrent use of XYZAL with alcohol or other central nervous system depressants should be avoided because additional reductions in alertness and additional impairment of central nervous system performance may occur.

### 6 ADVERSE REACTIONS

Use of XYZAL has been associated with somnolence, fatigue, and asthenia [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

#### 6.1 Clinical Trials Experience

The safety data described below reflect exposure to XYZAL in 2708 patients with seasonal or perennial allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria in 14 controlled clinical trials of 1 week to 6 months duration.

The short-term (exposure up to 6 weeks) safety data for adults and adolescents are based upon eight clinical trials in which 1896 patients (825 males and 1071 females aged 12 years and

older) were treated with XYZAL 2.5, 5, or 10 mg once daily in the evening.

The short-term safety data from pediatric patients are based upon two clinical trials in which 243 children with seasonal or perennial allergic rhinitis (162 males and 81 females 6 to 12 years of age) were treated with XYZAL 5 mg once daily for 4 to 6 weeks, one clinical trial in which 114 children (65 males and 49 females 1 to 5 years of age) with allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria were treated with XYZAL 1.25 mg twice daily for 2 weeks, and one clinical trial in which 45 children (28 males and 17 females 6 to 11 months of age) with symptoms of allergic rhinitis or chronic urticaria were treated with XYZAL 1.25 mg once daily for 2 weeks.

The long-term (exposure of 4 or 6 months) safety data in adults and adolescents are based upon two clinical trials in which 428 patients (190 males and 238 females) with allergic rhinitis were exposed to treatment with XYZAL 5 mg once daily. Long term safety data are also available from an 18-month trial in 255 XYZAL-treated subjects 12-24 months of age.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trial of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### **Adults and Adolescents 12 years of Age and Older**

In studies up to 6 weeks in duration, the mean age of the adult and adolescent patients was 32 years, 44% of the patients were men and 56% were women, and the large majority (more than 90%) was Caucasian.

In these trials 43% and 42% of the subjects in the XYZAL 2.5 mg and 5 mg groups, respectively, had at least one adverse event compared to 43% in the placebo group.

In placebo-controlled trials of 1-6 weeks in duration, the most common adverse reactions were somnolence, nasopharyngitis, fatigue, dry mouth, and pharyngitis, and most were mild to moderate in intensity. Somnolence with XYZAL showed dose ordering between tested doses of 2.5, 5 and 10 mg and was the most common adverse reaction leading to discontinuation (0.5%).

Table 1 lists adverse reactions that were reported in greater than or equal to 2% of subjects aged 12 years and older exposed to XYZAL 2.5 mg or 5 mg in eight placebo-controlled clinical trials and that were more common with XYZAL than placebo.

**Table 1 Adverse Reactions Reported in  $\geq 2\%$ \* of Subjects Aged 12 Years and Older Exposed to XYZAL 2.5 mg or 5 mg Once Daily in Placebo-Controlled Clinical Trials 1-6 Weeks in Duration**

Adverse Reactions	XYZAL 2.5 mg (n = 421)	XYZAL 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolence	22 (5%)	61 (6%)	16 (2%)
Nasopharyngitis	25 (6%)	40 (4%)	28 (3%)
Fatigue	5 (1%)	46 (4%)	20 (2%)
Dry Mouth	12 (3%)	26 (2%)	11 (1%)
Pharyngitis	10 (2%)	12 (1%)	9 (1%)

\*Rounded to the closest unit percentage

Additional adverse reactions of medical significance observed at a higher incidence than in placebo in adults and adolescents aged 12 years and older exposed to XYZAL are syncope (0.2%) and weight increased (0.5%).

#### **Pediatric Patients 6 to 12 Years of Age**

A total of 243 pediatric patients 6 to 12 years of age received XYZAL 5 mg once daily in two short-term placebo controlled double-blind trials. The mean age of the patients was 9.8 years, 79 (32%) were 6 to 8 years of age, and 50% were Caucasian. Table 2 lists adverse reactions that were reported in greater than or equal to 2% of subjects aged 6 to 12 years exposed to XYZAL 5 mg in placebo-controlled clinical trials and that were more common with XYZAL than placebo.

**Table 2 Adverse Reactions Reported in  $\geq 2\%$ \* of Subjects Aged 6-12 Years Exposed to XYZAL 5 mg Once Daily in Placebo-Controlled Clinical Trials 4 and 6 Weeks in Duration**

Adverse Reactions	XYZAL 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pyrexia	10 (4%)	5 (2%)
Cough	8 (3%)	2 (<1%)
Somnolence	7 (3%)	1 (<1%)
Epistaxis	6 (2%)	1 (<1%)

\*Rounded to the closest unit percentage

#### **Pediatric Patients 1 to 5 Years of Age**

A total of 114 pediatric patients 1 to 5 years of age received XYZAL 1.25 mg twice daily in a two week placebo-controlled double-blind safety trial. The mean age of the patients was 3.8 years, 32% were 1 to 2 years of age, 71% were Caucasian and 18% were Black. Table 3 lists adverse reactions that were reported in greater than or equal to 2% of subjects aged 1 to 5 years exposed to XYZAL 1.25 mg twice daily in the placebo-controlled safety trial and that were more common with XYZAL than placebo.

**Table 3 Adverse Reactions Reported in  $\geq 2\%$ \* of Subjects Aged 1-5 Years Exposed to XYZAL 1.25 mg Twice Daily in a 2-Week Placebo-Controlled Clinical Trial**

Adverse Reactions	XYZAL 1.25 mg Twice Daily (n = 114)	Placebo (n = 59)
Pyrexia	5 (4%)	1 (2%)
Diarrhea	4 (4%)	2 (3%)
Vomiting	4 (4%)	2 (3%)
Otitis Media	3 (3%)	0 (0%)

\*Rounded to the closest unit percentage

#### **Pediatric Patients 6 to 11 Months of Age**

A total of 45 pediatric patients 6 to 11 months of age received XYZAL 1.25 mg once daily in a two week placebo-controlled double-blind safety trial. The mean age of the patients was 9 months, 51% were Caucasian and 31% were Black. Adverse reactions that were reported in more than 1 subject (i.e. greater than or equal to 3% of subjects) aged 6 to 11 months exposed to XYZAL 1.25 mg once daily in the placebo-controlled safety

trial and that were more common with XYZAL than placebo included diarrhea and constipation which were reported in 6 (13%) and 1 (4%) and 3 (7%) and 1 (4%) children in the XYZAL and placebo-treated groups, respectively.

#### **Long-Term Clinical Trials Experience**

In two controlled clinical trials, 428 patients (190 males and 238 females) aged 12 years and older were treated with XYZAL 5 mg once daily for 4 or 6 months. The patient characteristics and the safety profile were similar to that seen in the short-term studies. Ten (2.3%) patients treated with XYZAL discontinued because of somnolence, fatigue or asthenia compared to 2 (<1%) in the placebo group.

There are no long term clinical trials in children below 12 years of age with allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria.

#### **Laboratory Test Abnormalities**

Elevations of blood bilirubin and transaminases were reported in <1% of patients in the clinical trials. The elevations were transient and did not lead to discontinuation in any patient.

### **6.2 Post-Marketing Experience**

In addition to the adverse reactions reported during clinical trials and listed above, adverse events have also been identified during post-approval use of XYZAL in other countries. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Adverse events of hypersensitivity and anaphylaxis, angioneurotic edema, fixed drug eruption, pruritus, rash, and urticaria, convulsion, aggression and agitation, visual disturbances, palpitations, dyspnea, nausea, hepatitis, and myalgia have been reported.

Besides these events reported under treatment with XYZAL, other potentially severe adverse events have been reported from the post-marketing experience with cetirizine. Since levocetirizine is the principal pharmacologically active component of cetirizine, one should take into account the fact that the following adverse events could also potentially occur under treatment with XYZAL: hallucinations, suicidal ideation, orofacial dyskinesia, severe hypotension, cholestasis, glomerulonephritis, and still birth.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

*In vitro* data indicate that levocetirizine is unlikely to produce pharmacokinetic interactions through inhibition or induction of liver drug-metabolizing enzymes. No *in vivo* drug-drug interaction studies have been performed with levocetirizine. Drug interaction studies have been performed with racemic cetirizine.

### **7.1 Antipyrine, Azithromycin, Cimetidine, Erythromycin, Ketoconazole, Theophylline, and Pseudoephedrine**

Pharmacokinetic interaction studies performed with racemic cetirizine demonstrated that cetirizine did not interact with antipyrine, pseudoephedrine, erythromycin, azithromycin, ketoconazole, and cimetidine. There was a small decrease (~16%) in the clearance of cetirizine caused by a 400 mg dose of theophylline. It is possible that higher theophylline doses could have a greater effect.

### **7.2 Ritonavir**

Ritonavir increased the plasma AUC of cetirizine by about 42% accompanied by an increase in half-life (53%) and a decrease in clearance (29%) of cetirizine. The disposition of ritonavir was not altered by concomitant cetirizine administration.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy Pregnancy Category B**

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

#### **Teratogenic Effects:**

In rats and rabbits, levocetirizine was not teratogenic at oral doses approximately 320 and 390, respectively, times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> basis.

### **8.3 Nursing Mothers**

No peri- and post-natal animal studies have been conducted with levocetirizine. In mice, cetirizine caused retarded pup weight gain during lactation at an oral dose in dams that was approximately 40 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> basis. Studies in beagle dogs indicated that approximately 3% of the dose of cetirizine was excreted in milk. Cetirizine has been reported to be excreted in human breast milk. Because levocetirizine is also expected to be excreted in human milk, use of XYZAL in nursing mothers is not recommended.

### **8.4 Pediatric Use**

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 [see *Clinical Studies (14)*].

The recommended dose of XYZAL in patients 6 months to 11 years of age for the treatment of the symptoms of perennial allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria and in patients 2 to 11 years of age for the treatment of the symptoms of seasonal allergic rhinitis 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.

The safety of XYZAL 5 mg 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 1.25 mg once daily was evaluated in one 2-week clinical trial in 45 pediatric patients 6 to 11 months of age [see *Adverse Reactions (6.1)*].

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 seasonal and 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 and based on the pharmacokinetic comparison between adults and children.

Cross-study comparisons indicate that administration of a 5 mg dose of XYZAL to 6 to 12 year old pediatric seasonal allergic rhinitis patients resulted in about 2-fold the systemic exposure (AUC) observed when 5 mg of XYZAL was administered to healthy adults. Therefore, in children 6 to 11 years of age the recommended dose of 2.5 mg once daily should not be exceeded. In a population pharmacokinetics study the administration of 1.25 mg once daily in children 6 months to 5 years of age resulted in systemic exposure comparable to 5 mg once daily in adults. [see *Dosage and Administration* (2.2); *Clinical Studies* (14); and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of XYZAL for each approved indication did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently than younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy.

### 8.6 Renal Impairment

XYZAL is known to be substantially excreted by the kidneys and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection and it may be useful to monitor renal function [see *Dosage and Administration* (2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 8.7 Hepatic Impairment

As levocetirizine is mainly excreted unchanged by the kidneys, it is unlikely that the clearance of levocetirizine is significantly decreased in patients with solely hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 10 OVERDOSAGE

Overdosage has been reported with XYZAL.

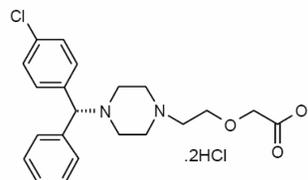
Symptoms of overdose may include drowsiness in adults and initially agitation and restlessness, followed by drowsiness in children. There is no known specific antidote to XYZAL. Should overdose occur, symptomatic or supportive treatment is recommended. XYZAL is not effectively removed by dialysis, and dialysis will be ineffective unless a dialyzable agent has been concomitantly ingested.

The acute maximal non-lethal oral dose of levocetirizine was 240 mg/kg in mice (approximately 190 times the maximum recommended daily oral dose in adults, approximately 230 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 to 11 years of age, and approximately 180 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 months to 5 years of age on a mg/m<sup>2</sup> basis). In rats the maximal non-lethal oral dose was 240 mg/kg (approximately 390 times the maximum recommended daily oral dose in adults, approximately 460 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 to 11

years of age, and approximately 370 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 months to 5 years of age on a mg/m<sup>2</sup> basis).

## 11 DESCRIPTION

Levocetirizine dihydrochloride, the active component of XYZAL tablets and oral solution, is an orally active H<sub>1</sub>-receptor antagonist. The chemical name is (R)-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl] ethoxy] acetic acid dihydrochloride. Levocetirizine dihydrochloride is the R enantiomer of cetirizine hydrochloride, a racemic compound with antihistaminic properties. The empirical formula of levocetirizine dihydrochloride is C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>•2HCl. The molecular weight is 461.82 and the chemical structure is shown below:



Levocetirizine dihydrochloride is a white, crystalline powder and is water soluble.

XYZAL 5 mg tablets are formulated as immediate release, white, film-coated, oval-shaped scored tablets for oral administration. The tablets are imprinted on both halves of the scored line with the letter Y in red (Opacode<sup>®</sup> Red). Inactive ingredients are: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, colloidal anhydrous silica, and magnesium stearate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide, and macrogol 400.

XYZAL 0.5 mg/mL oral solution is formulated as an immediate release, clear, colorless liquid. Inactive ingredients are: sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid, maltitol solution, glycerin, methylparaben, propylparaben, saccharin, flavoring (consisting of triacetin, natural & artificial flavors, dl-alpha-tocopherol), purified water.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Levocetirizine, the active enantiomer of cetirizine, is an anti-histamine; its principal effects are mediated via selective inhibition of H<sub>1</sub> receptors. The antihistaminic activity of levocetirizine has been documented in a variety of animal and human models. *In vitro* binding studies revealed that levocetirizine has an affinity for the human H<sub>1</sub>-receptor 2-fold higher than that of cetirizine (K<sub>i</sub> = 3 nmol/L vs. 6 nmol/L, respectively). The clinical relevance of this finding is unknown.

### 12.2 Pharmacodynamics

Studies in adult healthy subjects showed that levocetirizine at doses of 2.5 mg and 5 mg inhibited the skin wheal and flare caused by the intradermal injection of histamine. In contrast, dextrocetirizine exhibited no clear change in the inhibition of the wheal and flare reaction. Levocetirizine at a dose of 5 mg inhibited the wheal and flare caused by intradermal injection of histamine in 14 pediatric subjects (aged 6 to 11 years) and the

activity persisted for at least 24 hours. The clinical relevance of histamine wheal skin testing is unknown.

A QT/QTc study using a single dose of 30 mg of levocetirizine did not demonstrate an effect on the QTc interval. While a single dose of levocetirizine had no effect, the effects of levocetirizine may not be at steady state following single dose. The effect of levocetirizine on the QTc interval following multiple dose administration is unknown. Levocetirizine is not expected to have QT/QTc effects because of the results of QTc studies with cetirizine and the long post-marketing history of cetirizine without reports of QT prolongation.

### 12.3 Pharmacokinetics

Levocetirizine exhibited linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range in adult healthy subjects.

- **Absorption**

Levocetirizine is rapidly and extensively absorbed following oral administration. In adults, peak plasma concentrations are achieved 0.9 hour after administration of the oral tablet. The accumulation ratio following daily oral administration is 1.12 with steady state achieved after 2 days. Peak concentrations are typically 270 ng/mL and 308 ng/mL following a single and a repeated 5 mg once daily dose, respectively. Food had no effect on the extent of exposure (AUC) of the levocetirizine tablet, but  $T_{max}$  was delayed by about 1.25 hours and  $C_{max}$  was decreased by about 36% after administration with a high fat meal; therefore, levocetirizine can be administered with or without food.

A dose of 5 mg (10 mL) of XYZAL oral solution is bioequivalent to a 5 mg dose of XYZAL tablets. Following oral administration of a 5 mg dose of XYZAL oral solution to healthy adult subjects, the mean peak plasma concentrations were achieved approximately 0.5 hour post-dose.

- **Distribution**

The mean plasma protein binding of levocetirizine *in vitro* ranged from 91 to 92%, independent of concentration in the range of 90-5000 ng/mL, which includes the therapeutic plasma levels observed. Following oral dosing, the average apparent volume of distribution is approximately 0.4 L/kg, representative of distribution in total body water.

- **Metabolism**

The extent of metabolism of levocetirizine in humans is less than 14% of the dose and therefore differences resulting from genetic polymorphism or concomitant intake of hepatic drug metabolizing enzyme inhibitors are expected to be negligible. Metabolic pathways include aromatic oxidation, N- and O-dealkylation, and taurine conjugation. Dealkylation pathways are primarily mediated by CYP 3A4 while aromatic oxidation involves multiple and/or unidentified CYP isoforms.

- **Elimination**

The plasma half-life in adult healthy subjects was about 8 to 9 hours after administration of oral tablets and oral solution, and the mean oral total body clearance for levocetirizine was approximately 0.63 mL/kg/min. The major route of excretion of levocetirizine and its metabolites is via urine, accounting for a mean of 85.4% of the dose. Excretion via feces accounts for only 12.9% of the dose. Levocetirizine is excreted both by

glomerular filtration and active tubular secretion. Renal clearance of levocetirizine correlates with that of creatinine clearance. In patients with renal impairment the clearance of levocetirizine is reduced [see *Dosage and Administration* (2.3)].

- **Drug Interaction Studies**

*In vitro* data on metabolite interaction indicate that levocetirizine is unlikely to produce, or be subject to metabolic interactions. Levocetirizine at concentrations well above  $C_{max}$  level achieved within the therapeutic dose ranges is not an inhibitor of CYP isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1, and 3A4, and is not an inducer of UGT1A or CYP isoenzymes 1A2, 2C9 and 3A4.

No formal *in vivo* drug interaction studies have been performed with levocetirizine. Studies have been performed with the racemic cetirizine [see *Drug Interactions* (7)].

- **Pediatric Patients**

Data from a pediatric pharmacokinetic study with oral administration of a single dose of 5 mg levocetirizine in 14 children age 6 to 11 years with body weight ranging between 20 and 40 kg show that  $C_{max}$  and AUC values are about 2-fold greater than that reported in healthy adult subjects in a cross-study comparison. The mean  $C_{max}$  was 450 ng/mL, occurring at a mean time of 1.2 hours, weight-normalized, total body clearance was 30% greater, and the elimination half-life 24% shorter in this pediatric population than in adults.

Dedicated pharmacokinetic studies have not been conducted in pediatric patients younger than 6 years of age. A retrospective population pharmacokinetic analysis was conducted in 324 subjects (181 children 1 to 5 years of age, 18 children 6 to 11 years of age, and 124 adults 18 to 55 years of age) who received single or multiple doses of levocetirizine ranging from 1.25 mg to 30 mg. Data generated from this analysis indicated that administration of 1.25 mg once daily to children 6 months to 5 years of age results in plasma concentrations similar to those of adults receiving 5 mg once daily.

- **Geriatric Patients**

Limited pharmacokinetic data are available in elderly subjects. Following once daily repeat oral administration of 30 mg levocetirizine for 6 days in 9 elderly subjects (65–74 years of age), the total body clearance was approximately 33% lower compared to that in younger adults. The disposition of racemic cetirizine has been shown to be dependent on renal function rather than on age. This finding would also be applicable for levocetirizine, as levocetirizine and cetirizine are both predominantly excreted in urine. Therefore, the XYZAL dose should be adjusted in accordance with renal function in elderly patients [see *Dosage and Administration* (2)].

- **Gender**

Pharmacokinetic results for 77 patients (40 men, 37 women) were evaluated for potential effect of gender. The half-life was slightly shorter in women ( $7.08 \pm 1.72$  hr) than in men ( $8.62 \pm 1.84$  hr); however, the body weight-adjusted oral clearance in women ( $0.67 \pm 0.16$  mL/min/kg) appears to be comparable to that in men ( $0.59 \pm 0.12$  mL/min/kg). The same daily doses and dosing intervals are applicable for men and women with normal renal function.

- **Race**

The effect of race on levocetirizine has not been studied. As levocetirizine is primarily renally excreted, and there are no important racial differences in creatinine clearance, pharmacokinetic characteristics of levocetirizine are not expected to be different across races. No race-related differences in the kinetics of racemic cetirizine have been observed.

- **Renal Impairment**

Levocetirizine exposure (AUC) exhibited 1.8-, 3.2-, 4.3-, and 5.7-fold increase in mild, moderate, severe, renal impaired, and end-stage renal disease patients, respectively, compared to healthy subjects. The corresponding increases of half-life estimates were 1.4-, 2.0-, 2.9-, and 4-fold, respectively.

The total body clearance of levocetirizine after oral dosing was correlated to the creatinine clearance and was progressively reduced based on severity of renal impairment. Therefore, it is recommended to adjust the dose and dosing intervals of levocetirizine based on creatinine clearance in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. In end-stage renal disease patients ( $CL_{CR} < 10$  mL/min) levocetirizine is contraindicated. The amount of levocetirizine removed during a standard 4-hour hemodialysis procedure was <10%.

The dosage of XYZAL should be reduced in patients with mild renal impairment. Both the dosage and frequency of administration should be reduced in patients with moderate or severe renal impairment [see *Dosage and Administration (2.4)*].

- **Hepatic Impairment**

XYZAL has not been studied in patients with hepatic impairment. The non-renal clearance (indicative of hepatic contribution) was found to constitute about 28% of the total body clearance in healthy adult subjects after oral administration.

As levocetirizine is mainly excreted unchanged by the kidney, it is unlikely that the clearance of levocetirizine is significantly decreased in patients with solely hepatic impairment [see *Dosage and Administration (2)*].

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity studies have been performed with levocetirizine. However, evaluation of cetirizine carcinogenicity studies are relevant for determination of the carcinogenic potential of levocetirizine. In a 2-year carcinogenicity study, in rats, cetirizine was not carcinogenic at dietary doses up to 20 mg/kg (approximately 15 times the maximum recommended daily oral dose in adults, approximately 10 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 to 11 years of age and approximately 15 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 months to 5 years of age on a mg/m<sup>2</sup> basis). In a 2-year carcinogenicity study in mice, cetirizine caused an increased incidence of benign hepatic tumors in males at a dietary dose of 16 mg/kg (approximately 6 times the maximum recommended daily oral dose in adults, approximately 4 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 to 11 years of age, and approximately 6 times the maximum recommended daily oral dose in children 6

months to 5 years of age on a mg/m<sup>2</sup> basis). No increased incidence of benign tumors was observed at a dietary dose of 4 mg/kg (approximately 2 times the maximum recommended daily oral dose in adults, equivalent to the maximum recommended daily oral dose in children 6 to 11 years of age and approximately 2 times the maximum recommended daily oral dose in children 6 months to 5 years of age on a mg/m<sup>2</sup> basis). The clinical significance of these findings during long-term use of XYZAL is not known.

Levocetirizine was not mutagenic in the Ames test, and not clastogenic in the human lymphocyte assay, the mouse lymphoma assay, and *in vivo* micronucleus test in mice.

In a fertility and general reproductive performance study in mice, cetirizine did not impair fertility at an oral dose of 64 mg/kg (approximately 25 times the recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> basis).

### 13.2 Animal Toxicology

#### Reproductive Toxicology Studies

In rats and rabbits, levocetirizine was not teratogenic at oral doses up to 200 and 120 mg/kg, respectively, (approximately 320 and 390, respectively, times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> basis).

In mice, cetirizine caused retarded pup weight gain during lactation at an oral dose in dams of 96 mg/kg (approximately 40 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> basis).

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis

#### *Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older*

The efficacy of XYZAL was evaluated in six randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials in adult and adolescent patients 12 years and older with symptoms of seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis. The six clinical trials include three dose-ranging trials of 2 to 4 weeks duration, one 2-week efficacy trial in patients with seasonal allergic rhinitis, and two efficacy trials (one 6-week and one 6-month) in patients with perennial allergic rhinitis.

These trials included a total of 2412 patients (1068 males and 1344 females) of whom 265 were adolescents 12 to 17 years of age. Efficacy was assessed using a total symptom score from patient recording of 4 symptoms (sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and ocular pruritus) in five studies and 5 symptoms (sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, ocular pruritus, and nasal congestion) in one study. Patients recorded symptoms using a 0-3 categorical severity scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) once daily in the evening reflective of the 24 hour treatment period. In one study, patients also recorded these symptoms in an instantaneous (1 hour before the next dose) manner. The primary endpoint was the mean total symptom score averaged over the first week and over 2 weeks for seasonal allergic rhinitis trials, and 4 weeks for perennial allergic rhinitis trials.

The three dose-ranging trials were conducted to evaluate the efficacy of XYZAL 2.5, 5, and 10 mg once daily in the evening. One trial was 2 weeks in duration conducted in patients with seasonal allergic rhinitis, and two trials were 4 weeks in duration

conducted in patients with perennial allergic rhinitis. In these trials, each of the three doses of XYZAL demonstrated greater decrease in the reflective total symptom score than placebo and the difference was statistically significant for all three doses in two of the studies. Results for two of these trials are shown in Table 4.

**Table 4 Mean Reflective Total Symptom Score\* in Allergic Rhinitis Dose-Ranging Trials**

Treatment	N	Baseline	On Treatment Adjusted Mean	Difference from Placebo		
				Estimate	95% CI	p-value
<b>Seasonal Allergic Rhinitis Trial – Reflective total symptom score</b>						
XYZAL 2.5 mg	116	7.83	4.27	0.91	(0.37, 1.45)	0.001
XYZAL 5 mg	115	7.45	4.06	1.11	(0.57, 1.65)	<0.001
XYZAL 10 mg	118	7.15	3.57	1.61	(1.07, 2.15)	<0.001
Placebo	118	7.94	5.17			
<b>Perennial Allergic Rhinitis Trial – Reflective total symptom score</b>						
XYZAL 2.5 mg	133	7.14	4.12	1.17	(0.71, 1.63)	<0.001
XYZAL 5 mg	127	7.18	4.07	1.22	(0.76, 1.69)	<0.001
XYZAL 10 mg	129	7.58	4.19	1.10	(0.64, 1.57)	<0.001
Placebo	128	7.22	5.29			

\*Total symptom score is the sum of individual symptoms of sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and ocular pruritus as assessed by patients on a 0-3 categorical severity scale.

One clinical trial was designed to evaluate the efficacy of XYZAL 5 mg once daily in the evening compared with placebo in patients with seasonal allergic rhinitis over a 2-week treatment period. In this trial, XYZAL 5 mg demonstrated a greater decrease from baseline in the reflective and instantaneous total symptom score than placebo, and the difference was statistically significant (see Table 5). The results of the instantaneous total symptom score support efficacy at the end of the dosing interval.

One clinical trial evaluated the efficacy of XYZAL 5 mg once daily in the evening compared to placebo in patients with perennial allergic rhinitis over a 6-week treatment period. Another trial conducted over a 6-month treatment period assessed efficacy at 4 weeks. XYZAL 5 mg demonstrated a greater decrease from baseline in the reflective total symptom score than placebo and the difference from placebo was statistically significant. Results of one of these trials are shown in Table 5.

**Table 5 Mean Reflective Total Symptom Score\* and Instantaneous Total Symptom Score in Allergic Rhinitis Trials**

Treatment	N	Baseline	On Treatment Adjusted Mean	Difference from Placebo		
				Estimate	95% CI	p-value
<b>Seasonal Allergic Rhinitis Trial – Reflective total symptom score</b>						
XYZAL 5 mg	118	8.40	5.20	0.89	(0.30, 1.47)	0.003
Placebo	117	8.50	6.09			
<b>Seasonal Allergic Rhinitis Trial – Instantaneous total symptom score</b>						
XYZAL 5 mg	118	7.24	4.58	0.73	(0.17, 1.28)	0.011
Placebo	117	7.48	5.30			
<b>Perennial Allergic Rhinitis Trial – Reflective total symptom score</b>						
XYZAL 5 mg	150	7.69	3.93	1.17	(0.70, 1.64)	<0.001
Placebo	142	7.44	5.10			

\*Total symptom score is the sum of individual symptoms of sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and ocular pruritus as assessed by patients on a 0-3 categorical severity scale.

Onset of action was evaluated in two environmental exposure unit studies in allergic rhinitis patients with a single dose of XYZAL 2.5 or 5 mg. XYZAL 5 mg was found to have an onset of action 1 hour after oral intake. Onset of action was also assessed from the daily recording of symptoms in the evening before dosing in the seasonal and perennial allergic rhinitis trials. In these trials, onset of effect was seen after 1 day of dosing.

**Pediatric Patients Less than 12 Years of Age**

There are no clinical efficacy trials with XYZAL 2.5 mg once daily in pediatric patients under 12 years of age, and no clinical efficacy trials with XYZAL 1.25 mg once daily in pediatric patients 6 months to 5 years of age. The clinical efficacy of XYZAL in pediatric patients under 12 years of age has been extrapolated from adult clinical efficacy trials based on pharmacokinetic comparisons [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

**14.2 Chronic Idiopathic Urticaria**

**Adult Patients 18 Years of Age and Older**

The efficacy of XYZAL for the treatment of the uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria was evaluated in two multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials of 4 weeks duration in adult patients 18 to 85 years of age with chronic idiopathic urticaria. The two trials included one 4-week dose-ranging trial and one 4-week single-dose level efficacy trial. These trials included 423 patients (139 males and 284 females). Most patients (>90%) were Caucasian and the mean age was 41. Of these patients, 146 received XYZAL 5 mg once daily in the evening. Efficacy was assessed based on patient recording of pruritus severity on a severity score of 0–3 (0 = none to 3 = severe). The primary efficacy endpoint was the mean reflective pruritus severity score over the first week and over the entire treatment period. Additional

efficacy variables were the instantaneous pruritus severity score, the number and size of wheals, and duration of pruritus.

The dose-ranging trial was conducted to evaluate the efficacy of XYZAL 2.5, 5, and 10 mg once daily in the evening. In this trial, each of the three doses of XYZAL demonstrated greater decrease in the reflective pruritus severity score than placebo and the difference was statistically significant for all three doses (see Table 6).

The single dose level trial evaluated the efficacy of XYZAL 5 mg once daily in the evening compared to placebo in patients with chronic idiopathic urticaria over a 4-week treatment period. XYZAL 5 mg demonstrated a greater decrease from baseline in the reflective pruritus severity score than placebo and the difference from placebo was statistically significant.

Duration of pruritus, number and size of wheals, and instantaneous pruritus severity score also showed significant improvement over placebo. The significant improvement in the instantaneous pruritus severity score over placebo confirmed end of dosing interval efficacy (see Table 6).

**Table 6 Mean Reflective Pruritus Severity Score in Chronic Idiopathic Urticaria Trials**

Treatment	N	Baseline	On Treatment Adjusted Mean	Difference from Placebo		
				Estimate	95% CI	p-value
<b>Dose-Ranging Trial – Reflective pruritus severity score</b>						
XYZAL 2.5 mg	69	2.08	1.02	0.82	(0.58, 1.06)	<0.001
XYZAL 5 mg	62	2.07	0.92	0.91	(0.66, 1.16)	<0.001
XYZAL 10 mg	55	2.04	0.73	1.11	(0.85, 1.37)	<0.001
Placebo	60	2.25	1.84			
<b>Chronic Idiopathic Urticaria Trial – Reflective pruritus severity score</b>						
XYZAL 5 mg	80	2.07	0.94	0.62	(0.38, 0.86)	<0.001
Placebo	82	2.06	1.56			

**Pediatric Patients**

There are no clinical efficacy trials in pediatric patients with chronic idiopathic urticaria [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

XYZAL tablets are white, film-coated, oval-shaped, scored, imprinted (with the letter Y in red color on both halves of the scored tablet) and contain 5 mg levocetirizine dihydrochloride. They are supplied in unit of use HDPE bottles and unit of use blisters.

90 Tablets (NDC 0024-5800-90)

30 count box, 3 cards of 10 (NDC 0024-5800-32)

XYZAL oral solution is a clear, colorless liquid containing 0.5 mg of levocetirizine dihydrochloride per mL.

Oral solution in 5 oz glass bottles (NDC 0024-5801-20)

**Storage:**

Store at 20-25°C (68-77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

**17.1 Activities Requiring Mental Alertness**

Patients should be cautioned against engaging in hazardous occupations requiring complete mental alertness, and motor coordination such as operating machinery or driving a motor vehicle after ingestion of XYZAL.

**17.2 Concomitant Use of Alcohol and other Central Nervous System Depressants**

Concurrent use of XYZAL with alcohol or other central nervous system depressants should be avoided because additional reduction in mental alertness may occur.

**17.3 Dosing of XYZAL**

The daily dose in adults and adolescents 12 years of age and older should not exceed 5 mg once daily in the evening. In children 6 to 11 years of age the recommended dose is 2.5 mg once daily in the evening. In children 6 months to 5 years of age, the recommended dose is 1.25 mg once daily in the evening. Patients should be advised to not ingest more than the recommended dose of XYZAL because of the increased risk of somnolence at higher doses.

**Manufactured for:**

**UCB, Inc.**  
Smyrna, GA 30080

and

**Co-marketed by sanofi-aventis U.S. LLC**  
Bridgewater, NJ 08807

XYZAL is a registered trademark of the UCB Group of companies.

©2009 UCB, Inc. All rights reserved.

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、Xyzal の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は盛り込まれていない。Xyzal に関する添付文書（全文）を参照すること。

Xyzal®（レボセチリジン二塩酸塩）

5 mg 錠

2.5 mg/5 mL（0.5 mg/mL）経口液剤

初回米国承認日：1995 年

### 最近のおもな変更点

用法・適応症	季節性アレルギー性鼻炎（1.1 項）	2009 年 8 月
用法・適応症	通年性アレルギー性鼻炎（1.2 項）	2009 年 8 月
用法・適応症	慢性特発性蕁麻疹（1.3 項）	2009 年 8 月
用法・用量、6 ヶ月～5 歳の小児	（2.3 項）	2009 年 8 月

### 効能・効果

Xyzal はヒスタミン<sub>H1</sub>受容体拮抗薬で、以下に適用される。

- ・季節性および通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和（1.1, 1.2 項）
- ・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（1.3 項）

### 用法・用量

- ・成人および 12 歳以上の小児：5 mg を 1 日 1 回夜に服用。（2.1 項）
- ・6～11 歳の小児：2.5 mg を 1 日 1 回夜に服用。（2.2 項）
- ・6 ヶ月～5 歳の小児：1.25 mg（小さじ 1/2 杯 [2.5 mL] の経口液剤）を 1 日 1 回夜に服用。（2.3 項）
- ・腎機能障害  
腎機能が低下している 12 歳以上の患者では、用量を調整すること。（2.4, 12.3 項）

### 剤形および含量

- ・速放性分割（割線入り）錠、5 mg（3 項）
- ・速放性経口液剤、2.5 mg/5 mL（0.5 mg/mL）（3 項）

### 禁忌

- ・レボセチリジンまたは Xyzal 中の何らかの成分、またはセチリジンに対し過敏症であることが確認されている患者。（4 項）
- ・クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の末期腎疾患患者または血液透析を受けている患者。（4 項）
- ・腎機能障害のある 6 ヶ月～11 歳の小児。（4 項）

### 警告および使用上の注意

- ・Xyzal 服用時には自動車の運転や機械の操作等、完全な覚醒状態を要する危険な業務に従

事しないこと。(5.1 項)

- ・アルコールまたは他の中枢神経抑制薬との併用は避けること。(5.1 項)

## 副作用

最も一般的な副作用（発症率は2%以上でプラセボより高い）は、12歳以上の被験者で傾眠、鼻咽頭炎、疲労、口内乾燥および咽頭炎、6～12歳の小児で発熱、傾眠、咳嗽および鼻出血であった。また1～5歳の被験者（発症率は2%以上でプラセボより高い）においては発熱、下痢、嘔吐、中耳炎で6～11カ月の被験者（発症率は3%以上でプラセボより高い）では下痢と便秘であった。(6.1 項)

副作用が疑われる場合には、UCB, Inc.社（866-822-0068）またはFDA（1-800-FDA-1088 または [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)）に報告すること。

## 特別な患者集団への投与

- ・腎機能障害

Xyzal はおおむね腎臓により排泄されるため、腎機能障害患者では本剤による副作用のリスクが高くなる可能性がある。(8.6, 12.3 項)

- ・小児への投与

6～11歳の小児と6ヵ月～5歳の小児では、それぞれ1日1回2.5 mg および1.25 mg の推奨用量を超えて投与しないこと。これらの投与によるそれぞれの年齢層における全身曝露は成人の1日1回5 mg の投与量に匹敵する。(12.3 項)

患者に伝えるべき情報 (Patient Counseling Information) については17項を参照すること。

2009年8月改訂

添付文書（全文）：目次\*

- 1 効能・効果
  - 1.1 季節性アレルギー性鼻炎
  - 1.2 通年性アレルギー性鼻炎
  - 1.3 慢性特発性蕁麻疹
- 2 用法・用量
  - 2.1 成人および12歳以上の小児
  - 2.2 6～11歳の小児
  - 2.3 6ヵ月～5歳の小児
  - 2.4 腎および肝機能障害患者における投与量調整
- 3 剤形および含量
- 4 禁忌

- 4.1 過敏症であることが確認されている患者
- 4.2 末期腎疾患患者
- 4.3 腎機能障害のある小児患者
- 5 **警告および使用上の注意**
- 5.1 覚醒状態を要する作業
- 6 **副作用**
- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 市販後成績
- 7 **薬物相互作用**
- 7.1 アンチピリン、アジスロマイシン、シメチジン、エリスロマイシン、ケトコナゾール、テオフィリンおよびプソイドエフェドリン
- 7.2 リトナビル
- 8 **特別な患者集団への投与**
- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝障害
- 10 **過量投与**
- 11 **性状**
- 12 **臨床薬理**
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態
- 13 **非臨床毒性**
- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 13.2 動物毒性
- 14 **臨床試験**
- 14.1 季節性および通年性アレルギー性鼻炎
- 14.2 慢性特発性蕁麻疹
- 16 **包装/保存および取扱い**
- 17 **患者に伝えるべき情報**
- 17.1 覚醒状態を要する作業
- 17.2 アルコールおよび他の中枢神経抑制薬との併用
- 17.3 Xyzal の投与量決定

\*添付文書（全文）の項目または亜項目のうち、省略された項目または小項目は一覧していない。

添付文書（全文）

## 1 効能・効果

### 1.1 季節性アレルギー性鼻炎

Xyzal<sup>®</sup>は、成人および2歳以上の小児において、季節性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和に適用される。

### 1.2 通年性アレルギー性鼻炎

Xyzal<sup>®</sup>は、成人および6ヵ月以上の小児において、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和に適用される。

### 1.3 慢性特発性蕁麻疹

Xyzalは、成人および6ヵ月以上の小児において、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に適用される。

## 2 用法・用量

Xyzalは、2.5 mg/5 mL (0.5 mg/mL) の経口液剤および5 mg 分割（割線入り）錠として市販されており、必要に応じて2.5 mg の投与が可能である。Xyzalは食事の摂取に関係なく服用できる。

### 2.1 成人および12歳以上の小児

Xyzalの推奨用量は、5 mg（1錠または小さじ2杯 [10 mL] の経口液剤）を1日1回夜に服用である。2.5 mg（1/2錠または小さじ1杯 [5 mL] の経口液剤）を1日1回夜に服用することで症状を適切にコントロールできる場合がある。

### 2.2 6～11歳の小児

Xyzalの推奨用量は2.5 mg（1/2錠または小さじ1杯 [5 mL] の経口液剤）を1日1回夜に服用である。投与量5 mgでの全身曝露は成人の約2倍であるため、2.5 mgの用量を超えないこと [臨床薬理（12.3項）を参照]。

### 2.3 6ヵ月～5歳の小児

Xyzalの推奨初回投与量は1.25 mg（小さじ1/2杯 [2.5 mL] の経口液剤）を1日1回夜に服用である。成人5 mg投与時の全身曝露に匹敵する1日1回1.25 mgの用量を超えないこと [臨床薬理（12.3項）を参照]。

### 2.4 腎および肝機能障害患者における投与量調整

以下の症状がある成人および12歳以上の小児について行う。

- 軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス [CLCR] = 50～80 mL/分）： 2.5 mg

を1日1回投与が推奨される。

- 中等度の腎機能障害（CLCR=30～50 mL/分）： 2.5 mg を1日おきに投与することが推奨される。
- 重度の腎機能障害（CLCR=10～30 mL/分）： 2.5 mg を週に2回（3～4日に1回投与）投与することが推奨される。
- 末期の腎疾患患者（CLCR<10 mL/分）および血液透析を受けている患者は Xyzal を服用しないこと。

肝障害のみの患者では、投与量調整は不要である。肝障害と腎機能障害の両者をもつ患者では投与量の調整が推奨される。

### 3 剤形および含量

Xyzal 経口服液剤は、1mL 中にレボセチリジン二塩酸塩を 0.5 mg 含有する、無色澄明の液体である。

Xyzal 錠は、割線および刻印（分割錠の両側に赤色で Y の文字入り）が入った楕円形の白色フィルムコーティング錠で、1錠中レボセチリジン二塩酸塩 5 mg を含有する。

### 4 禁忌

Xyzal は以下の患者には禁忌である。

#### 4.1 過敏症であることが確認されている患者

レボセチリジンまたは Xyzal 中の何らかの成分、またはセチリジンに対し過敏症であることが確認されている患者。蕁麻疹からアナフィラキシーまで様々な反応が観察されている [副作用（6.2 項）を参照]。

#### 4.2 末期腎疾患患者

末期腎疾患患者（CLCR<10 mL/分）または血液透析を受けている患者。

#### 4.3 腎機能障害のある小児患者

腎機能障害のある 6 ヶ月～11 歳の小児患者。

### 5 警告および使用上の注意

#### 5.1 覚醒状態を要する作業

臨床試験では、Xyzal による治療を受けた患者の一部で傾眠、疲労および無力症の発症が報告された。Xyzal の服用後には、完全な覚醒状態および機械の操作または自動車の運転等の運動協調性を要する危険な業務に従事しないよう患者に警告すること。注意力の低下および中枢神経系の活動障害が更に生じる可能性があるため、Xyzal をアルコールまたは他の中枢神経抑制薬と併用することは避けること。

## 6 副作用

Xyzal の使用には傾眠、疲労および無力症を伴った [警告および使用上の注意 (5.1 項) を参照]。

### 6.1 臨床試験成績

以下に示す安全性データは、1 週間から 6 ヶ月の試験期間で行われた比較臨床試験の 14 試験において、季節性または通年性アレルギー性鼻炎または慢性特発性蕁麻疹の患者 2708 例における Xyzal の曝露を反映したものである。

成人および青年における短期 (6 週間までの曝露) 安全性データは、1896 例の患者 (12 歳以上の男性 825 例、女性 1071 例) に 2.5、5 または 10 mg の Xyzal を 1 日 1 回夜に投与した臨床試験 8 試験に基づいている。

小児患者における短期安全性データは、小児の季節性または通年性アレルギー性鼻炎患者 243 例 (6~12 歳の男児 162 例および女児 81 例) に 4~6 週間にわたって Xyzal 5 mg を 1 日 1 回投与した臨床試験 2 試験およびアレルギー性鼻炎または慢性特発性蕁麻疹の 114 例の小児患者 (1~5 歳の男児 65 例および女児 49 例) に 1.25 mg の Xyzal を 1 日 2 回 2 週間投与した臨床試験 1 試験およびアレルギー性鼻炎または慢性蕁麻疹の症状のある 45 例の小児患者 (6~11 ヶ月の男児 28 例および女児 17 例) に 1.25 mg の Xyzal を 1 日 1 回 2 週間投与した臨床試験 1 試験に基づいている。

成人および青年を対象とした長期 (4 または 6 ヶ月間の曝露) 安全性データは、アレルギー性鼻炎患者 428 例 (男性 190 例および女性 238 例) において Xyzal 5 mg を 1 日 1 回投与した臨床試験 2 試験に基づいている。また、Xyzal を投与した 12~24 ヶ月齢の 255 例の小児患者のデータは 18 ヶ月間の試験から得られている。

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験で観察される副作用の発現率を別の薬物の臨床試験における発症率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない場合がある。

### 12 歳以上の成人および青年

試験期間が 6 週間までの臨床試験では、成人および青年の患者の平均年齢は 32 歳で、患者の 44% が男性、56% が女性であり、大多数 (90% 以上) が白人であった。

この試験では、プラセボ群の 43% と比較して、Xyzal 2.5 mg および 5 mg 投与群の被験者のうち、それぞれ 43% および 42% において少なくとも 1 種類の有害事象が発生した。

試験期間が 1~6 週間のプラセボ対照試験において最も一般的な副作用は、傾眠、鼻咽頭炎、疲労、口内乾燥および咽頭炎であり、そのほとんどの重症度は軽度から中等度であった。Xyzal による傾眠は、2.5、5 および 10 mg の試験用量の間では用量依存性を示し、試験中止に至った最も多く見られる副作用であった (0.5%)。

表 1 に、プラセボ対照臨床試験 8 試験において Xyzal 2.5 mg または 5 mg の投与を受けた 12 歳以上の被験者のうち 2% 以上で報告され、さらに Xyzal 群においてプラセボ群より

多く見られた副作用を示す。

表1 試験期間が1～6週間のプラセボ対照臨床試験においてXyzal 2.5 mgまたは5 mgを1日1回曝露した12歳以上の被験者のうち2%以上\*で報告された副作用

副作用	Xyzal 2.5 mg (n=421)	Xyzal 5 mg (n=1070)	プラセボ (n=912)
傾眠	22 (5%)	61 (6%)	16 (2%)
鼻咽頭炎	25 (6%)	40 (4%)	28 (3%)
疲労	5 (1%)	46 (4%)	20 (2%)
口内乾燥	12 (3%)	26 (2%)	11 (1%)
咽頭炎	10 (2%)	12 (1%)	9 (1%)

\*最も近い百分率単位に四捨五入

Xyzal の投与を受けた成人および12歳以上の青年群においてプラセボ群より高い発生率で見られ、医学的に重要なその他の副作用は失神（0.2%）および体重増加（0.5%）である。

#### 6～12歳の小児患者

短期プラセボ対照二重盲検試験2試験において、合計243例の6～12歳の小児患者にXyzal 5 mgを1日1回投与した。患者の平均年齢は9.8歳で、79例（32%）は6～8歳、50%は白人であった。表2に、プラセボ対照臨床試験においてXyzal 5 mgの投与を受けた6～12歳の被験者の2%以上で報告されたか、またはプラセボよりXyzalにおいてより多く見られた副作用を示す。

表2 試験期間が4および6週間のプラセボ対照臨床試験において、Xyzal 5 mgを1日1回曝露した6～12歳の被験者で2%以上\*報告された副作用

副作用	Xyzal 5 mg (n=243)	プラセボ (n=240)
発熱	10 (4%)	5 (2%)
咳嗽	8 (3%)	2 (<1%)
傾眠	7 (3%)	1 (<1%)
鼻出血	6 (2%)	1 (<1%)

\*最も近い百分率単位に四捨五入

#### 1～5歳の小児患者

2週間のプラセボ対照二重盲検安全性試験において、合計114例の1～5歳の小児患者にXyzal 1.25 mgを1日2回投与した。患者の平均年齢は3.8歳で、32%は1～2歳、71%は白人で18%は黒人であった。表3に、プラセボ対照安全性試験においてXyzal 1.25 mg

を1日2回の投与を受けた1～5歳の被験者の2%以上で報告されたか、またはプラセボより Xyzal においてより多く見られた副作用を示す。

表3 2週間のプラセボ対照臨床試験において、Xyzal 1.25 mgを1日2回曝露した1～5歳の被験者で2%以上\*報告された副作用

副作用	Xyzal 1.25 mg/1日2回 (n=114)	プラセボ (n=59)
発熱	5 (4%)	1 (2%)
下痢	4 (4%)	2 (3%)
嘔吐	4 (4%)	2 (3%)
中耳炎	3 (3%)	0 (0%)

\*最も近い百分率単位に四捨五入

#### 6～11カ月の小児患者

2週間のプラセボ対照二重盲検安全性試験において、合計45例の6～11カ月の小児患者に Xyzal 1.25 mgを1日1回投与した。患者の平均月齢は9カ月で、51%は白人で31%は黒人であった。プラセボ対照安全性試験において、Xyzal 1.25 mgを1日1回の投与を受けた6～11カ月の複数の被験者（すなわち患者の3%以上）で報告され、またプラセボより Xyzal においてより多く見られた副作用には下痢、便秘が含まれ、Xyzal およびプラセボ群においてそれぞれ小児患者の6例（13%）、1例（4%）および3例（7%）、1例（4%）が報告された。

#### 長期臨床試験成績

比較臨床試験2試験において、12歳以上の428例の患者（男性190例、女性238例）に Xyzal 5 mgを1日1回4または6カ月間投与した。患者の特徴および安全性プロファイルは短期試験での結果と同様であった。プラセボ群の2例（<1%）と比較して、Xyzalを投与した10例（2.3%）の患者が、傾眠、疲労または無力症のために試験を中止した。

アレルギー性鼻炎または慢性特発性蕁麻疹のある12歳未満の小児患者における長期臨床試験データはない。

#### 臨床検査の異常

臨床試験において、血中ビリルビン値およびトランスアミナーゼ値の上昇が1%未満の患者で報告された。検査値の上昇は一過性であり、いずれの患者においても試験の中止には至らなかった。

## 6.2 市販後成績

臨床試験中に報告され上記の表に一覧した副作用に加えて、他の国では、Xyzal の市販後使用中に有害事象も特定された。こうした有害事象は大きさが不明の母集団から自発的に報告されたものであるため、頻度の確実な推定または薬物の曝露との因果関係の立証が常に可能というわけではない。有害事象として、過敏症ならびにアナフィラキシー、血管神経性浮腫、固定薬疹、そう痒症、発疹ならびに蕁麻疹、痙攣、攻撃性ならびに激越、視覚障害、動悸、呼吸困難、悪心、肝炎および筋肉痛が報告されている。

Xyzal による治療中に報告された有害事象の他に、セチリジンの市販後経験から重度となる可能性がある他の有害事象が報告されている。レボセチリジンはセチリジンの主要な薬理活性成分であるため、Xyzal による治療時に以下の有害事象も発症する可能性があることを考慮に入れること：幻覚、自殺念慮、顔面ジスキネジー、重度の低血圧、胆汁うっ滞、糸球体腎炎および死産。

## 7 薬物相互作用

*In vitro* 試験データは、レボセチリジンが肝臓の薬物代謝酵素の阻害または誘導により薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いことを示している。レボセチリジンについて *in vivo* での薬物-薬物相互作用試験は実施されていない。薬物相互作用試験はラセミ体セチリジンを用いて実施された。

### 7.1 アンチピリン、アジスロマイシン、シメチジン、エリスロマイシン、ケトコナゾール、テオフィリンおよびプソイドエフェドリン

ラセミ体セチリジンを用いて実施された薬物動態学的相互作用試験により、セチリジンがアンチピリン、プソイドエフェドリン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、ケトコナゾールおよびシメチジンとの相互作用を起こさないことが実証された。テオフィリン 400 mg の投与によりセチリジンのクリアランスがわずかに低下 (16%未満) した。テオフィリン投与量の増加により影響が大きくなった可能性がある。

### 7.2 リトナビル

リトナビルによりセチリジンの血漿 AUC が約 42%増加し、同時に半減期 (53%) の増加およびセチリジンのクリアランスの低下 (29%) が見られた。リトナビルの体内動態は、セチリジンの同時投与により変化しなかった。

## 8 特別な患者集団への投与

### 8.1 妊婦

#### 妊娠カテゴリーB

妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。動物を用いた生殖試験は必ずしもヒトにおける反応の予測とはならないため、妊娠中の Xyzal の使用は明らかに必要な場合のみとすること。

## 催奇形効果

レボセチリジンは、ラットおよびウサギにおいて、それぞれ $\text{mg}/\text{m}^2$ 換算で成人における推奨最大経口一日量の約 320 および 390 倍の経口用量で催奇形性を示さなかった。

### 8.3 授乳婦

レボセチリジンを用いた出生前および出生後の動物試験は実施されていない。マウスでは、母獣にセチリジンを $\text{mg}/\text{m}^2$ 換算で成人における推奨最大経口一日量の約 40 倍、経口投与したところ、授乳中の仔の体重増加に遅れが生じた。ビーグル犬を用いた試験では、セチリジンの投与量のうち約 3%が乳汁中に分泌されることが示された。セチリジンはヒトの母乳中に分泌されることが報告されている。レボセチリジンも母乳中に分泌されることが予測されるため、授乳婦へのXyzalの使用は推奨されない。

### 8.4 小児への投与

6 ヶ月～17 歳の患者における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での Xyzal の推奨用量は、18 歳以上の成人からの有効性の推定に基づいている [臨床試験 (14 項) を参照]。

6 ヶ月～11 歳の患者における通年性アレルギー性鼻炎および慢性特発性蕁麻疹の症状の治療と 2～11 歳の患者における季節性アレルギー性鼻炎の治療での Xyzal の推奨用量は、成人と小児患者における Xyzal の全身曝露の試験間比較と、6 ヶ月～11 歳の患者における推奨用量以上の投与量での成人および小児患者における Xyzal の安全性プロファイルに基づいている。

Xyzal 5 mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性は、試験期間が 4 または 6 週間のプラセボ対照臨床試験 2 試験において、6～12 歳の小児患者 243 例を対象として評価した。

Xyzal 1.25 mg を 1 日 2 回投与した場合の安全性は、2 週間の臨床試験 1 試験において、1～5 歳の小児患者 114 例を対象として評価した。また Xyzal 1.25 mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性は、2 週間の臨床試験 1 試験において、6～11 ヶ月の小児患者 45 例を対象として評価した [副作用 (6.1 項) 参照]。

Xyzal 1.25 mg (6 ヶ月～5 歳) を 1 日 1 回投与した場合と Xyzal 2.5 mg (6～11 歳) を 1 日 1 回投与した場合の季節性ならびに通年性アレルギー性鼻炎および慢性特発性蕁麻疹の症状の治療への有効性は、12 歳以上の患者に Xyzal 5 mg を 1 日 1 回投与した場合に実証されている有効性からの推定および成人と小児との薬物動態学的比較に基づいて裏付けられている。

6～12 歳の季節性アレルギー性鼻炎の小児患者に 5 mg の用量で Xyzal を投与した結果、健康な成人に Xyzal 5 mg を投与した場合に見られる全身曝露 (AUC) の約 2 倍となることが試験間比較により示されている。したがって、6～11 歳の患者では 2.5 mg を 1 日 1 回

の推奨用量を超えないこと。母集団薬物動態試験では6ヵ月～5歳の小児患者に1日1回1.25 mgの用量で投与した結果、成人に1日1回5 mgを投与した場合に匹敵する全身曝露が示されている。[用法・用量（2.2項）、臨床試験（14項）および臨床薬理（12.3項）を参照]。

### 8.5 高齢者への投与

承認を受けた各適応症に関する臨床試験には、高齢患者の反応が若年患者と異なるかどうかを確認するのに十分な数の65歳以上の患者が含まれていなかった。他に報告された臨床試験成績においても、高齢患者と若年患者との反応の違いは特定されていない。一般に、高齢患者への投与量の選択は慎重に行う必要があり、肝機能、腎機能または心機能の低下や、合併症または他の薬物治療の併用が見られる頻度が高いことを考慮し、通常は投与量の範囲の下限量から開始すること。

### 8.6 腎機能障害

Xyzalはおおむね腎臓から排泄されることが知られており、腎機能障害患者では本剤による副作用のリスクが高い可能性がある。高齢患者は腎機能が低下している場合が多いため、投与量の選択には注意する必要があり、また腎機能のモニターが有用である場合がある[用法・用量（2項）および臨床薬理（12.3項）を参照]。

### 8.7 肝障害

レボセチリジンはおもに未変化体として腎臓から排泄されるため、肝障害のみの患者においてレボセチリジンのクリアランスが著しく低下する可能性は低い[臨床薬理（12.3項）を参照]。

## 10 過量投与

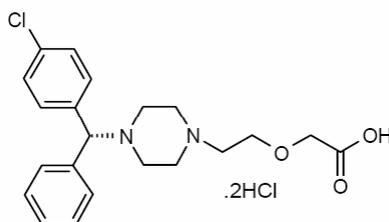
Xyzalについて過量投与が報告されている。

過量投与による症状として、成人では傾眠状態、小児では激越および落ち着きのなさに始まり、その後の傾眠状態などが含まれる可能性がある。Xyzalに対する既知の解毒薬はない。過量投与が生じた場合には、対症療法および支持療法が推奨される。Xyzalは透析によっては効果的に除去されず、透析可能な薬剤を同時に摂取していない限り、透析は無効である。

マウスにおけるレボセチリジンの最大経口急性非致死量は240 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約190倍および6～11歳の小児における推奨最大経口一日量の230倍および6ヵ月～5歳の小児における推奨最大経口一日量の180倍)であった。ラットにおける最大経口非致死量は240 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約390倍および6～11歳の小児における推奨最大経口一日量の約460倍および6ヵ月～5歳の小児における推奨最大経口一日量の約370倍)であった。

## 11 性状

Xyzal錠およびXyzal経口液剤の活性成分であるレボセチリジン二塩酸塩は、経口で有効なH<sub>1</sub>受容体拮抗薬である。化学名は(R)-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]酢酸二塩酸塩である。レボセチリジン二塩酸塩は、抗ヒスタミン作用をもつラセミ化合物であるセチリジン塩酸塩のR鏡像体である。レボセチリジン二塩酸塩の化学式はC<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HClである。分子量は 461.82 で、化学構造式は以下の通りである。



レボセチリジン二塩酸塩は白色の結晶性粉末で水にやや溶けやすい。

Xyzal 5 mg錠は、速放性で割線の入った楕円形の経口投与用白色フィルムコーティング錠として製剤化されている。同錠には割線の両側に赤色（Opacode<sup>®</sup> Red）でYの文字が刻印されている。非活性成分として以下のものが含まれる：結晶セルロース、乳糖水和物、コロイド状無水シリカおよびステアリン酸マグネシウム。フィルムコーティング剤はヒプロメロース、酸化チタンおよびマクロゴール 400 を含有する。

Xyzal 0.5 mg/mL 経口液剤は速放性の無色澄明な液体として製剤化されている。非活性成分として以下のものが含まれる：酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール溶液、グリセリン、メチルパラベン、プロピルパラベン、サッカリン、香味料（トリアセチン、天然および人工香料、dl-α-トコフェノールから成る）、精製水。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

セチリジンの活性鏡像体であるレボセチリジンは抗ヒスタミン薬である；おもな作用はH<sub>1</sub>受容体の選択的阻害を介している。レボセチリジンの抗ヒスタミン活性は、さまざまな動物およびヒトモデルで実証されている。In vitro結合試験により、レボセチリジンには、セチリジンより2倍以上高い（K<sub>i</sub>はそれぞれ3nmol/Lと6nmol/L）ヒトH<sub>1</sub>受容体への結合性があることが明らかになった。この知見の臨床上の関連性は不明である。

### 12.2 薬力学

健康な成人被験者を対象とした試験により、レボセチリジン 2.5 mg および 5 mg の用量で、ヒスタミンの皮内注射により引き起こされた皮膚膨疹およびフレアを抑制することが明らかになった。対照的に、デキストロセチリジンは膨疹およびフレア反応の抑制において明白な変化を示さなかった。14例の小児被験者（6～11歳）において、レボセチリジン

5 mg の用量で、ヒスタミンの皮内注射により引き起こされた膨疹およびフレアを抑制し、活性は最低でも 24 時間持続した。ヒスタミン膨疹皮膚試験との臨床上の関連性は不明である。

レボセチリジン 30 mg の単回投与による QT/QTC 試験では、QTC 間隔への影響は実証されなかった。レボセチリジンの単回投与による影響はなかった一方で、レボセチリジンによる作用は単回投与後に定常状態ではない可能性がある。レボセチリジンの多回投与後に QTC 間隔に及ぼす影響は不明である。セチリジンによる QTC 試験の結果および長期にわたるセチリジンの市販後成績で QT の延長に関する報告がなかったことから、レボセチリジンには QT/QTC への作用がないと予測されている。

### 12.3 薬物動態

レボセチリジンは、健康な成人被験者において治療量の範囲にわたって線形の薬物動態を示した。

#### ・吸収

レボセチリジンは経口投与後に迅速かつ広範に吸収される。成人では、錠剤を経口投与後 0.9 時間で最高血漿中濃度に達する。連日経口投与した後の蓄積率は 1.12 で、2 日後に定常状態に達する。5 mg を 1 日 1 回単回投与または反復投与した場合の最高濃度は通常それぞれ 270ng/mL および 308ng/mL である。食物はレボセチリジン錠の曝露 (AUC) の程度に影響を及ぼさなかったが、高脂肪食と共に投与した後には Tmax が約 1.25 時間遅れ、また Cmax は約 36% 減少した；したがって、レボセチリジンは食事の有無にかかわらず投与することが可能である。

Xyzal 経口服液剤の用量 5 mg (10mL) は、Xyzal 錠の 5 mg 用量と生物学的に同等である。Xyzal 経口服液剤の 5 mg 用量を健康な成人被験者に経口投与後約 0.5 時間で平均最高血漿中濃度に達した。

#### ・分布

*In vitro* におけるレボセチリジンの平均血漿タンパク結合は 91~92% の範囲で、観察された治療域の血漿レベルを含む、90~5000ng/mL の範囲では濃度とは無関係であった。経口投与後の見かけの平均分布容積は約 0.4L/kg であり、体内総水分への分布を表している。

#### ・代謝

ヒトにおけるレボセチリジンの代謝の程度は投与量の 14% 未満であるため、遺伝的多型または肝薬物代謝酵素阻害薬の同時摂取の結果生じる差は無視できると予測される。代謝経路には、芳香族酸化、N または O-脱アルキル化およびタウリン抱合がある。脱アルキル化経路は主として CYP 3A4 により媒介されるが、一方芳香族酸化には、複数および未確認またはそのいずれかの CYP アイソフォームが関与している。

#### ・消失

健康な成人被験者における血漿半減期は経口錠および経口服液剤の投与後約 8~9 時間であり、レボセチリジンの平均経口全身クリアランスは約 0.63 mL/kg/分であった。レボセ

チリジンおよび代謝物の主要な排泄経路は尿経路であり、平均で投与量の 85.4% を占めている。糞便経路の排泄は投与量の 12.9% しか占めていない。レボセチリジンは糸球体濾過および能動的尿細管分泌の両者により排泄される。レボセチリジンの腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと相関している。腎機能障害患者においては、レボセチリジンのクリアランスは低下する [用法・用量 (2.3 項) を参照]。

#### ・薬物相互作用試験

代謝物相互作用に関する *in vitro* データは、レボセチリジンが代謝的相互作用を引き起こすかまたはその影響を受ける可能性が低いことを示している。治療量の範囲内で達する C<sub>max</sub> レベルより十分高い濃度では、レボセチリジンは CYP アイソザイムの 1A2、2C9、2C19、2A1、2D6、2E1 および 3A4 を阻害せず、また UGT1A または CYP アイソザイム 1A2、2C9 および 3A4 を誘発しない。

レボセチリジンについて公式の *in vivo* 薬物相互作用試験は実施されていない。試験はラセミ体のセチリジンを用いて実施された [薬物相互作用 (7 項) 参照]。

#### ・小児患者

6~11 歳で体重が 20 kg から 40 kg の範囲内にある 14 例の小児を対象とし、レボセチリジン 5 mg を経口で単回投与した、小児における薬物動態試験からのデータにより、C<sub>max</sub> および AUC 値は、試験間比較において、健康な成人被験者で報告されている値より約 2 倍高い値であることが明らかになっている。成人の場合と比較してこの小児の集団では平均 C<sub>max</sub> は 450 ng/mL で、投与後平均 1.2 時間で到達し、体重を正規化した全身クリアランスが 30% 上昇し、また消失半減期は 24% 短縮した。

レボセチリジンの薬物動態試験は 6 歳未満の小児患者では実施されていない。レトロスペクティブ母集団薬物動態解析が、1.25 mg から 30 mg の範囲内でレボセチリジンの単回投与または反復投与を受けた 324 例の被験者 (1~5 歳の小児 181 例、6~11 歳の小児 18 例、および 18~55 歳の成人 124 例) を対象に実施された。この分析によるデータは 6 ヶ月~5 歳の小児の 1 日 1 回 1.25 mg の投与が 1 日 1 回 5 mg の投与を受けた成人被験者と同様の血漿濃度になることを示した。

#### ・高齢患者

高齢の被験者については限られた薬物動態データしか得られていない。9 例の高齢被験者 (65~74 歳) を対象とし、レボセチリジン 30 mg を 6 日間にわたって 1 日 1 回反復経口投与した後の全身クリアランスは、若年成人の場合と比較して約 33% 低かった。ラセミ体のセチリジンの体内動態は、年齢より腎機能に左右されることが明らかになっている。レボセチリジンとセチリジンは共に主として尿中に排泄されるため、この知見はレボセチリジンにも適用できるであろう。したがって、高齢の患者では、Xyzal の用量は腎機能に基づいて調整すること [用法・用量 (2 項) を参照]。

#### ・性別

77 例の患者 (男性 40 例、女性 37 例) の薬物動態試験結果は、性別により生じる可能

性のある影響について評価された。半減期は男性 ( $8.62 \pm 1.84$  時間) より女性 ( $7.08 \pm 1.72$  時間) でわずかに短かった。しかし、体重を調整した経口クリアランスでは、女性 ( $0.67 \pm 0.16$  mL/分/kg) は男性 ( $0.59 \pm 0.12$  mL/分/kg) と同等であるように思われる。正常な腎機能をもつ男性および女性には、同一の1日量および投与間隔が適用できる。

#### ・人種

人種によるレボセチリジンへの影響については試験が行われていない。レボセチリジンは主として腎臓から排泄され、またクレアチニンクリアランスには人種による重大な差がないため、レボセチリジンの薬物動態学的特性は人種間で異なることはないことが予測される。ラセミ体のセチリジンの動態において人種に関連する差は見られなかった。

#### ・腎機能障害

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者および末期の腎疾患患者におけるレボセチリジンの曝露量 (AUC) は、健康な被験者と比較して、それぞれ 1.8、3.2、4.3 および 5.7 倍の増加を示した。対応する半減期の推定値の増加は、それぞれ 1.4、2.0、2.9 および 4 倍であった。

経口投与後のレボセチリジンの全身クリアランスはクレアチニンクリアランスと相関しており、腎疾患の重症度に基づいて漸進的に低下した。そのため、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者では、クレアチニンクリアランスに基づいてレボセチリジンの投与量および投与間隔を調整することが推奨されている。末期の腎疾患患者 (CLCR < 10 mL/分) ではレボセチリジンは禁忌である。標準的な4時間の透析作業中に除去されるレボセチリジン量は10%未満であった。

軽度の腎機能障害患者では、Xyzal の投与量を減らすこと。中等度または重度の腎機能障害患者では、投与量と投与頻度を共に減らすこと [用法・用量 (2.4 項) を参照]。

#### ・肝障害

肝障害患者を対象とした Xyzal の試験は実施されていない。健康な成人被験者への経口投与後の非腎クリアランス (肝臓の寄与の指標) は、全身クリアランスの約 28% であることが判明した。

レボセチリジンはおもに未変化体として腎臓により排泄されるため、肝障害のみの患者においてレボセチリジンのクリアランスが著しく低下する可能性は低い [用法・用量 (2 項) を参照]。

### 13 非臨床毒性

#### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

レボセチリジンを用いたがん原性試験は実施されていない。しかし、セチリジンのがん原性試験の評価をレボセチリジンの発がん可能性の判断に関連するとして考慮する。ラットを用いた2年間のがん原性試験において、セチリジンは 20 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約 15 倍および 6~11 歳の小児における推奨最大経口一日量

の約 10 倍および 6 ヶ月～5 歳の小児における推奨最大経口一日量の約 15 倍) までの混餌投与時にがん原性を示さなかった。マウスを用いた 2 年間のがん原性試験では、セチリジン 16 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約 6 倍および 6～11 歳の小児における推奨最大経口一日量の約 4 倍および 6 ヶ月～5 歳の小児における推奨最大経口一日量の約 6 倍) を混餌投与時に、雄マウスで良性肝腫瘍の発現率が上昇した。4 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約 2 倍および 6～11 歳の小児における推奨最大経口一日量とは同量および 6 ヶ月～5 歳の小児における推奨最大経口一日量の約 2 倍) を混餌投与時には、良性腫瘍の発現率上昇は見られなかった。Xyzal の長期使用中の本所見の臨床上の意義は不明である。

レボセチリジンはエームス試験において遺伝毒性を示さず、またヒトリンパ球試験、マウスリンパ腫試験および *in vivo* でのマウスの小核試験において染色体異常を誘発しなかった。

マウスを用いた受胎能および一般生殖能試験では、セチリジンは 64 mg/kg の経口投与で受胎能を損なわなかった (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約 25 倍)。

## 13.2 動物毒性

### 生殖発生毒性試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験では、レボセチリジンは 120 mg/kg および最大 200 mg/kg のそれぞれの経口投与で催奇形性は認められなかった (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量のそれぞれ約 320 倍および約 390 倍)。

マウスを用いた生殖発生毒性試験では、セチリジンは母動物における 96 mg/kg の経口投与で授乳期間における出生児の体重増加に遅れがみられた (mg/m<sup>2</sup>換算で成人における推奨最大経口一日量の約 40 倍)。

## 14 臨床試験

### 14.1 季節性および通年性アレルギー性鼻炎

#### 成人および 12 歳以上の青年

Xyzal の有効性は、季節性または通年性アレルギー性鼻炎の症状がある成人および 12 歳以上の青年を対象とした、無作為化プラセボ対照二重盲検試験の 6 試験において評価された。6 試験には、試験期間が 2～4 週間の投与量決定試験 3 試験、季節性アレルギー鼻炎患者を対象とした 2 週間の有効性試験 1 試験、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効性試験 2 試験 (6 週間が 1 試験、6 ヶ月が 1 試験) が含まれている。

これらの試験には、合計 2412 例 (男性 1068 例、女性 1344 例) の患者が含まれ、そのうち 265 例が 12～17 歳の青年であった。有効性は、5 試験における 4 種類の症状 (くしゃみ、鼻漏、鼻そう痒症および眼そう痒症) および 1 試験における 5 種類の症状 (くしゃみ、鼻漏、鼻そう痒症、眼そう痒症および鼻閉) に関する患者の記録からの総症状スコアを用いて評価した。患者は、0～3 のカテゴリー別重症度スケール (0=なし、1=軽度、2

＝中等度、3＝重度）を用いて、1日1回夜に24時間の治療期間を回顧して症状を記録した。1試験では、瞬間的な（次回投与の1時間前）症状の記録も行う。主要評価項目は、季節性アレルギー性鼻炎については最初の1週間および2週間を平均し、通年性アレルギー性鼻炎については4週間を平均した、総症状スコアの平均値であった。

投与量決定試験のうち3試験は、1日1回夜に Xyzal 2.5、5 および 10 mg を投与した時の有効性を評価するために実施された。1試験は試験期間が2週間で、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に実施され、2試験は試験期間が4週間で、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として実施された。これらの試験では、Xyzal の3種類の各投与量で回顧的総症状スコアがプラセボより大きく減少することが示され、その差は、これらの試験のうち2試験で全3用量について統計的に有意であった。試験のうち2試験の結果を表4に示す。

表4 アレルギー性鼻炎投与量決定試験における平均回顧的総症状スコア\*

投与	N	ベースライン	投与時に調整した平均値	プラセボとの差		
				推定値	95 %CI	p 値
季節性アレルギー性鼻炎試験 - 回顧的総症状スコア						
Xyzal 2.5 mg	116	7.83	4.27	0.91	(0.37, 1.45)	0.001
Xyzal 5 mg	115	7.45	4.06	1.11	(0.57, 1.65)	<0.001
Xyzal 10 mg	118	7.15	3.57	1.61	(1.07, 2.15)	<0.001
プラセボ	118	7.94	5.17			
通年性アレルギー性鼻炎試験 - 回顧的総症状スコア						
Xyzal 2.5 mg	133	7.14	4.12	1.17	(0.71, 1.63)	<0.001
Xyzal 5 mg	127	7.18	4.07	1.22	(0.76, 1.69)	<0.001
Xyzal 10 mg	129	7.58	4.19	1.10	(0.64, 1.57)	<0.001
プラセボ	128	7.22	5.29			

\*総症状スコアは、0～3のカテゴリー別重症度スケールに基づいて患者が評価した、くしゃみ、鼻漏、鼻そう痒症および眼そう痒症の個々の症状の合計である。

臨床試験のうち1試験では、2週間の治療期間にわたり、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として Xyzal 5 mg を1日1回夜に投与した場合の有効性をプラセボと比較して評価するよう計画された。本試験では、Xyzal 5 mg により回顧的および瞬間的総症状スコアがプラセボと比較してベースラインから大きく低下することが示され、その差は統計的に有意であった（表5参照）。瞬間的総症状スコアの結果は、投与間隔終了時点で有効であることを裏付けるものである。

臨床試験のうち1試験では6週間の治療期間にわたり、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として Xyzal 5 mg を1日1回夜に投与した場合の有効性をプラセボと比較して評価

した。6 ヶ月の試験期間にわたって実施されたもう 1 つの試験では、4 週間の時点で有効性を評価した。Xyzal 5 mg により回顧的総症状スコアがプラセボと比較してベースラインから大きく低下することが示され、プラセボとの差は統計的に有意であった。これらの試験のうちの 1 試験の結果を表 5 に示す。

表 5 アレルギー性鼻炎試験における回顧的総症状スコア\*および瞬時的総症状スコアの平均

投与	N	ベースライン	投与時に調整した平均値	プラセボとの差		
				推定値	95 %CI	p 値
季節性アレルギー性鼻炎試験 - 回顧的総症状スコア						
Xyzal 5 mg	118	8.40	5.20	0.89	(0.30, 1.47)	0.003
プラセボ	117	8.50	6.09			
季節性アレルギー性鼻炎試験 - 瞬時的総症状スコア						
Xyzal 5 mg	118	7.24	4.58	0.73	(0.17, 1.28)	0.011
プラセボ	117	7.48	5.30			
季節性アレルギー性鼻炎試験 - 回顧的総症状スコア						
Xyzal 5 mg	150	7.69	3.93	1.17	(0.70, 1.64)	<0.001
プラセボ	142	7.44	5.10			

\*総症状スコアは、0～3 のカテゴリー別重症度スケールに基づいて患者が評価した、くしゃみ、鼻漏、鼻そう痒症および眼そう痒症の個々の症状の合計である。

作用発現は、Xyzal 2.5 mg または 5 mg を単回投与したアレルギー性鼻炎患者を対象とした環境曝露単位試験 2 試験において評価された。Xyzal 5 mg は経口摂取後 1 時間で作用を発現することが明らかになった。作用発現は、季節性および通年性アレルギー性鼻炎試験において、夜の投与前に毎日行われる症状の記録からも評価した。これらの試験では、効果発現は投与 1 日後に確認した。

#### 12 歳未満の小児患者

12 歳未満の小児患者を対象とした、Xyzal 2.5 mg を 1 日 1 回投与する臨床的有効性試験および 6 ヶ月～5 歳の小児患者を対象とした、Xyzal 1.25 mg を 1 日 1 回投与する臨床的有効性試験は実施されていない。12 歳未満の小児患者を対象とした Xyzal の臨床的有効性は薬物動態比較に基づいた成人の臨床的有効性試験から推定される。[特別な患者集団への投与 (8.4 項) を参照]。

## 14.2 慢性特発性蕁麻疹

### 18 歳以上の成人患者

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における Xyzal の有効性は、18～85 歳の慢性特発性蕁麻疹の成人患者を対象とした、試験期間 4 週間の、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験の 2 試験において評価された。この 2 試験には、4 週間の投与量決定試験 1 試験および 4 週間の単回投与レベル有効性試験が含まれていた。これらの試験には 423 例（男性 139 例、女性 284 例）の患者が含まれている。ほとんど (> 90%) の患者は白人で、平均年齢は 41 歳であった。これらの患者のうち、146 例は 1 日 1 回夜に Xyzal 5 mg の投与を受けた。有効性は、0～3（0=なし、～3=重度）の重症度スコアを用いた、患者によるそう痒症の重症度の記録に基づいて評価された。主要評価項目は、最初の 1 週間および治療期間全体を通しての、平均回顧的そう痒症重症度スコアであった。その他の有効性を示す変数は、瞬間そう痒症重症度スコア、膨疹の数並びに大きさ、およびそう痒症の持続期間であった。

投与量決定試験は、1 日 1 回夜に Xyzal 2.5、5 および 10 mg を投与した時の有効性を評価するために実施された。本試験では、Xyzal の 3 種類の各投与量で回顧的そう痒症重症度スコアがプラセボより大きく減少することが示され、その差は、全 3 用量について統計的に有意であった（表 6 参照）。

単回投与レベル試験では、慢性特発性蕁麻疹患者を対象として、4 週間の治療期間にわたり、1 日 1 回夜に Xyzal 5 mg を投与した時の有効性をプラセボと比較して評価した。Xyzal 5 mg により回顧的そう痒症重症度スコアがプラセボと比較してベースラインから大きく低下することが示され、プラセボとの差は統計的に有意であった。

そう痒症の持続期間、膨疹の数並びに大きさおよび瞬間そう痒症重症度スコアもプラセボと比較して著しい改善を示した。プラセボと比較した瞬間そう痒症重症度スコアの著しい改善により、投与間隔終了時点での有効性が確認された（表 6 参照）。

表 6 慢性特発性蕁麻疹における平均回顧的そう痒症重症度スコア

投与	N	ベースライン	投与時に調整した平均値	プラセボとの差		
				推定値	95 %CI	p 値
投与量決定試験 - 回顧的そう痒症重症度スコア						
Xyzal 2.5 mg	69	2.08	1.02	0.82	(0.58, 1.06)	<0.001
Xyzal 5 mg	62	2.07	0.92	0.91	(0.66, 1.16)	<0.001
Xyzal 10 mg	55	2.04	0.73	1.11	(0.85, 1.37)	<0.001
プラセボ	60	2.25	1.84			
慢性特発性蕁麻疹試験 - 回顧的そう痒症重症度スコア						
Xyzal 5 mg	80	2.07	0.94	0.62	(0.38, 0.86)	<0.001
プラセボ	82	2.06	1.56			

### 小児患者

小児の慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした臨床的有効性試験は実施されていない[特別な患者集団への投与（8.4 項）を参照]。

## 16 包装/保存および取扱い

Xyzal 錠は、割線および刻印（分割錠の両側に赤色で Y の文字入り）が入った楕円形の白色フィルムコーティング錠で、1 錠中 5 mg のレボセチリジン二塩酸塩を含有する。本品は、使用単位 HDPE 瓶および使用単位ブリスター包装で供給される。

90 錠（NDC 0024-5800-90）

30 錠入り箱、10 錠入りブリスターカード 3 枚（NDC 0024-5800-32）

Xyzal 経口液剤は、1mL 中にレボセチリジン二塩酸塩を 0.5 mg 含有する、無色澄明の液体である。

5 オンスガラス瓶入り経口液剤（NDC 0024-5801-20）

保存：

20～25 °C（68～77 °F）で保存；15～30 °C（59～86 °F）までの逸脱は可 [USP 管理室温を参照]。

## 17 患者に伝えるべき情報

### 17.1 覚醒状態を要する作業

Xyzal の服用後には、完全な覚醒状態および機械の操作または自動車の運転等の運動協調性を要する危険な業務に従事しないよう患者に警告すること。

### 17.2 アルコールおよび他の中枢神経抑制薬との併用

覚醒状態が低下し悪化する可能性があるため、Xyzal をアルコールまたは他の中枢神経抑制薬と併用することは避けること。

### 17.3 Xyzal の投与量決定

成人および12歳以上の青年における1日量は、1日1回夜に5 mg 投与を超えないこと。6～11歳の小児では、推奨用量は1日1回夜に2.5 mg 投与である。6ヵ月～5歳の小児では、推奨用量は1日1回夜に1.25 mg 投与である。高用量では傾眠のリスクが高くなるため、推奨用量を超えて Xyzal を服用しないよう患者に指導すること。

製造：

**UCB, Inc.**

Smyrna, GA 30080

および

**sanofi-aventis U.S. LLC** による共同販売

Bridgewater, NJ 08807

XYZAL は UCB グループ企業の登録商標です。

©2009 UCB, Inc. 無断複写・複製・転載を禁ず。

## 1 Name of the medicinal product

Xyzal 5 mg film coated Tablets and Xyzal 0.5 mg/ml oral solution

## 2 Qualitative and quantitative composition

*Tablets :*

Each film-coated tablet contains 5 mg levocetirizine dihydrochloride.

Excipients: 63.50 mg lactose monohydrate / tablet

*Solution :*

1 ml of oral solution contains 0.5 mg levocetirizine dihydrochloride.

Excipients: 0.675 mg methyl parahydroxybenzoate/ml

0.075 mg propyl parahydroxybenzoate/ml

0.4 g maltitol/ml

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3 Pharmaceutical form

Film-coated tablet.

White to off-white, oval, film-coated tablet with a Y logo on one side.

Oral solution

Clear and colorless liquid

## 4 Clinical particulars

### 4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of allergic rhinitis (including persistent allergic rhinitis) and chronic idiopathic urticaria.

### 4.2 Posology and method of administration

*Tablets:*

The film-coated tablet must be taken orally, swallowed whole with liquid and may be taken with or without food. It is recommended to take the daily dose in one single intake.

Adults and adolescents 12 years and above:

The daily recommended dose is 5 mg (1 film-coated tablet).

Elderly:

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with moderate to severe renal impairment (see Patients with renal impairment below).

Children aged 6 to 12 years:

The daily recommended dose is 5 mg (1 film-coated tablet).

For children aged 2 to 6 years no adjusted dosage is possible with the film-coated tablet formulation. It is recommended to use a paediatric formulation of levocetirine.

*Solution:*

Instruction for use

A dosing oral syringe is included in the package. The appropriate volume of oral solution should be measured with the oral syringe, and poured in a spoon or in a glass of water. The oral solution must be taken orally immediately after dilution, and may be taken with or without food.

Adults and adolescents 12 years and above:

The daily recommended dose is 5 mg (10 ml of solution).

Elderly:

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with moderate to severe renal impairment (see Patients with renal impairment below).

Children aged 6 to 12 years:

The daily recommended dose is 5 mg (10 ml of solution).

Children aged 2 to 6 years:

The daily recommended dose is 2.5 mg to be administered in 2 intakes of 1.25 mg (2.5 ml of solution twice daily).

Due to the lack of data in this population, the administration of the product to infants and toddlers aged less than 2 years is not recommended (see also section 4.4).

*Tablets & Solution:*

Adult patients with renal impairment:

The dosing intervals must be individualised according to renal function. Refer to the

$$\frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{weight}(\text{kg})}{72 \times \text{serum creatinine}(\text{mg} / \text{dl})} (\times 0.85 \text{ for women})$$

following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CL<sub>cr</sub>) in ml/min is needed. The CL<sub>cr</sub> (ml/min) may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination using the following formula:

I CL<sub>cr</sub> =      stments for Patients with Impaired Renal Function:

Group	Creatinine clearance (ml/min)	Dosage and frequency
Normal	≥80	5 mg once daily
Mild	50 – 79	5 mg once daily
Moderate	30 – 49	5 mg once every 2 days
Severe	< 30	5 mg once every 3 days
End-stage renal disease - Patients undergoing dialysis	< 10-	Contra-indicated

In paediatric patients suffering from renal impairment, the dose will have to be adjusted on an individual basis taking into account the renal clearance of the patient and his body weight. There are no specific data for children with renal impairment.

Patients with hepatic impairment:

No dose adjustment is needed in patients with solely hepatic impairment. In patients with hepatic impairment and renal impairment, adjustment of the dose is recommended (see Patients with renal impairment above).

Duration of use:

Intermittent allergic rhinitis (symptoms <4days/week or during less than 4 weeks) has to be treated according to the disease and its history; it can be stopped once the symptoms have disappeared and can be restarted again when symptoms reappear. In case of persistent allergic rhinitis (symptoms >4days/week and during more than 4 weeks), continuous therapy can be proposed to the patient during the period of exposure to allergens. Clinical experience with 5 mg levocetirizine as a film-coated tablet formulation is currently available for a 6-month treatment period. For chronic urticaria and chronic allergic rhinitis, up to one year's clinical experience is available for the racemate.

### **4.3 Contra-indications**

*Tablets:*

Hypersensitivity to levocetirizine, to other piperazine derivatives, or to any of the excipients.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

*Solution:*

Hypersensitivity to levocetirizine, to any piperazine derivative, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, or any of the other excipients.

Xyzal 0.5 mg/ml oral solution contains maltitol: Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

*Tablets & Solution:*

Severe renal impairment at less than 10 ml/min creatinine clearance.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

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 levocetirine.

The administration of levocetirizine to infants and toddlers aged less than 2 years is not recommended.

Precaution is recommended with intake of alcohol (see Interactions).

*Solution:*

The presence of methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate may cause allergic reactions (possibly delayed).

Due to the lack of data in this population, the administration of the product to infants and toddlers aged less than 2 years is not recommended.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions**

No interaction studies have been performed with levocetirizine (including no studies with CYP3A4 inducers); studies with the racemate compound cetirizine demonstrated that there were no clinically relevant adverse interactions (with pseudoephedrine, cimetidine, ketoconazole, erythromycin, azithromycin, glipizide and diazepam). A small decrease in the clearance of cetirizine (16%) was observed in a multiple dose study with theophylline (400 mg once a day); while the disposition of theophylline was not altered by concomitant cetirizine administration.

The extent of absorption of levocetirizine is not reduced with food, although the rate of absorption is decreased.

In sensitive patients the simultaneous administration of cetirizine or levocetirizine and alcohol or other CNS depressants may have effects on the central nervous system, although it has been shown that the racemate cetirizine does not potentiate the effect of alcohol.

#### **4.6 Use during pregnancy and lactation**

For levocetirizine no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant or lactating women.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Comparative clinical trials have revealed no evidence that levocetirizine at the recommended dose impairs mental alertness, reactivity or the ability to drive. Nevertheless, some patients could experience somnolence, fatigue and asthenia under therapy with Levocetirizine. Therefore, patients intending to drive, engage in potentially hazardous activities or operate machinery should take their response to the medicinal product into account.

#### **4.8 Undesirable effects**

In therapeutic studies in women and men aged 12 to 71 years, 15.1% of the patients in the levocetirizine 5 mg group had at least one adverse drug reaction compared to 11.3% in the placebo group. 91.6 % of these adverse drug reactions were mild to moderate.

In therapeutic trials, the drop out rate due to adverse events was 1.0% (9/935) with levocetirizine 5 mg and 1.8% (14/771) with placebo.

Clinical therapeutic trials with levocetirizine included 935 subjects exposed to the drug at the recommended dose of 5 mg daily. From this pooling, following incidence of adverse drug reactions were reported at rates of 1 % or greater (common: >1/100, <1/10) under levocetirizine 5 mg or placebo:

<b>Preferred Term (WHOART)</b>	<b>Placebo (n =771)</b>	<b>Levocetirizine 5 mg (n = 935)</b>
Headache	25 (3.2 %)	24 (2.6 %)
Somnolence	11 (1.4 %)	49 (5.2 %)
Mouth dry	12 (1.6%)	24 (2.6%)
Fatigue	9 (1.2 %)	23 (2.5 %)

Further uncommon incidences of adverse reactions (uncommon >1/1000, <1/100) like asthenia or abdominal pain were observed.

The incidence of sedating adverse drug reactions such as somnolence, fatigue, and asthenia was altogether more common (8.1 %) under levocetirizine 5 mg than under placebo (3.1%).

In addition to the adverse reactions reported during clinical studies and listed above, very rare cases of the following adverse drug reactions have been reported in post-marketing experience.

- Immune system disorders: hypersensitivity including anaphylaxis
- Psychiatric disorders: aggression, agitation
- Nervous system disorders: convulsion
- Eyes disorders: visual disturbances
- Cardiac disorders: palpitations
- Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: dyspnoea
- Gastrointestinal disorders: nausea
- Hepatobiliary disorders: hepatitis
- Skin and subcutaneous tissue disorders: angioneurotic oedema, fixed drug eruption, pruritus, rash, urticaria
- Musculoskeletal, connective tissues, and bone disorders: myalgia
- Investigations: weight increased, abnormal liver function tests

#### **4.9 Overdose symptoms, emergency procedures, antidotes**

##### a) Symptoms

Symptoms of overdose may include drowsiness in adults and initially agitation and restlessness, followed by drowsiness in children.

##### b) Management of overdoses

There is no known specific antidote to levocetirizine.

Should overdose occur, symptomatic or supportive treatment is recommended.

Gastric lavage should be considered following short-term ingestion. Levocetirizine is not effectively removed by haemodialysis.

## 5 Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihistamine for systemic use, piperazine derivative, ATC code: R06A E09.

Levocetirizine, the (R) enantiomer of cetirizine, is a potent and selective antagonist of peripheral H1-receptors.

Binding studies revealed that levocetirizine has high affinity for human H1-receptors ( $K_i = 3.2$  nmol/l). Levocetirizine has an affinity 2-fold higher than that of cetirizine ( $K_i = 6.3$  nmol/l). Levocetirizine dissociates from H1-receptors with a half-life of  $115 \pm 38$  min. After single administration, levocetirizine shows a receptor occupancy of 90% at 4 hours and 57% at 24 hours.

Pharmacodynamic studies in healthy volunteers demonstrate that, at half the dose, levocetirizine has comparable activity to cetirizine, both in the skin and in the nose.

The pharmacodynamic activity of levocetirizine has been studied in randomised, controlled trials:

In a study comparing the effects of levocetirizine 5mg, desloratadine 5mg, and placebo on histamine-induced wheal and flare, levocetirizine treatment resulted in significantly decreased wheal and flare formation which was highest in the first 12 hours and lasted for 24 hours, ( $p < 0.001$ ) compared with placebo and desloratadine.

The onset of action of levocetirizine 5 mg in controlling pollen-induced symptoms has been observed at 1 hour post drug intake in placebo controlled trials in the model of the allergen challenge chamber.

*In vitro* studies (Boyden chambers and cell layers techniques) show that levocetirizine inhibits eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through both dermal and lung cells. A pharmacodynamic experimental study *in vivo* (skin chamber technique) showed three main inhibitory effects of levocetirizine 5 mg in the first 6 hours of pollen-induced reaction, compared with placebo in 14 adult patients: inhibition of VCAM-1 release, modulation of vascular permeability and a decrease in eosinophil recruitment.

The efficacy and safety of levocetirizine has been demonstrated in several double-blind, placebo controlled, clinical trials performed in adult patients suffering from seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, or persistent allergic rhinitis. Levocetirizine has been shown to significantly improve symptoms of allergic rhinitis, including nasal obstruction in some studies.

A 6-month clinical study in 551 adult patients (including 276 levocetirizine-treated patients) suffering from persistent allergic rhinitis (symptoms present 4 days a week for at least 4 consecutive weeks) and sensitized to house dust mites and grass pollen demonstrated that levocetirizine 5 mg was clinically and statistically significantly

more potent than placebo on the relief from the total symptom score of allergic rhinitis throughout the whole duration of the study, without any tachyphylaxis. During the whole duration of the study, levocetirizine significantly improved the quality of life of the patients.

The paediatric safety and efficacy of levocetirizine tablets has been studied in two placebo controlled clinical trials including patients aged 6 to 12 years and suffering from seasonal and perennial allergic rhinitis, respectively. In both trials, levocetirizine significantly improved symptoms and increased health-related quality of life.

In a placebo-controlled clinical trial including 166 patients suffering from chronic idiopathic urticaria, 85 patients were treated with placebo and 81 patients with levocetirizine 5mg once daily over six weeks. Treatment with levocetirizine resulted in significant decrease in pruritus severity over the first week and over the total treatment period as compared to placebo. Levocetirizine also resulted in a larger improvement of health-related quality of life as assessed by the Dermatology Life Quality Index as compared to placebo.

Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship:

The action on histamine-induced skin reactions is out of phase with the plasma concentrations.

ECGs did not show relevant effects of levocetirizine on QT interval.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of levocetirizine are linear with dose- and time-independent with low inter-subject variability. The pharmacokinetic profile is the same when given as the single enantiomer or when given as cetirizine. No chiral inversion occurs during the process of absorption and elimination.

Absorption:

Levocetirizine is rapidly and extensively absorbed following oral administration. Peak plasma concentrations are achieved 0.9 h after dosing. Steady state is achieved after two days. Peak concentrations are typically 270 ng/ml and 308 ng/ml following a single and a repeated 5 mg o.d. dose, respectively. The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food, but the peak concentration is reduced and delayed.

Distribution:

No tissue distribution data are available in humans, neither concerning the passage of levocetirizine through the blood-brain-barrier. In rats and dogs, the highest tissue levels are found in liver and kidneys, the lowest in the CNS compartment. Levocetirizine is 90% bound to plasma proteins. The distribution of levocetirizine is restrictive, as the volume of distribution is 0.4 l/kg.

Biotransformation:

The extent of metabolism of levocetirizine in humans is less than 14% of the dose and therefore differences resulting from genetic polymorphism or concomitant intake of

enzyme inhibitors are expected to be negligible. Metabolic pathways include aromatic oxidation, N- and O- dealkylation and taurine conjugation. Dealkylation pathways are primarily mediated by CYP 3A4 while aromatic oxidation involved multiple and/or unidentified CYP isoforms. Levocetirizine had no effect on the activities of CYP isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 at concentrations well above peak concentrations achieved following a 5 mg oral dose. Due to its low metabolism and absence of metabolic inhibition potential, the interaction of levocetirizine with other substances, or vice-versa, is unlikely.

#### Elimination:

The plasma half-life in adults is  $7.9 \pm 1.9$  hours. The mean apparent total body clearance is 0.63 ml/min/kg. The major route of excretion of levocetirizine and metabolites is via urine, accounting for a mean of 85.4% of the dose. Excretion via feces accounts for only 12.9% of the dose. Levocetirizine is excreted both by glomerular filtration and active tubular secretion.

#### Renal impairment:

The apparent body clearance of levocetirizine is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the dosing intervals of levocetirizine, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment. In anuric end stage renal disease subjects, the total body clearance is decreased by approximately 80% when compared to normal subjects. The amount of levocetirizine removed during a standard 4-hour hemodialysis procedure was < 10%.

### 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction, genotoxicity or carcinogenicity.

## 6 Pharmaceutical particulars

### List of Excipients

#### *Tablets:*

##### Core

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

##### Coating

Opadry® Y-1-7000 consisting of:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E 171)

Macrogol 400

#### Solution:

Sodium acetate trihydrate (for pH adjustment)

Glacial acetic acid (for pH adjustment)

Methyl parahydroxybenzoate (E218)  
Propyl parahydroxybenzoate (E216)  
Glycerol 85%  
Maltitol (E965)  
Saccharin sodium  
Tutti frutti flavor  
    Triacetin (E1518)  
    benzaldehyde  
    orange oil  
    vanilin  
    ethyl butyrate  
    orange oil concentrated  
    isoamyl acetate  
    allyl hexanoate  
    gamma-undecalactone  
    citral  
    geraniol  
    citronellol  
    alpha tocopherol (E307)  
Purified water

## **6.2 Major incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

*Tablets:*

3 years

*Solution:*

2 years.

3 months after first opening.

## **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

## **6.5 Nature and contents of container**

*Tablets:*

Aluminium – OPA/aluminium/PVCblister

Pack sizes of 1 , 2 , 4 , 5 , 7 , 10 , 2 x 10 , 10 x 10, 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 30 40 , 50 , 60, 70 , 90 , 100.

*Solution:*

Type III 200 ml amber glass bottle closed with a white polypropylene child-resistant closure in a cardboard box also containing a graduated 10 ml oral syringe (polyethylene, polystyrene) and a patient information leaflet.

## **6.6 Instructions for use, handling and disposal**

No special requirements.

## **7 Marketing authorisation holder**

UCB Pharma Ltd  
208 Bath Rd  
Slough  
SL1 3WE

## **8 Marketing authorisation number**

*Tablets:* PL 00039/0539  
*Solution:* PL 00039/0731

## **9 Date of the first authorisation or renewal**

*Tablets:* 02/2001, 02/2006  
*Solution:* 05/2006

## **10 Date of revision of the text**

08/2007

## 1. 製品名

Xyzal 5 mg フィルムコート錠および Xyzal 0.5 mg/mL 経口液剤

## 2. 定性的および定量的組成

錠剤：

フィルムコート錠一錠あたりレボセチリジン塩酸塩 5 mg を含有する。

添加物：一錠あたり乳糖一水和物 63.50 mg を含有する。

経口液剤：

経口液剤 1 mL あたりレボセチリジン塩酸塩 0.5 mg を含有する。

添加物：p-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.675 mg/mL

p-ヒドロキシ安息香酸プロピル 0.075 mg/mL

マルチトール 0.4 g/mL

全添加物の一覧表を第 6.1 項に示した。

## 3. 剤形

フィルムコート錠：

白色からオフホワイトの楕円形フィルムコート錠で、一方の面にロゴマーク Y が刻印されている。

経口液剤：

無色澄明な液体

## 4. 臨床特性

### 4.1 効能・効果

アレルギー性鼻炎（持続性アレルギー性鼻炎を含む）および慢性特発性蕁麻疹の対症療法

### 4.2 用量・用法

錠剤：

フィルムコート錠は経口投与することとし、食事の摂取に関係なく、噛み砕かずに水とともに服用する。一日量を 1 回で服用することが望ましい。

成人もしくは 12 歳以上の未成年者：

推奨一日用量は 5 mg（フィルムコート錠 1 錠）である。

高齢者：

中程度ないし重度の腎障害を有する高齢の患者では、用量の調節が推奨される（腎障害については下記参照）。

6歳から12歳の小児：

推奨一日用量は5 mg（フィルムコート錠1錠）である。

2歳から6歳の小児：

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。

経口液剤：

使用方法

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。

成人もしくは12歳以上の未成年者：

推奨一日用量は5 mg（経口液剤10 mL）である。

高齢者：

中程度ないし重度の腎障害を有する高齢の患者では、用量の調節が推奨される（腎障害については下記参照）。

6歳から12歳の小児：

推奨一日用量は5 mg（経口液剤10 mL）である。

2歳から6歳の小児：

推奨一日用量は2.5 mgで、1.25 mgずつ2回に分服する（経口液剤2.5 mLを1日2回）。

2歳未満の乳幼児：

関連するデータがないため、本薬の投与は推奨されない（第4.4項も参照）。

錠剤および経口液剤：

腎障害を有する成人患者：

投与間隔は、各患者の腎機能の程度に応じて個別に決定するものとする。次の表を参考に、指示に従い用量を調整する。この用量表を用いるためには、mL/minで表した患者のクレアチンクリアランス（CLcr）が必要である。CLcr（mL/min）は、血清クレアチニン濃度（mg/dL）から、次の計算式を用いて推定してもよい。

$$\frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン濃度 (mg/dL)}} \quad (\text{女性では} 0.85 \text{ を乗じる})$$

腎障害を有する成人患者用の用量・用法の調整：

腎機能の程度	クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量および投与間隔
正常	≥80	5 mg を 1 日 1 回
軽度	50 - 79	5 mg を 1 日 1 回
中等度	30 - 49	5 mg を 2 日に 1 回
重度	< 30	5 mg を 3 日に 1 回
末期の腎疾患患者-血液 透析を受けている患者	< 10-	禁忌

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、個別に用量を調整しなければならない。腎障害を有する小児患者の詳細なデータはない。

肝障害を有する患者：

肝障害のみを有する患者では、用量を調整する必要はない。肝障害と腎障害をともに有する患者では、用量調整が推奨される（上記「腎障害を有する患者」参照）。

使用期間：

間欠性アレルギー性鼻炎（症状のある日が週に 4 日未満もしくは症状の持続期間が 4 週間未満）では、症状とその経緯に応じて投与するものとする。すなわち、症状が消失すれば投与を中止し、再発すれば投与を再開することとする。持続性アレルギー性鼻炎（症状のある日が週に 4 日以上もしくは症状の持続期間が 4 週間以上）では、患者がアレルゲンに曝露されている期間を通じて連続的に投与することが提案される。フィルムコート錠としてレボセチリジン 5 mg を 6 ヶ月間投与した臨床経験がある。慢性蕁麻疹および慢性鼻炎では、ラセミ体を 1 年間まで投与した臨床経験がある。

### 4.3 禁忌

錠剤：

レボセチリジン、その他のピペラジン誘導体またはいずれかの製剤添加物に過敏性の患者、ガラクトース不耐性の稀な遺伝的素因を有する患者、Lapp ラクターゼ欠乏症の患者もしくはグルコース・ガラクトース吸収不良の患者は、本薬を服用してはならない。

経口液剤：

レボセチリジン、その他のピペラジン誘導体、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはその他のいずれかの製剤添加物に過敏性の患者は、本薬を服用してはならない。

Xyzal 0.5 mg/mL 経口液剤はマルチトールを含有しているため、フルクトース不耐性の稀な遺伝的素因を有する患者は、本薬を服用してはならない。

錠剤および経口液剤：

クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満の重度腎障害を有する患者は、本薬を服用してはならない。

#### 4.4 特別な警告および使用上の注意

フィルムコート錠は用量調整ができないため、6歳未満の小児に使用することは推奨できない。レボセチリジンの小児用製剤の使用が推奨される。

2歳未満の乳幼児へのレボセチリジンの投与は推奨されない。

アルコール摂取時の併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。

経口液剤：

p-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび p-ヒドロキシ安息香酸プロピルを含有しているため、アレルギー反応が起こる可能性がある（おそらく遅延型アレルギー）。

関連するデータがないため、2歳未満の乳幼児への本薬の投与は推奨されない。

#### 4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

相互作用を検討する試験（CYP3A4 誘導薬を用いる試験を含む）は、レボセチリジンでは実施されていないが、ラセミ体であるセチリジンを用いた試験では、プソイドエフェドリン、シメチジン、ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、グリピジドおよびジアゼパムと併用した時に臨床的に意味のある有害な相互作用は認められていない。テオフィリン（1日1回 400 mg）と併用する反復投与試験では、セチリジンのクリアランスがわずかに減少した（16%）が、テオフィリンの薬物動態にはセチリジン併用の影響は見られなかった。

レボセチリジンを食後投与すると、吸収速度は減少したが、吸収率は低下しなかった。

感受性の高い患者においては、セチリジンもしくはレボセチリジンをアルコールや中枢神経抑制剤と併用すると中枢神経系に影響が見られる可能性がある。ただし、ラセミ体であるセチリジンでは、アルコールの効果増強はないとされていた。

#### 4.6 妊婦および授乳婦

レボセチリジンでは、妊婦への投与のデータはない。動物実験では、妊娠・胚発生・胎児発育・分娩・出生後発育に対して直接的もしくは間接的な有害作用はないことが示されている。しかしながら、妊婦および授乳婦への投与に際しては注意が必要である。

#### 4.7 車の運転および機械操作能力に対する影響

比較臨床試験において、推奨用量で服用したレボセチリジンが、注意力、反応性及び運転能力に悪影響を及ぼすとするデータは得られていない。

しかしながら、レボセチリジン服用中に一部の患者は眠気、疲労および無力症を経験する

ことがある。したがって、車の運転、危険を伴う作業もしくは機械の操作を行う患者は本薬の影響を考慮に入れるべきである。

#### 4.8 好ましくない作用

12歳から71歳の男性および女性患者における治療試験において、1件以上の副作用を経験した患者は、プラセボ群の11.3%に対してレボセチリジン5 mg群では15.1%であった。これら副作用の91.6%は軽度ないし中等度であった。

治療試験において、有害事象のために脱落した患者は、レボセチリジン5 mg群では1.0%（9/935）、プラセボ群では1.8%（14/771）であった。

レボセチリジンの全治療試験において、推奨一日用量5 mgを投与された患者は935人で、これらの試験の統合解析では、レボセチリジン5 mg群およびプラセボ群で1%以上の発現率で認められた副作用（ありふれた副作用：発現率1%以上、10%以下）は以下のとおりであった。

基本語(WHOART)	プラセボ(n =771)	レボセチリジン 5 mg(n = 935)
頭痛	25 (3.2 %)	24 (2.6 %)
傾眠	11 (1.4 %)	49 (5.2 %)
口渇	12 (1.6%)	24 (2.6%)
疲労	9 (1.2 %)	23 (2.5 %)

さらに、特殊な副作用（特殊な副作用：発現率0.1%以上、1%以下）として、無力症および腹痛が見られた。

眠気、疲労および無力症などの鎮静性の副作用の頻度は、プラセボ群（3.1%）と比較してレボセチリジン5 mg群（8.1%）で高かった。

臨床試験で見られた上記の副作用に加えて、以下の極めて稀な副作用が市販後に報告されている。

- 免疫系障害：アナフィラキシーを含む過敏症
- 精神障害：攻撃性、激越
- 神経系障害：痙攣
- 眼障害：視覚障害
- 心臓障害：動悸
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難
- 胃腸障害：悪心
- 肝胆道系障害：肝炎
- 皮膚および皮下組織障害：血管神経性浮腫、固定薬疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹
- 筋骨格系、結合組織および骨障害：筋痛
- 臨床検査：体重増加、肝機能検査値異常

## 4.9 過量投与症状、応急処置、解毒剤

### a) 症状

過量投与に伴う症状としては、成人では眠気、小児では初期に不穏および興奮、続いて眠気が発現することがある。

### b) 過量投与の処置

レボセチリジンに対する解毒剤は知られていない。

過量投与があった場合は、対症療法または支持療法が推奨される。急性の過量摂取の場合には、胃洗浄を考慮するべきである。レボセチリジンは、血液透析で効率的に除去することは不可能である。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬理学的特性

薬効薬理的分類：全身投与の抗ヒスタミン剤、ピペラジン誘導体、ATC コード: R06A E09  
セチリジンの R エナンチオマーであるレボセチリジンは、末梢ヒスタミン H1-受容体の強力かつ選択的拮抗薬である。

受容体結合検討試験では、レボセチリジンはヒト末梢ヒスタミン H1-受容体に高い親和性を示した ( $K_i = 3.2 \text{ nmol/L}$ )。レボセチリジンの親和性は、セチリジンのそれ ( $K_i = 6.3 \text{ nmol/L}$ ) と比較して 2 倍高かった。レボセチリジンのヒト末梢ヒスタミン H1-受容体からの解離半減期は  $115 \pm 38$  分であり、レボセチリジンの単回投与後の受容体受容体占有率は 4 時間後に 90%、24 時間後に 57%であった。

健康な志願者における薬理学試験では、レボセチリジンは、皮膚および鼻においてセチリジンの半分の投与量で同等の活性を示した。

レボセチリジンの薬力学的活性は、無作為化対照試験で検討されている。ヒスタミンにより惹起した膨疹および発赤に対する効果を、レボセチリジン 5 mg、デスロラタジン 5 mg およびプラセボの間で比較した試験では、レボセチリジンはデスロラタジンおよびプラセボと比較して有意 ( $p < 0.001$ ) に膨疹および発赤を減少させ、その効果は投与後 12 時間で最も強く 24 時間持続した。

アレルギー吸入チャンバーにおいて花粉で惹起した症状の抑制効果を調べたプラセボ対照試験では、レボセチリジン 5 mg の効果発現は服用後 1 時間で見られた。

*In vitro* 試験（ボイデンチャンバーおよび細胞層を用いる手法）では、レボセチリジンは、エオタキシンで惹起した皮膚および肺の細胞からの好酸球の経内皮移動を阻害した。成人患者 14 名でレボセチリジン 5 mg とプラセボと比較した *in vivo* の薬力学的モデル実験（皮膚チャンバーを用いる手法）では、レボセチリジンは、抗原惹起後 6 時間の反応において、プラセボと比較して以下の 3 つの主要な効果を示した：VCAM-1 遊離の阻害、血管透過性の抑制および好酸球集積の抑制。

レボセチリジンの有効性および安全性は、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性

鼻炎または持続性アレルギー性鼻炎の成人患者で実施したいくつかの二重盲検プラセボ対照臨床試験で確認されている。レボセチリジンは、鼻閉塞を含むアレルギー性鼻炎の症状を有意に改善することが示されている。

イエダニまたは花粉を抗原とする持続性アレルギー性鼻炎（4日以上症状が見られる週が4週間以上連続する）の成人患者 551 名（レボセチリジン投与患者 276 名を含む）で実施された 6 ヶ月の臨床試験で、レボセチリジン 5 mg は、試験期間全体にわたって、タキフィラキシーを示すことなく、臨床的および統計学的に有意にプラセボよりアレルギー性鼻炎の症状スコアを強く改善することが示された。試験期間全体にわたって、レボセチリジンは、患者の健康に関わる QOL を有意に改善した。

レボセチリジン錠剤の小児科領域における安全性および有効性は、6 歳から 12 歳の季節性および通年性アレルギー性鼻炎の小児患者において実施した二つのプラセボ対照臨床試験で検討された。両試験において、レボセチリジンは有意に症状を改善し健康関連の QOL を向上させた。

慢性特発性蕁麻疹の患者 166 名で行われたプラセボ対照臨床試験において、6 週間にわたりレボセチリジン 5 mg を 81 名に、プラセボを 85 名に 1 日 1 回投与した。レボセチリジンの投与により、そう痒症の重症度が最初の 1 週間および全投与期間においてプラセボと比較して有意に改善された。また、レボセチリジンは、皮膚関連の QOL の指標で評価した健康関連の QOL を大きく向上させた。

薬物動態と薬力学の関係：

ヒスタミン惹起皮膚反応に対する作用は、血漿レボセチリジン濃度との相関を示さなかった。

心電図では、レボセチリジンは QT 間隔に対して臨床的に有意な影響を示さなかった。

## 5.2 薬物動態学的性質

レボセチリジンの薬物動態は、投与量および時間と直線的な関係があり、被験者間のばらつきは小さい。薬物動態学的プロファイルは、単一のエナンチオマーであるレボセチリジンを投与した時とラセミ体であるセチリジンを投与した時とでは変わらない。吸収および排泄の過程でキラル反転は起こらない。

吸収：

経口投与後、レボセチリジンの吸収は急速かつ広範囲に起こる。血漿濃度のピークは投与の 0.9 時間後に見られる。定常状態には投与開始 2 日後に到達する。5 mg 単回投与後の血漿中濃度は、通常 270 ng/mL 程度であり、1 日 1 回反復投与後のそれは通常 308 ng/mL 程度である。吸収の程度は、投与量依存的であり、食事による影響はない。しかし、血漿濃度のピークは、食後投与では低くなり出現が遅れる。

分布：

ヒトではレボセチリジンの組織分布のデータはなく、血液－脳関門の通過に関してもデー

タはない。ラットおよびイヌでは、組織濃度は肝臓および腎臓で最も高く、中枢神経組織で最も低い。

血中のレボセチリジンは、90%が血漿タンパクに結合して存在している。レボセチリジンの分布容積は0.4 L/kgで、その分布は限られている。

生体内変換：

ヒト体内で代謝されるレボセチリジンは、投与量の14%未満で、遺伝子多型や薬物代謝酵素阻害剤の併用による代謝の差異は無視できると考えられる。代謝経路には、芳香環の酸化、N- および O-デアシル化およびタウリン抱合が含まれる。デアシル化経路はおもにCYP 3A4を介するものであり、一方、芳香環の酸化には、複数のおよび・または未同定のCYP イソフォームが関わっている。レボセチリジンは、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 および 3A4 などのCYPアイソフォームの活性に対して、5 mgの経口投与で得られるピーク濃度より十分に高い濃度で影響を示さなかった。

レボセチリジンは、代謝される割合が低いことおよび代謝阻害能が低いことから、相互作用により他の薬物に影響されたりあるいは他の薬物に影響したりする可能性は低い。

排泄：

成人における血漿レボセチリジン濃度の半減期は7.9 ± 1.9時間であり、見かけの全身クリアランスは0.63 mL/min/kgである。レボセチリジンおよびその代謝物の主たる代謝経路は尿であり、投与量の85.4%が尿に排泄される。糞中に排泄される割合は、投与量の12.9%に過ぎない。レボセチリジンは、糸球体濾過および能動的尿細管分泌の双方により排泄される。

腎障害患者への投与：

レボセチリジンの見かけの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランスと相関している。したがって、レボセチリジンの投与間隔は、中等度もしくは重度の腎障害を有する患者のクレアチニンクリアランスに基づいて調整することが推奨される。無尿の末期腎疾患の患者では、見かけの全身クリアランスは、腎機能正常者と比較して、およそ80%減少している。通常の4時間の血液透析で除去されるレボセチリジンの量は10%未満である。

### 5.3 前臨床安全性データ

通常的安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験および癌原性試験において、ヒトに対する特殊な危険性を示すデータは得られていない。

## 6. 薬剤特性

### 6.1 添加物一覧

錠剤：

核

微結晶性セルロース

乳糖一水和物

コロイド状無水シリカ

ステアリン酸マグネシウム

コーティング層

以下の成分からなる Opadry® Y-1-7000 :

ヒプロメロース (E464)

酸化チタン (E 171)

マクロゴール 400

経口液剤 :

酢酸ナトリウム三水和物 (pH 調整用)

氷酢酸 (pH 調整用)

p-ヒドロキシ安息香酸メチル (E218)

p-ヒドロキシ安息香酸プロピル (E216)

グリセロール 85%

マルチトール (E965)

サッカリンナトリウム

トゥッティフルッティ香料

トリアセチン (E1518)

ベンズアルデヒド

オレンジオイル

バニリン

酪酸エチル

濃縮オレンジオイル

酢酸イソアミル

ヘキサン酸アリル

ガンマウンデカラクトン

シトラール

ゲラニオール

シトロネロール

アルファトコフェロール (E307)

精製水

## 6.2 主な配合禁忌

該当せず

### 6.3 保存期間

錠剤：3年

経口液剤：2年

開封後3ヵ月

### 6.4 保存上の特別な注意

特になし

### 6.5 容器の性状および詳細

錠剤：

アルミニウム-OPA/アルミニウム/PVC ブリスター

包装単位：1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100

経口液剤：

III型 200 mL 褐色瓶に白いポリプロピレン製の子供には開けることのできない栓を施し、10 mL の目盛り付き経口投薬用シリンジ（ポリエチレン、ポリスチレン）および患者用説明書とともに段ボール箱に収納。

### 6.6 廃棄その他の取り扱い上の特別な注意

特になし

## 7. 販売承認取得者

UCB Pharma Ltd

208 Bath Rd

Slough

SL1 3WE

## 8. 販売承認番号

錠剤： PL 00039/0539

経口液剤： PL 00039/0731

## 9. 初回承認日/承認更新日

錠剤：2001年2月、2006年2月

経口液剤：2006年5月

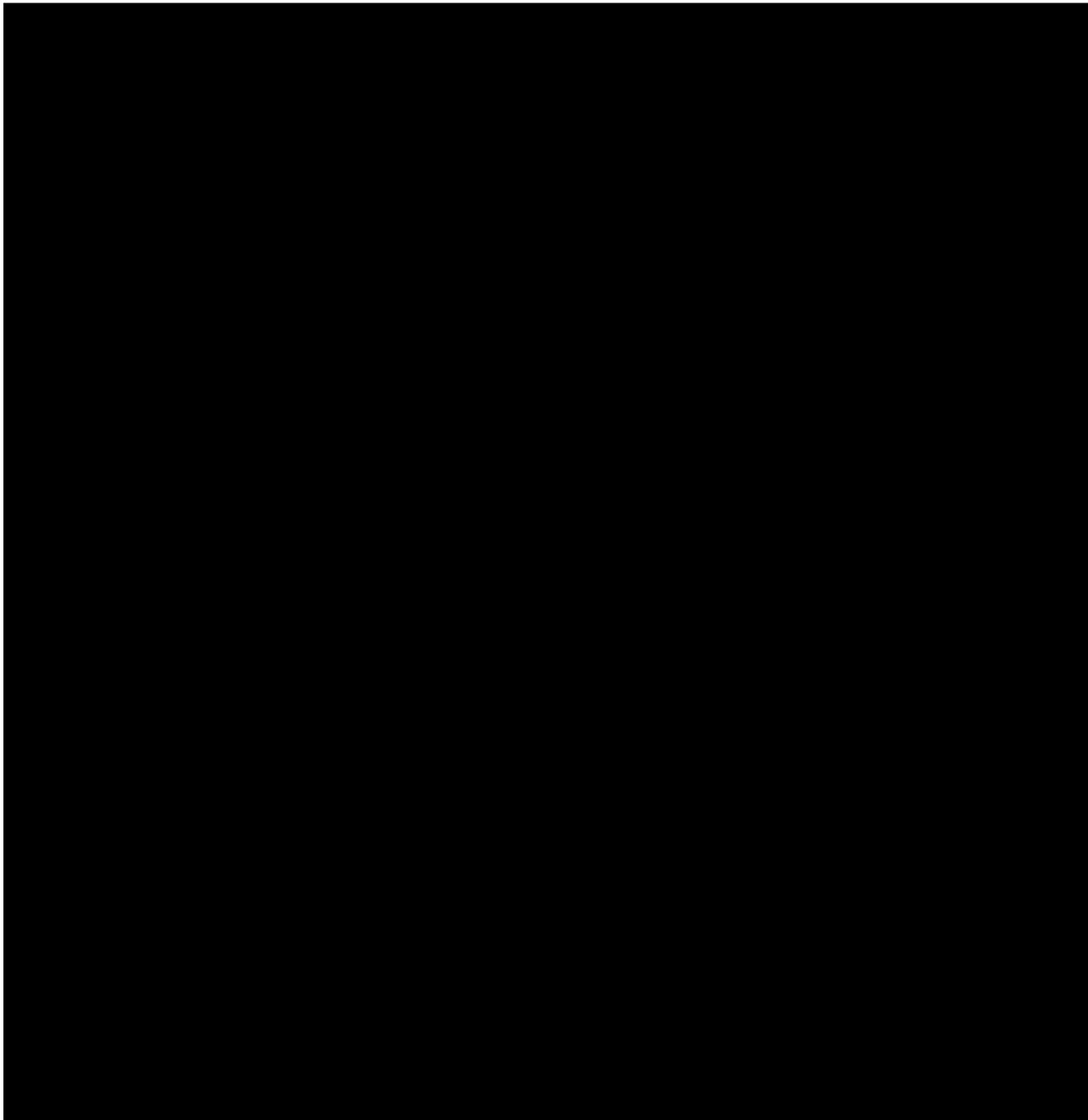
## 10. 本文書の改訂日

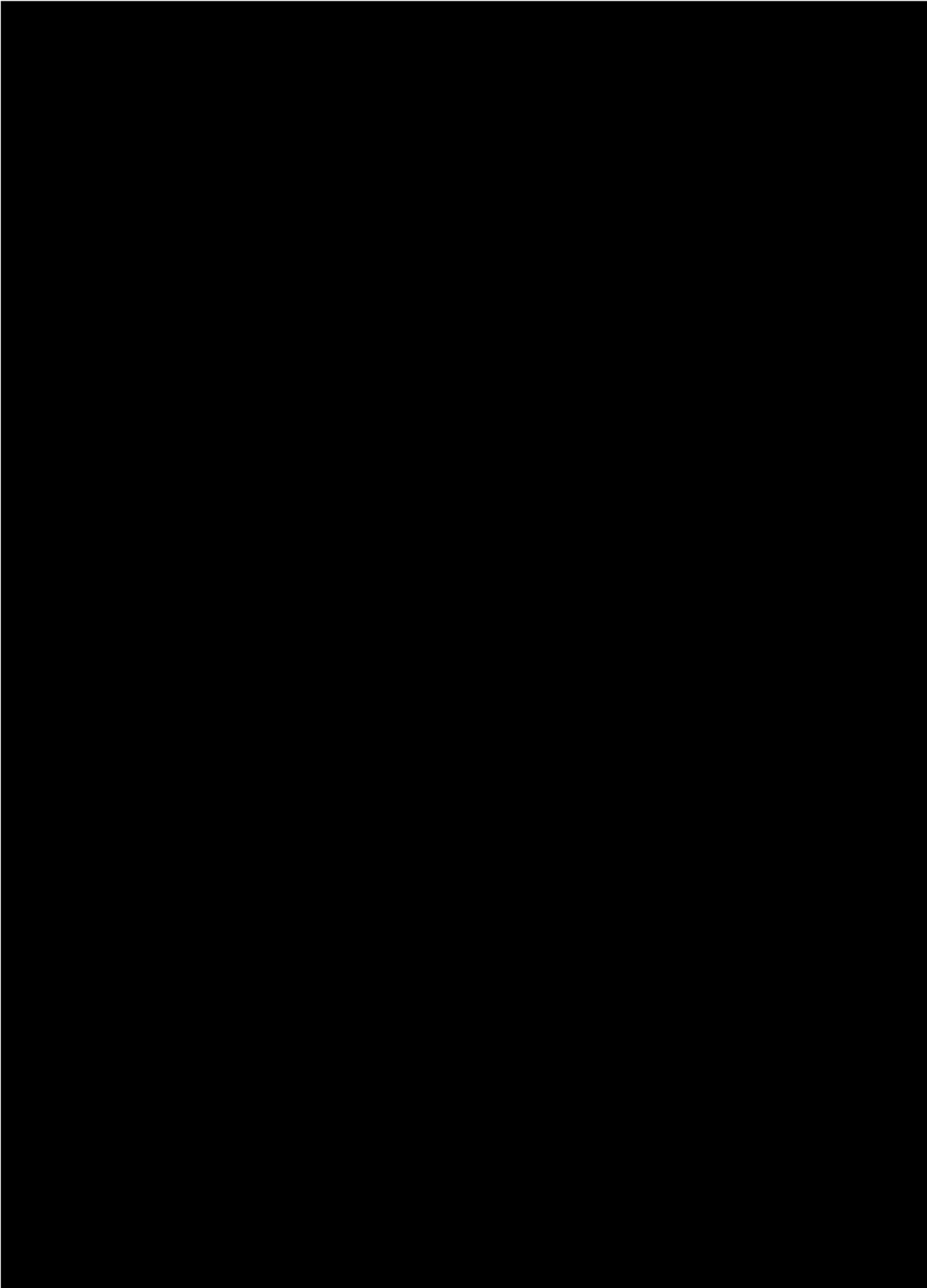
2007年8月

Approval date: [REDACTED]

Effective date: [REDACTED]

**COMPANY CORE DATA SHEET**  
**Levocetirizine dihydrochloride**





## 1.7. 同種同効品一覧表

ザイザル錠 5mg（以下、本剤）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを表 1.7-1 に示す。

また、以下の同種同効品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを表 1.7-2～1.7-12 に示す。

表 1.7-2：セチリジン塩酸塩（ジルテック 錠 5、10、ドライシロップ 1.25%）

表 1.7-3：ロラタジン（クラリチン 錠 10mg、レディタブ錠 10mg）

表 1.7-4：オロパタジン塩酸塩（アレロック錠 2.5、5）

表 1.7-5：フェキソフェナジン塩酸塩（アレグラ 錠 30mg、60mg）

表 1.7-6：ベポタスチンベシル酸塩（タリオン錠 5mg、10mg、OD 錠 5mg、10mg）

表 1.7-7：エバスチン（エバステル 錠 5mg、10mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg）

表 1.7-8：エピナスチン塩酸塩（アレジオン錠 10、20、ドライシロップ 1%）

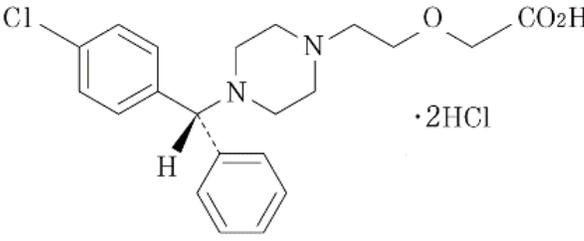
表 1.7-9：オキサトミド（セルテクト錠 30、ドライシロップ 2%）

表 1.7-10：アゼラスチン塩酸塩（アゼプチン錠 0.5mg、1mg、顆粒 0.2%）

表 1.7-11：ケトチフェンフマル酸塩（ザジテンカプセル 1mg、シロップ 0.02%、ドライシロップ 0.1%）

表 1.7-12：メキタジン（ニポラジン錠 3mg、小児用シロップ 0.03%、小児用細粒 0.6%）

表 1.7-1 本剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)														
販売名	ザイザル錠 5mg														
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社														
規制区分	—														
化学名	2-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride														
化学構造式															
剤型・含量	ザイザル錠 5mg、1錠中レボセチリジン塩酸塩 5mg 含有														
効能・効果	<p>〔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</p> <p>〔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</p>														
用法・用量	<p>〔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。</p> <p>〔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。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>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、クレアチンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。なお、クレアチンクリアランスが 10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。</p> <p>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）</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">クレアチンクリアランス (mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥80</th> <th>50~79</th> <th>30~49</th> <th>10~29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推奨用量</td> <td>5mg を1日に1回</td> <td>2.5mg を1日に1回</td> <td>2.5mg を2日に1回</td> <td>2.5mg を週に2回(3~4日に1回)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> </div>		クレアチンクリアランス (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)
	クレアチンクリアランス (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)											
警告	—														

(続く)

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)																
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に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満) のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]																
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)] (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。] (3)高齢者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)] (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。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。 (2)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テオフィリン</td> <td>セチリジン<sup>注1)</sup> 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<sup>注1)</sup> 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td> <td>機序は明らかではないが、セチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。</td> </tr> <tr> <td>リトナビル</td> <td>セチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン<sup>注1)</sup> 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。</td> <td>リトナビルによりセチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 アルコール</td> <td>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。</td> <td>中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>ピルシカイニド 塩酸塩水和物</td> <td>セチリジン<sup>注1)</sup> 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。</td> <td>機序は明らかではない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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。	ピルシカイニド 塩酸塩水和物	セチリジン <sup>注1)</sup> 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。
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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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。															
ピルシカイニド 塩酸塩水和物	セチリジン <sup>注1)</sup> 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。															

(続く)

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの<i>R</i>-エナンチオマーである。本邦において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。</p> <p>&lt;レボセチリジン塩酸塩の海外における試験&gt;</p> <p>〔成人〕</p> <p>アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 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。(承認時)</p> <p>&lt;セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査&gt;</p> <p>〔成人〕</p> <p>セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査 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。</p> <p>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。(セチリジン塩酸塩の再審査終了時)</p> <p>〔小児〕</p> <p>(参考) 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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>ショック、アナフィラキシー様症状</b> (頻度不明<sup>注2)</sup> : ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>痙攣</b> (頻度不明<sup>注2)</sup> : 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。</p> <p>3) <b>肝機能障害</b> (0.6%)、<b>黄疸</b> (頻度不明<sup>注2)</sup> : AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>4) <b>血小板減少</b> (頻度不明<sup>注2)</sup> : 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。</p> <p>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。</p>

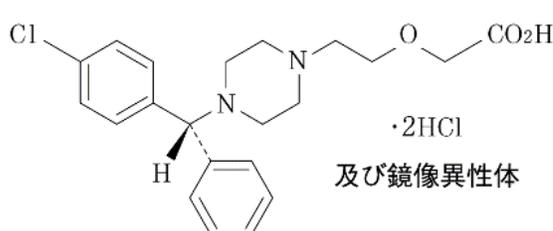
(続く)

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)			
使用上の注意	(2)その他の副作用 セチリジン塩酸塩で認められている副作用を以下に示す。次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠 <sup>注3)</sup> 、疲労 <sup>注3)</sup> 、無力症 <sup>注3)</sup> 、睡眠障害 <sup>注3)</sup> 、錯感覚 <sup>注3)</sup> 、幻覚 <sup>注3)</sup>
	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
	循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
	血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
	過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹 <sup>注3)</sup>
	眼		結膜充血、霧視	視覚障害 <sup>注3)</sup>
	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、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加 <sup>注3)</sup> 、筋肉痛 <sup>注3)</sup> 、呼吸困難 <sup>注3)</sup>	
注3)海外のレボセチリジン塩酸塩で認められている副作用を記載した。				

(続く)

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)
	<p><b>5. 高齢者への投与</b>  本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕  (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン<sup>注1</sup>）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。</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>  低出生体重児、新生児、乳児又は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）。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>  本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p> <p><b>9. 過量投与</b>  徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。  処置：必要に応じ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。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時</b>: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。〕</p>
添付文書案作成の年月	2010年7月
備考	—

表 1.7-2 同種同効品（セチリジン塩酸塩）の用法・用量、効能・効果、使用上の注意など

一般的名称	セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)
販売名	ジルテック錠5/ジルテック錠10/ジルテックドライシロップ1.25%
会社名	ユーシービージャパン株式会社
承認年月日	1998年6月30日
再審査年月	ジルテック錠5/ジルテック錠10：2008年10月3日 ジルテックドライシロップ1.25%：－
再評価年月	－
規制区分	処方せん医薬品
化学名	2-(2-{4-[(RS)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	ジルテック錠5、1錠中日局セチリジン塩酸塩5mg含有 ジルテック錠10、1錠中日局セチリジン塩酸塩10mg含有 ジルテックドライシロップ1.25%、1g中日局セチリジン塩酸塩12.5mg含有
効能・効果	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
用法・用量	〔錠剤〕 〔10mg錠〕 通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 〔5mg錠〕 〔成人〕 通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 〔小児〕 通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

(続く)

一般的名称	セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)							
用法・用量	<p>〔ドライシロップ剤〕 〔成人〕 通常、成人には1回 0.8g (セチリジン塩酸塩として10mg) を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日 1.6g (セチリジン塩酸塩として20mg) とする。</p> <p>〔小児〕 通常、2歳以上7歳未満の小児には1回 0.2g (セチリジン塩酸塩として2.5mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回 0.4g (セチリジン塩酸塩として5mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。</p>							
警告	—							
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者							
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(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。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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に十分注意すること。</p> <p>(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピルシカイニド塩酸塩水和物</td> <td>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。</td> <td>機序は明らかではない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>〔成人〕 ジルテック錠の承認時までの成人を対象とした調査 1,396 例中 189 例 (13.5%) に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1,396 例中 140 例 (10.0%) にみられ、主なものは眠気 84 例 (6.0%)、倦怠感 12 例 (0.9%)、口渴 9 例 (0.6%)、嘔気 7 例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST (GOT) 上昇 1.4% (17/1,182 例)、ALT (GPT) 上昇 1.5% (18/1,181 例)、好酸球増多 0.8% (9/1,114 例)、総ビリルビン上昇 0.5% (6/1,133 例) であった。</p>		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	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。
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	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。						

(続く)

一般的名称	セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)		
使用上の注意	<p>ジルテック錠の成人を対象とした市販後の使用成績調査 5,759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%），倦怠感 9 件（0.2%），口渇 9 件（0.2%），浮動性めまい 8 件（0.1%），頭痛 6 件（0.1%）等であった。ジルテック錠再審査終了時）</p> <p>〔小児〕</p> <p>ジルテック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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注)</sup>）        ショック，アナフィラキシー様症状（呼吸困難，血圧低下，蕁麻疹，発赤等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 痙攣（0.1%未満）        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。</p> <p>3) 肝機能障害，黄疸（頻度不明<sup>注)</sup>）        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。</p> <p>4) 血小板減少（頻度不明<sup>注)</sup>）        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。</p> <p>(2) 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。</p>		
	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
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	不眠，振戦，抑うつ
消化器	口渇，嘔気，食欲不振	胃不快感，下痢，消化不良，腹痛，腹部不快感，胃痛，口唇炎，便秘，口唇乾燥感，嘔吐，味覚異常，口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸，血圧上昇，不整脈（房室ブロック，期外収縮，頻脈，発作性上室性頻拍，心房細動）	
血液	好酸球増多	好中球減少，リンパ球増多，白血球減少，単球増多，血小板増加，血小板減少	
過敏症		発疹，蕁麻疹，浮腫，かぶれ，癢痒感，血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血，霧視	
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	

(続く)

一般的名称	セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)			
使用上の注意		0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	腎臓・泌尿器		尿蛋白, BUN 上昇, 尿糖, ウロビリノーゲンの異常, 頻尿, 血尿	排尿困難
	その他		耳鳴, 月経異常, 胸痛, ほてり, 息苦しさ	関節痛, 手足のこわばり, 嗅覚異常, 鼻出血, 脱毛, 咳嗽
注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。				
<p><b>5. 高齢者への投与</b>  本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）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 5mg）から投与を開始するなど慎重に投与し、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。</p>				
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕  (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。〔動物実験（ラット、イヌ）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>				
<p><b>7. 小児等への投与</b>  低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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が少ない）。</p>				
<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>  本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する 3～5 日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p>				
<p><b>9. 適用上の注意</b>  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。）</p>				
添付文書作成の年月	2009 年 10 月改訂（第 20 版）			
備考	対照薬			

表 1.7-3 同種同効品（ロラタジン）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	ロラタジン (Loratadine)
販売名	クラリチン®錠 10mg / クラリチン®レディタブ®錠 10mg
会社名	シェリング・プラウ株式会社
承認年月	2002年7月5日
再審査年月	—
再評価年月	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate
化学構造式	
剤型・含量	クラリチン錠 10mg、1錠中ロラタジン 10mg 含有 クラリチンレディタブ錠 10mg、1錠中ロラタジン 10mg 含有
効能・効果	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・用量	<p>成人：通常、ロラタジンとして1回 10mg を1日1回、食後に経口投与する。          なお、年齢・症状により適宜増減する。          小児：通常、7歳以上の小児にはロラタジンとして1回 10mg を1日1回、食後に経口投与する。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>レディタブ錠 10mg は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。</p> </div>
警告	—
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)肝障害のある患者 [ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)]</p> <p>(2)腎障害のある患者 [ロラタジン及び活性代謝物 descarboethoxyloratadine(DCL)の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(【薬物動態】の項参照)]</p> <p>(3)高齢者 [「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)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。</p>

(続く)

一般的名称	ロラタジン (Loratadine)				
使用上の注意	<b>3. 相互作用</b> ロラタジンから活性代謝物(DCL)への代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている。 <b>併用注意(併用に注意すること)</b>				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		
	エリスロマイシン, シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物(DCL)の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 [【薬物動態】の項参照]	薬物代謝酵素(CYP3A4, CYP2D6)阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物(DCL)への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物(DCL)の血漿中濃度が上昇する機序は不明]		
	<b>4. 副作用</b> 〈成人〉 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中、173 例(10.47%)に認められた。主なものは、眠気 105 件(6.35%)、倦怠感 23 件(1.39%)、腹痛 15 件(0.91%)、口渇 15 件(0.91%)、嘔気・嘔吐 9 件(0.54%)であった。 また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中、72 例(4.86%)に認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇 13 件(0.88%)、AST(GOT)上昇 10 件(0.67%)であった。 〈小児〉 用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中、10 例(5.1%)に認められた。主なものは、眠気 7 件(3.6%)、腹痛 2 件(1.0%)であった。 また、臨床検査値の異常変動は 197 例中、6 例(3.0%)に認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇 2 件(1.0%)、AST(GOT)上昇 2 件(1.0%)であった。				
	<b>(1) 重大な副作用</b> 1) <b>ショック(頻度不明)</b> <sup>注2)</sup> : ショックを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) <b>てんかん(頻度不明)</b> <sup>注2)</sup> : てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) <b>肝機能障害、黄疸(頻度不明)</b> : AST(GOT), ALT(GPT), $\gamma$ -GTP, Al-P, LDH, ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、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) 外国での市販後等の報告であり頻度不明				
	<b>(2) その他の副作用</b> 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛		
	呼吸器		咽頭痛、鼻の乾燥感		
	消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐、下痢、便秘	口唇乾燥	胃炎
	過敏症		発疹等		
	皮膚				脱毛
	肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, ビリルビン値上昇, Al-P 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇		
	腎臓		蛋白尿, BUN 上昇		

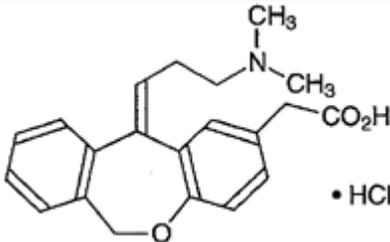
(続く)

一般的名称	ロラタジン (Loratadine)				
使用上の注意		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	循環器		動悸		頻脈
	血液		好酸球増多, 白血球減少, 好中球減少, 単球増多, リンパ球減少, 白血球増多, リンパ球増多, ヘマトクリット値減少, ヘモグロビン減少, 好塩基球増多, 血小板減少		
	その他		尿糖, 眼球乾燥, 耳鳴, ほてり		浮腫(顔面・四肢), 味覚障害
(副作用発現頻度は成人及び小児の臨床試験成績に基づく。)					
<p><b>5. 高齢者への投与</b>          一般に高齢者では生理機能(肝, 腎等)が低下しており, 高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 慎重に投与すること。[【薬物動態】の項参照]</p>					
<p><b>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</b>          (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 投与を避けることが望ましい。          [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また, 動物試験(ラット, ウサギ)で催奇形性は認められないが, ラットで胎児への移行が報告されている。]          (2)授乳中の婦人には, 投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は, 授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。(【薬物動態】の項参照)]</p>					
<p><b>7. 小児等への投与</b>          低出生体重児, 新生児, 乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>					
<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>          本剤は, 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。</p>					
<p><b>9. 過量投与</b>  <b>徴候, 症状:</b> 海外において, 過量投与(40mg から 180mg)により眠気, 頻脈, 頭痛が報告されている。  <b>処置:</b> 一般的な薬物除去法(胃洗浄, 活性炭投与等)により, 本剤を除去する。また, 必要に応じて対症療法を行う。なお, 本剤は血液透析によって除去できない。</p>					
<p><b>10. 適用上の注意</b>          (1)錠 10mg  <b>薬剤交付時:</b> 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。]</p>					

(続く)

一般的名称	ロラタジン (Loratadine)
使用上の注意	<p>(2)レディタブ錠 10mg</p> <p>1) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。</p> <p>a. ブリスターシートから取り出して服用すること。[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。]</p> <p>b. 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。</p> <p>c. ブリスターシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏紙を剥がさずに押し出さないこと。</p> <p>2) 服用時：舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。</p>
添付文書作成の年月	2009年8月改訂（第9版）
備考	対照薬

表 1.7-4 同種同効品（オロパタジン塩酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	オロパタジン塩酸塩 (Olopatadine Hydrochloride)
販売名	アレロック錠 2.5 / アレロック錠 5
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	2000年12月22日
再審査年月日	2009年12月21日
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	(Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz [b, e] oxepin-2-acetic acid monohydrochloride
化学構造式	
剤型・含量	アレロック錠 2.5mg、1錠中オロパタジン塩酸塩 2.5mg 含有 アレロック錠 5mg、1錠中オロパタジン塩酸塩 5mg 含有
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）
用法・用量	通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	—
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) 腎機能低下患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照]</p> <p>2) 高齢者 [「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>3) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 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。</p>

(続く)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩 (Olopatadine Hydrochloride)			
使用上の注意	<b>3. 副作用</b> 承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において 9,620 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,056 例（発現率 11.0%）で、1,402 件であった。主な副作用は眠気 674 件(7.0%)、ALT(GPT)上昇 68 件(0.7%)、倦怠感 53 件(0.6%)、AST(GOT)上昇 46 件(0.5%)、口渴 36 件(0.4%)等であった。（再審査終了時）			
	<b>1) 重大な副作用</b> <b>肝機能障害、黄疸（頻度不明）</b> ：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、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。			
<b>2) その他の副作用</b> 下記のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑等の発疹、浮腫(顔面・四肢等)	瘙痒、呼吸困難	
精神神経系	眠気	倦怠感、口渴、めまい、頭痛・頭重感	しびれ感、集中力低下	不随意運動(顔面・四肢等)
消化器		腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐
肝臓		肝機能異常 〔AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇〕		
血液		白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少		
腎臓・泌尿器		尿潜血	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、排尿困難、頻尿	
循環器			動悸、血圧上昇	
その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛
注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。				
<b>4. 高齢者への投与</b> 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				

(続く)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩 (Olopatadine Hydrochloride)
使用上の注意	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。</p> <p><b>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>本剤の投与は、アレルギー皮膚反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮膚反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>1) 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、更には穿孔をお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。〕</p> <p>2) 薬剤分割時 分割したときは遮光下に保存すること。</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。</p>
添付文書作成の年月	2010年1月改訂(第13版)
備考	—

表 1.7-5 同種同効品（フェキソフェナジン塩酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)										
販売名	アレグラ錠 30mg/アレグラ錠 60mg										
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社										
承認年月日	2000年9月22日										
再審査年月	-										
再評価年月	-										
規制区分	処方せん医薬品										
化学名	(±)-2-{4-[1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl) piperidino]butyl]phenyl} - 2-methylpropanoic acid monohydrochloride										
化学構造式											
剤型・含量	アレグラ錠 30mg、1錠中フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 含有 アレグラ錠 60mg、1錠中フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有										
効能・効果	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、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒										
用法・用量	通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 60mg を1日2回経口投与する。 通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 30mg を1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 60mg を1日2回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。										
警告	-										
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者										
使用上の注意	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(2)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。</p> <p>2. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td> <td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照</td> <td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td> </tr> <tr> <td>エリスロマイシン</td> <td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照</td> <td>P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。									
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。									

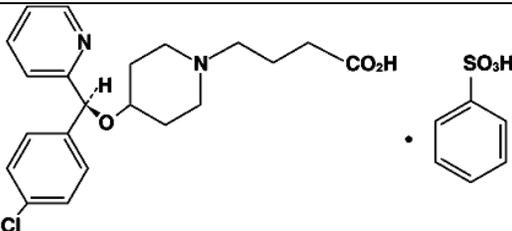
(続く)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)																														
使用上の注意	<p><b>3. 副作用</b></p> <p>成人では、国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）小児では、国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT (GPT) 上昇 3 例（1.9%）、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) ショック…ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、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。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="459 793 1385 1119"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明<sup>注3)</sup></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏</td> <td>悪夢、睡眠障害</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td>血管浮腫</td> <td>発疹、そう痒</td> <td>蕁麻疹、潮紅</td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>胸痛</td> <td>呼吸困難</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。  注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。  注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。</p> <p><b>4. 高齢者への投与</b></p> <p>高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(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。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕</p> <p><b>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する 3～5 日前から本剤の投与を中止すること。</p>				頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害	消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良		血液		白血球減少		過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅	肝臓 <sup>注2)</sup>		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		その他		胸痛	呼吸困難
	頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満	0.1%未満																												
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害																												
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良																													
血液		白血球減少																													
過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅																												
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇																													
その他		胸痛	呼吸困難																												

(続く)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)
使用上の注意	<p><b>8. 過量投与</b>  過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。  過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b>  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に指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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。]</p>
添付文書作成の年月	2009年8月改訂（第8版）
備考	対照薬

表 1.7-6 同種同効品（ベポタスチンベシル酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	ベポタスチンベシル酸塩 (Azelastine Hydrochloride)
販売名	タリオン <sup>®</sup> 錠 5mg/タリオン <sup>®</sup> 錠 10mg/ タリオン <sup>®</sup> OD錠 5mg/タリオン <sup>®</sup> OD錠 10mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	タリオン <sup>®</sup> 錠 5mg/タリオン <sup>®</sup> 錠 10mg : 2000年7月3日 タリオン <sup>®</sup> OD錠 5mg/タリオン <sup>®</sup> OD錠 10mg : 2007年3月14日
再審査年月日	—
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	(+)-(S)-4- [4- [ (4-Chlorophenyl) (2-pyridyl) methoxy] piperidino] butyric acid monobenzenesulfonate
化学構造式	
剤型・含量	タリオン <sup>®</sup> 錠 5mg、1錠中ベポタスチンベシル酸塩 5mg タリオン <sup>®</sup> 錠 10mg、1錠中ベポタスチンベシル酸塩 10mg タリオン <sup>®</sup> OD錠 5mg、1錠中ベポタスチンベシル酸塩 5mg タリオン <sup>®</sup> OD錠 10mg、1錠中ベポタスチンベシル酸塩 10mg
効能・効果	アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症）
用法・用量	通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;">用法及び用量に関連する使用上の注意（タリオン<sup>®</sup>OD錠 5mg/10mgのみ） 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。</div>
警告	—
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、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1回量5mg）から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕

(続く)

一般的名称	アゼラスチン塩酸塩 (Azelastine Hydrochloride)																																						
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>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を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項2参照〕</p> <p>2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 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。</p> <p><b>3. 副作用</b></p> <p>(タリオン<sup>®</sup>錠 5mg/タリオン<sup>®</sup>錠 10mg のデータ)</p> <p>臨床試験 (治験) : 総症例 1,446 例中、副作用が報告されたのは 137 例(9.5%)であり、その主なものは、眠気 83 件(5.7%)、口渇 16 件(1.1%)、悪心 12 件(0.8%)、胃痛 7 件(0.5%)、下痢 7 件(0.5%)、胃部不快感 6 件(0.4%)、倦怠感 4 件(0.3%)、嘔吐 4 件(0.3%)等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例 1,225 例中 64 例(5.2%)で、主なものは、ALT(GPT)上昇 1,209 例中 25 件(2.1%)、尿潜血 1,020 例中 11 件(1.1%)、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 1,130 例中 10 件(0.9%)、AST(GOT)上昇 1,210 例中 8 件(0.7%)等であった。使用成績調査 (承認時~再審査期間終了時) : 総症例 4,453 例中、副作用が報告されたのは 89 例(2.0%)であり、その主なものは、眠気 59 件(1.3%)等であった。</p> <p>小児特定使用成績調査<sup>1)</sup> : 小児患者 (5歳以上~15歳未満) 1,316 例中、副作用が報告されたのは 14 例(1.1%)であり、その主なものは眠気 5 件(0.4%)、口渇 2 件(0.2%)、蕁麻疹 2 件(0.2%)等であった。</p> <p>副作用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。</p> <table border="1" data-bbox="461 1136 1325 1619"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>白血球数変動</td> <td>好酸球増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、倦怠感、めまい</td> <td>頭痛、頭重感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢</td> <td>口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>顔面のほてり、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> <td>腫脹、蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 、ALT (GPT) 、<math>\gamma</math>-GTP の上昇</td> <td>LDH、総ビリルビンの上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>尿潜血</td> <td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン</td> <td>尿量減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>月経異常</td> <td>浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 高齢者への投与</b></p> <p>本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。</p>				0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	血液	白血球数変動	好酸球増多		精神神経系	眠気、倦怠感、めまい	頭痛、頭重感		消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛		循環器		顔面のほてり、動悸		過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹		肝臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 $\gamma$ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇		腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少	その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																				
血液	白血球数変動	好酸球増多																																					
精神神経系	眠気、倦怠感、めまい	頭痛、頭重感																																					
消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛																																					
循環器		顔面のほてり、動悸																																					
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹																																					
肝臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 $\gamma$ -GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇																																					
腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少																																				
その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ																																				

(続く)

一般的名称	アゼラスチン塩酸塩 (Azelastine Hydrochloride)
使用上の注意	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p>〔タリオン<sup>®</sup>錠 5mg／タリオン<sup>®</sup>錠 10mg〕</p> <p>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、更には穿孔をお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。〕</p> <p>〔タリオン<sup>®</sup>OD錠 5mg／タリオン<sup>®</sup>OD錠 10mg〕</p> <p>(1) 薬剤交付時： 1) 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、更には穿孔をお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。〕 2) 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。</p> <p>(2) 服用時： 1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。</p>
添付文書作成の年月	タリオン <sup>®</sup> 錠 5mg／タリオン <sup>®</sup> 錠 10mg：2009年10月改訂（第11版） タリオン <sup>®</sup> OD錠 5mg／タリオン <sup>®</sup> OD錠 10mg：2009年10月改訂（第3版）
備考	—

表 1.7-7 同種同効品（エバスタチン）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	エバスタチン（Ebastine）							
販売名	エバステル <sup>®</sup> 錠 5mg／エバステル <sup>®</sup> 錠 10mg／エバステル <sup>®</sup> OD 錠 5mg／エバステル <sup>®</sup> OD 錠 10mg							
会社名	大日本住友製薬株式会社							
承認年月日	1996年4月16日							
再審査年月	2005年3月（エバステル <sup>®</sup> 錠 5mg およびエバステル <sup>®</sup> 錠 10mg）							
再評価年月	—							
規制区分	処方せん医薬品							
化学名	4'- <i>tert</i> -butyl-4-[4-(diphenylmethoxy)piperidino]butyrophenone							
化学構造式								
剤型・含量	エバステル錠 5mg、1錠中エバスタチン 5mg 含有 エバステル錠 10mg、1錠中エバスタチン 10mg 含有 エバステル OD 錠 5mg、1錠中エバスタチン 5mg 含有 エバステル OD 錠 10mg、1錠中エバスタチン 10mg 含有							
効能・効果	蕁麻疹 湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 アレルギー性鼻炎							
用法・用量	通常、成人には、エバスタチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。							
警告	—							
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者							
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝障害またはその既往歴のある患者〔肝機能異常があらわれるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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など危険を伴う機械の操作に注意させること。</p> <p>(2) 長期ステロイド療法を受けている患者で本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) OD錠(口腔内崩壊錠)は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液または水で飲み込むこと。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン</td> <td>本剤の代謝物カレバスタチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕</td> <td>エリスロマイシンによりカレバスタチンの代謝が抑制されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	本剤の代謝物カレバスタチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕	エリスロマイシンによりカレバスタチンの代謝が抑制されると考えられる。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
エリスロマイシン	本剤の代謝物カレバスタチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕	エリスロマイシンによりカレバスタチンの代謝が抑制されると考えられる。						

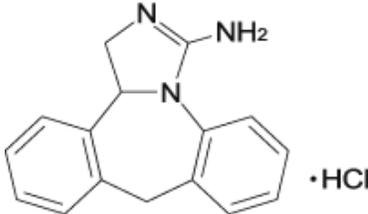
(続く)

一般的名称	エバスチン (Ebastine)																																		
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b> 錠(普通錠)について、承認までの臨床試験 1,270 例、使用成績調査 6,813 例および市販後臨床試験 266 例の合計 8,349 例中 259 例(3.1%)に副作用がみられた。その主なものは、眠気(1.7%)、口渇(0.4%)、倦怠感(0.3%)、胃部不快感(0.2%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b>(いずれも 0.1%未満)</p> <p>1) <b>ショック、アナフィラキシー様症状</b> ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫等の症状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。</p> <p>2) <b>肝機能障害、黄疸</b> AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、<math>\gamma</math>-GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) <b>類薬による重大な副作用</b> 類薬(テルフェナジン等)で、QT 延長、心室性不整脈(Torsades de pointes を含む)があらわれるとの報告がある。</p> <p>(3) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="462 829 1372 1339"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>0.1~2%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症 (注)</td> <td></td> <td>発疹、浮腫、蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸</td> <td>血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、倦怠感、頭痛、めまい</td> <td>しびれ感、不眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇、胃部不快感</td> <td>嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、<math>\gamma</math>-GTP の上昇</td> <td>ALP、ビリルビンの上昇</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>排尿障害、頻尿</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加</td> <td>月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b> 1 日 1 回 5mg から投与するなど注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕</p> <p><b>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦また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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児または幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕</p>			分類	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 (注)		発疹、浮腫、蕁麻疹		循環器		動悸	血圧上昇	精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、めまい	しびれ感、不眠		消化器	口渇、胃部不快感	嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎		肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇	ALP、ビリルビンの上昇	泌尿器			排尿障害、頻尿	その他		好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加	月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖
分類	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明																																
過敏症 (注)		発疹、浮腫、蕁麻疹																																	
循環器		動悸	血圧上昇																																
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、めまい	しびれ感、不眠																																	
消化器	口渇、胃部不快感	嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎																																	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇	ALP、ビリルビンの上昇																																
泌尿器			排尿障害、頻尿																																
その他		好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加	月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖																																

(続く)

一般的名称	エバスタチン (Ebastine)
使用上の注意	<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 本剤はアレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する前は、本剤を投与しないこと。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>薬剤交付時</b> 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。〕</p> <p>(2) <b>服用時(OD錠：口腔内崩壊錠)</b> OD錠は舌の上へのせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p>
添付文書作成の年月	2009年7月改訂 (第11版)
備考	対照薬

表 1.7-8 同種同効品（エピナスチン塩酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)
販売名	アレジオン®錠 10/アレジオン®錠 20/アレジオン®ドライシロップ 1%
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	アレジオン®錠 10/アレジオン®錠 20：1994年4月1日 アレジオン®ドライシロップ 1%：2005年1月19日
再審査年月日	アレジオン®錠 10/アレジオン®錠 20：2003年1月17日 アレジオン®ドライシロップ 1%：-
再評価年月日	-
規制区分	-
化学名	(±)-3-amino-9,13b-dihydro-1 <i>H</i> -dibenz[ <i>c,f</i> ]imidazo[1,5- <i>a</i> ]azepine hydrochloride
化学構造式	
剤型・含量	アレジオン®錠 10、1錠中エピナスチン塩酸塩 10mg アレジオン®錠 20、1錠中エピナスチン塩酸塩 20mg アレジオン®ドライシロップ 1%、1g 中エピナスチン塩酸塩 10mg
効能・効果	〔アレジオン®錠 10/アレジオン®錠 20〕 気管支喘息 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹、瘙癢を伴う尋常性乾癬 〔アレジオン®ドライシロップ 1%〕 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・用量	〔アレジオン®錠 10/アレジオン®錠 20〕 1. 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹、瘙癢を伴う尋常性乾癬： 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回 20mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. アレルギー性鼻炎： 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回 10～20mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  〔アレジオン®ドライシロップ 1%〕 1. アレルギー性鼻炎 通常、小児には1日1回 0.025～0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として 0.25～0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1日投与量はドライシロップとして 2g（エピナスチン塩酸塩として 20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

(続く)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)																	
用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上</td> <td>14kg以上</td> <td>0.5~1g</td> </tr> <tr> <td>7歳未満</td> <td>24kg未満</td> <td>(エピナスチン塩酸塩として5~10mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>1~2g</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(エピナスチン塩酸塩として10~20mg)</td> </tr> </tbody> </table>			年齢	標準体重	1日用量	3歳以上	14kg以上	0.5~1g	7歳未満	24kg未満	(エピナスチン塩酸塩として5~10mg)	7歳以上	24kg以上	1~2g			(エピナスチン塩酸塩として10~20mg)
	年齢	標準体重	1日用量															
	3歳以上	14kg以上	0.5~1g															
	7歳未満	24kg未満	(エピナスチン塩酸塩として5~10mg)															
	7歳以上	24kg以上	1~2g															
		(エピナスチン塩酸塩として10~20mg)																
<p>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 通常、小児には1日1回0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1日投与量はドライシロップとして2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上</td> <td>14kg以上</td> <td>1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）</td> </tr> <tr> <td>7歳未満</td> <td>24kg未満</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）</td> </tr> </tbody> </table>			年齢	標準体重	1日用量	3歳以上	14kg以上	1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）	7歳未満	24kg未満		7歳以上	24kg以上	2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）				
年齢	標準体重	1日用量																
3歳以上	14kg以上	1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）																
7歳未満	24kg未満																	
7歳以上	24kg以上	2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）																
警告	-																	
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>																	
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝障害又はその既往歴のある患者 〔肝障害が悪化又は再燃することがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 〔アレジオン®錠10/アレジオン®錠20〕</p> <p>(1) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤などと異なり、すでに起こっている喘息発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(2) 長期ステロイド療法を受けている患者で本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(3) 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注意させること。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>〔アレジオン®ドライシロップ1%〕</p> <p>(1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には危険を伴う機械の操作に注意させること。また、保護者に対しても注意を与えること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>																	

(続く)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)																																										
使用上の注意	<p><b>3. 副作用</b>          [アレジオン<sup>®</sup>錠 10/アレジオン<sup>®</sup>錠 20]          臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 8,443 例中副作用が報告された症例は 263 例 (3.12%) であった。          主な副作用は眠気 102 件 (1.21%)、口渇 28 件 (0.33%)、倦怠感 27 件 (0.32%)、胃部不快感 17 件 (0.20%)、嘔気 15 件 (0.18%) 等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない(再審査終了時)。          [アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 1%]          臨床試験での調査例 519 例中副作用が報告された症例は 39 例 (7.51%) であった。主な副作用は眠気 15 件 (2.89%) 等であった。          使用成績調査ならびに特定使用成績調査(小児蕁麻疹を有する患者に対する調査)での調査例 3,337 例中副作用が報告された症例は 28 例 (0.84%) であった。主な副作用は眠気 3 件 (0.09%)、にがみ 3 件 (0.09%)、嘔気 3 件 (0.09%) 等であった。(再審査申請時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>肝機能障害、黄疸(頻度不明)</b><sup>注1)</sup> : AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害(初期症状: 全身けん怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等)、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。</p> <p>2) <b>血小板減少(頻度不明)</b><sup>注2)</sup> : 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するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告のため、頻度不明。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b>          以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。          [アレジオン<sup>®</sup>錠 10/アレジオン<sup>®</sup>錠 20]</p> <table border="1" data-bbox="462 1203 1295 1749"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>浮腫(顔面、手足等)、発疹、蕁麻疹、かゆみ、そう痒性紅斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、倦怠感、頭痛</td> <td>めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気、胃部不快感、腹痛、口渇</td> <td>口内炎、食欲不振、嘔吐、胃重感、胃もたれ感、下痢、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>蛋白尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心悸亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難、去痰困難、鼻閉</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>白血球数増加</td> <td>血小板減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛</td> <td>女性型乳房、乳房腫大</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。          注2) 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。</p>				0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注1)</sup>		浮腫(顔面、手足等)、発疹、蕁麻疹、かゆみ、そう痒性紅斑		精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ		消化器	嘔気、胃部不快感、腹痛、口渇	口内炎、食欲不振、嘔吐、胃重感、胃もたれ感、下痢、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感		腎臓		蛋白尿		泌尿器 <sup>注2)</sup>		頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉		循環器		心悸亢進		呼吸器		呼吸困難、去痰困難、鼻閉		血液 <sup>注2)</sup>		白血球数増加	血小板減少	その他		月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛	女性型乳房、乳房腫大
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																								
過敏症 <sup>注1)</sup>		浮腫(顔面、手足等)、発疹、蕁麻疹、かゆみ、そう痒性紅斑																																									
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ																																									
消化器	嘔気、胃部不快感、腹痛、口渇	口内炎、食欲不振、嘔吐、胃重感、胃もたれ感、下痢、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感																																									
腎臓		蛋白尿																																									
泌尿器 <sup>注2)</sup>		頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉																																									
循環器		心悸亢進																																									
呼吸器		呼吸困難、去痰困難、鼻閉																																									
血液 <sup>注2)</sup>		白血球数増加	血小板減少																																								
その他		月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛	女性型乳房、乳房腫大																																								

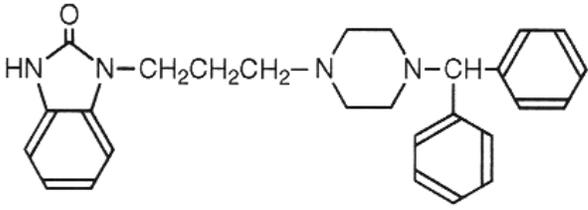
(続く)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)			
使用上の注意	〔アレジオン®ドライシロップ 1%〕			
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
	過敏症 <sup>注1)</sup>		顔面浮腫、発疹、蕁麻疹、かゆみ	手足等浮腫、そう痒性紅斑
	精神神経系	眠気	頭痛、倦怠感、不快気分	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ
	消化器	嘔気	腹痛、腹鳴、下痢、咽頭痛、嘔吐、便秘	胃部不快感、口渇、口内炎、食欲不振、胃重感、胃もたれ感、口唇乾燥感、腹部膨満感
	呼吸器		鼻出血、鼻閉	呼吸困難、去痰困難
	肝臓		肝機能異常、ALT(GPT)上昇	
	腎臓		尿蛋白、BUN 上昇、尿中赤血球、尿中白血球陽性	
	泌尿器 <sup>注2)</sup>			頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉
	循環器			心悸亢進
	血液 <sup>注2)</sup>		白血球数減少	血小板減少、白血球数増加
	眼		眼痛	
	その他	にがみ		女性型乳房、乳房腫大、月経異常、ほてり、味覚低下、胸痛
	注1) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
注2) 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。				
注3) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告のため、頻度不明。				
<b>4. 高齢者への投与</b>				
高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから、定期的に副作用・臨床症状(発疹、口渇、胃部不快感等)の観察を行い、異常が認められた場合には、減量(例えば10mg/日)又は休薬するなど適切な処置を行うこと。				
<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>				
(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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠前及び妊娠初期試験(ラット)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。〕				
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。〕				
<b>6. 小児等への投与</b>				
(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔低出生体重児、新生児、乳児には使用経験がない。〕				
(2) 小児気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。				

(続く)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)
使用上の注意	<p><b>7. 適用上の注意</b>  〔アレジオン<sup>®</sup>錠 10/アレジオン<sup>®</sup>錠 20〕  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、更には穿孔をお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。)</p> <p>〔アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 1%〕  (1) 調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に溶かした後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合は、冷蔵庫内に保存し、できるかぎり速やかに使用すること。  (2) 配合変化：本剤は、他剤と配合した場合に、本剤の含量低下等の変化が認められているので、原則として他剤との配合は行わないこと。</p> <p><b>8. その他の注意</b>  〔アレジオン<sup>®</sup>錠 10/アレジオン<sup>®</sup>錠 20〕  本剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている(気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、掻痒を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。)</p> <p>〔アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 1%〕  成人に錠剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。(アレルギー性鼻炎患児に対しては就寝前投与、湿疹・皮膚炎の代表的疾患であるアトピー性皮膚炎患児に対しては朝食後投与で有効性、安全性が確認されている。)</p>
添付文書作成の年月	アレジオン <sup>®</sup> 錠 10/アレジオン <sup>®</sup> 錠 20：2007年10月改訂(第7版) アレジオン <sup>®</sup> ドライシロップ 1%：2009年8月改訂(第5版)
備考	—

表 1.7-9 同種同効品（オキサトミド）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	オキサトミド (Oxatomide)
販売名	セルテクト <sup>®</sup> 錠 30/セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2%
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	セルテクト <sup>®</sup> 錠 30/セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2% : 1987年3月31日
再審査年月日	セルテクト <sup>®</sup> 錠 30/セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2% : 1994年9月8日
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	1- [3- [4- (Diphenylmethyl) -1-piperazinyl] propyl] -2-benzimidazol-2 (3H) -one
化学構造式	
剤型・含量	セルテクト <sup>®</sup> 錠 30、1錠中オキサトミド 30mg セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2%、1g 中オキサトミド 20mg
効能・効果	[セルテクト <sup>®</sup> 錠 30] アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、湿疹・皮膚炎、痒疹 [セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2%] 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹
用法・用量	[セルテクト <sup>®</sup> 錠 30] 通常、成人には1回オキサトミドとして 30mg (1錠) を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。  [セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2%] 通常、小児には1回オキサトミドとして 0.5mg/kg (ドライシロップとして 25mg/kg) を用時水で懸濁して、朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量はオキサトミドとして 0.75mg/kg (ドライシロップとして 37.5mg/kg) を限度とする。
警告	—
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害が悪化又は再燃するおそれがある。] 2) 幼児 [「小児等への投与」の項参照]  2. 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。 2) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤と異なり、既に起こっている喘息発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分注意しておく必要がある。

(続く)

一般的名称	オキサトミド (Oxatomide)							
使用上の注意	<p>3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>4) 本剤により、末梢血中好酸球が増加することがあるので、このような場合には経過観察を十分に行うこと。</p> <p>5) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。（〔セルテクト®錠 30〕のみ）</p> <p><b>3. 相互作用</b> 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="462 556 1377 714"> <thead> <tr> <th data-bbox="462 556 698 583">薬剤名等</th> <th data-bbox="698 556 1101 583">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1101 556 1377 583">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="462 583 698 714">アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、 鎮静剤、催眠剤等</td> <td data-bbox="698 583 1101 714">眠気、倦怠感等が強くなるおそれがある。</td> <td data-bbox="1101 583 1377 714">相加的に作用する。</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b> &lt;成人&gt; 主として錠剤による承認時及び使用成績調査において、8,188 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 625 例（発現率 7.6%）で、788 件であった。主な副作用は眠気 394 件（4.8%）、けん怠感 43 件（0.5%）、AST(GOT)上昇 31 件（0.4%）、ALT(GPT)上昇 39 件（0.5%）、肝機能障害 6 件（0.07%）、口渇 29 件（0.4%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>&lt;小児&gt; 主としてドライシロップによる承認時及び使用成績調査において、4,094 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 65 例（発現率 1.6%）で、74 件であった。主な副作用は眠気 37 件（0.9%）、下痢 4 件（0.1%）、AST(GOT)上昇 4 件（0.1%）、ALT(GPT)上昇 2 件（0.05%）、肝機能障害 2 件（0.05%）等であった。（再審査終了時）</p> <p><b>1) 重大な副作用</b></p> <p>(1) 肝炎、肝機能障害（0.5%）、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸（初期症状：全身けん怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等）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するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身紅潮、咽頭・喉頭浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）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。</p> <p>(4) 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するなど適切な処置を行うこと。</p>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、 鎮静剤、催眠剤等	眠気、倦怠感等が強くなるおそれがある。	相加的に作用する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、 鎮静剤、催眠剤等	眠気、倦怠感等が強くなるおそれがある。	相加的に作用する。						

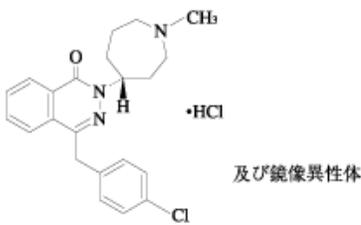
(続く)

一般的名称	オキサトミド (Oxatomide)																																						
使用上の注意	<p><b>2) その他の副作用</b>  上記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。  なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。また、錐体外路症状が発現した場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>錐体外路症状</td> <td></td> <td>硬直（口周囲、四肢）、 眼球偏位、後屈頸、攣縮、振戦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> <td>浮腫（顔面、手足等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>月経障害、乳房痛</td> <td>女性化乳房</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、けん怠感、口渇</td> <td>頭痛・頭重、めまい・ふらつき・立ちくらみ、しびれ感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>膀胱炎様症状（頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等）、排尿困難</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気・嘔吐、胃部不快感、下痢</td> <td>便秘、胃痛、腹痛、食欲不振、食欲亢進、にがみ、腹部不快感、口内炎、舌のあれ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>好酸球増多</td> <td>ほてり、鼻出血</td> <td>発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（頻度は錠剤とドライシロップの合計）</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b>（〔ニポラジン®錠 3mg〕のみ）  本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で口蓋裂、合指症、指骨の形成不全等の催奇形作用が報告されている。〕  2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（イヌ）で乳汁移行が認められている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>  幼児（特に2歳以下）において錐体外路症状が発現するおそれがあるため、過量投与を避けること。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>  本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。</p> <p><b>9. 過量投与</b>  頸部硬直等の錐体外路症状、痙攣、意識障害、傾眠、血圧低下、洞性徐脈、縮瞳等が発現した例があるので、過量に服用した場合には、支持・対症療法等適切な処置を行うこと。</p>				0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	錐体外路症状		硬直（口周囲、四肢）、 眼球偏位、後屈頸、攣縮、振戦		過敏症	発疹	浮腫（顔面、手足等）		内分泌		月経障害、乳房痛	女性化乳房	精神神経系	眠気、けん怠感、口渇	頭痛・頭重、めまい・ふらつき・立ちくらみ、しびれ感		泌尿器			膀胱炎様症状（頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等）、排尿困難	消化器	嘔気・嘔吐、胃部不快感、下痢	便秘、胃痛、腹痛、食欲不振、食欲亢進、にがみ、腹部不快感、口内炎、舌のあれ		循環器		動悸		その他	好酸球増多	ほてり、鼻出血	発熱
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																				
錐体外路症状		硬直（口周囲、四肢）、 眼球偏位、後屈頸、攣縮、振戦																																					
過敏症	発疹	浮腫（顔面、手足等）																																					
内分泌		月経障害、乳房痛	女性化乳房																																				
精神神経系	眠気、けん怠感、口渇	頭痛・頭重、めまい・ふらつき・立ちくらみ、しびれ感																																					
泌尿器			膀胱炎様症状（頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等）、排尿困難																																				
消化器	嘔気・嘔吐、胃部不快感、下痢	便秘、胃痛、腹痛、食欲不振、食欲亢進、にがみ、腹部不快感、口内炎、舌のあれ																																					
循環器		動悸																																					
その他	好酸球増多	ほてり、鼻出血	発熱																																				

(続く)

一般的名称	オキサトミド (Oxatomide)
使用上の注意	<p><b>10. 適用上の注意</b>  [セルテクト<sup>®</sup>錠 30]  <b>薬剤交付時</b>  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、更には穿孔をお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。]</p> <p>[セルテクト<sup>®</sup>ドライシロップ 2%]  <b>他の液シロップ剤との混合</b>  本剤は、他の液シロップ剤と混合した場合に分散性が低下するので、配合しないこと（正確な用量調整が困難である）。</p>
添付文書作成の年月	セルテクト <sup>®</sup> 錠 30：2009年7月改訂（第12版） セルテクト <sup>®</sup> ドライシロップ 2%：2009年11月改訂（第11版）
備考	—

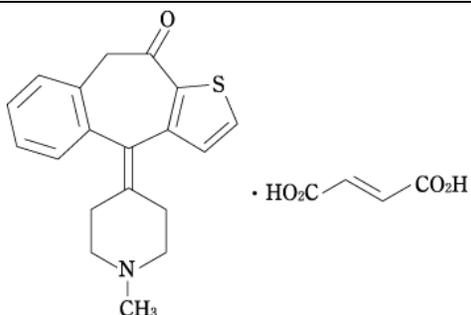
表 1.7-10 同種同効品（アゼラスチン塩酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	アゼラスチン塩酸塩 (Azelastrine Hydrochloride)
販売名	アゼプチン <sup>®</sup> 錠 0.5mg / アゼプチン <sup>®</sup> 錠 1mg / アゼプチン <sup>®</sup> 顆粒 0.2%
会社名	エーザイ株式会社
承認年月日	アゼプチン <sup>®</sup> 錠 0.5mg / アゼプチン <sup>®</sup> 錠 1mg / アゼプチン <sup>®</sup> 顆粒 0.2% : 1986年4月30日
再審査年月日	アゼプチン <sup>®</sup> 錠 0.5mg / アゼプチン <sup>®</sup> 錠 1mg / アゼプチン <sup>®</sup> 顆粒 0.2% : 1993年9月8日
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	4-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2-[(4RS)-(1-methylazepan-4-yl)] phthalazin-1(2H)-one monohydrochloride
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	アゼプチン <sup>®</sup> 錠 0.5mg、1錠中アゼラスチン塩酸塩 0.5mg アゼプチン <sup>®</sup> 錠 1mg、1錠中アゼラスチン塩酸塩 1mg アゼプチン <sup>®</sup> 顆粒 0.2%、1g中アゼラスチン塩酸塩 2mg
効能・効果	気管支喘息 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、アトピー性皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹
用法・用量	1. 気管支喘息 通常、アゼラスチン塩酸塩として1回2mgを、朝食後及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、アトピー性皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹 通常、アゼラスチン塩酸塩として1回1mgを、朝食後及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	—
禁忌	—
使用上の注意	<b>1. 重要な基本的注意</b> (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。 (2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。 (3) 気管支喘息に用いる場合、本剤はすでに起こっている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことを患者に十分説明しておく必要がある。 (4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

(続く)

一般的名称	アゼラスチン塩酸塩 (Azelastine Hydrochloride)																																										
使用上の注意	<p><b>2. 副作用</b>  総症例 14,365 例中、439 例 (3.06%) の副作用が報告されている。(再審査終了時)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、倦怠感</td> <td>めまい、頭痛、手足のしびれ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇、悪心・嘔吐</td> <td>口内及び口周囲のあれ、食欲不振、胸やけ、胃部不快感、腹痛、便秘、下痢</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>顔面のほてり、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>鼻乾燥、息苦しさ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等</td> <td>Al<sub>0</sub>Pの上昇</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球増多</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>頻尿</td> <td>排尿困難、血尿</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>苦味感、味覚異常</td> <td>浮腫</td> <td>月経異常</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p><b>3. 高齢者への投与</b>  一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p> <p><b>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  (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) で大量投与 (臨床用量の 370 倍以上) による催奇形作用が報告されている。〕  (2) 授乳中の婦人に投与をすることを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。  〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>5. 小児等への投与</b>  低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。</p> <p><b>6. 適用上の注意</b>  薬剤交付時 (錠)  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に刺入し、更には穿孔をお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)</p> <p><b>7. その他の注意</b>  薬剤自身の味である苦味のため苦味感、味覚異常があらわれることがある。</p>				0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	眠気、倦怠感	めまい、頭痛、手足のしびれ		消化器	口渇、悪心・嘔吐	口内及び口周囲のあれ、食欲不振、胸やけ、胃部不快感、腹痛、便秘、下痢		循環器		顔面のほてり、動悸		呼吸器		鼻乾燥、息苦しさ		肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等	Al <sub>0</sub> Pの上昇	過敏症 <sup>注)</sup>		発疹		血液			白血球増多	泌尿器		頻尿	排尿困難、血尿	その他	苦味感、味覚異常	浮腫	月経異常
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																								
精神神経系	眠気、倦怠感	めまい、頭痛、手足のしびれ																																									
消化器	口渇、悪心・嘔吐	口内及び口周囲のあれ、食欲不振、胸やけ、胃部不快感、腹痛、便秘、下痢																																									
循環器		顔面のほてり、動悸																																									
呼吸器		鼻乾燥、息苦しさ																																									
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等	Al <sub>0</sub> Pの上昇																																								
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹																																									
血液			白血球増多																																								
泌尿器		頻尿	排尿困難、血尿																																								
その他	苦味感、味覚異常	浮腫	月経異常																																								
添付文書作成の年月	アゼプチン <sup>®</sup> 錠 0.5mg / アゼプチン <sup>®</sup> 錠 1mg / アゼプチン <sup>®</sup> 顆粒 0.2% : 2009 年 11 月改訂 (第 11 版)																																										
備考	—																																										

表 1.7-11 同種同効品（ケトチフェンフマル酸塩）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	ケトチフェンフマル酸塩 (Ketotifen Fumarate)
販売名	ザジテン®カプセル 1mg / ザジテン®シロップ 0.02% / ザジテン®ドライシロップ 0.1%
会社名	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	ザジテン®カプセル 1mg : 1982年10月7日 (気管支喘息) 1984年7月20日 (アレルギー性鼻炎効能追加) 1986年4月30日 (湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症効能追加) ザジテン®シロップ 0.02% : 1985年4月16日 (気管支喘息、アレルギー性鼻炎) 1986年4月30日 (アレルギー性皮膚疾患追加) ザジテン®ドライシロップ 0.1% : 1987年2月4日
再審査年月日	ザジテン®カプセル 1mg : 1989年12月20日 ザジテン®シロップ 0.02% / ザジテン®ドライシロップ 0.1% : 1990年9月5日
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4 <i>H</i> -benzo [4,5] cyclohepta [1,2- <i>b</i> ] thiophen-10(9 <i>H</i> )-one monofumarate
化学構造式	
剤型・含量	ザジテン®カプセル 1mg、 1カプセル中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 1.38mg ザジテン®シロップ 0.02%、 1mL 中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 0.276mg ザジテン®ドライシロップ 0.1%、 1g 中ケトチフェンフマル酸塩 (日局) 1.38mg
効能・効果	気管支喘息 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症

(続く)

一般的名称	ケトチフェンフマル酸塩 (Ketotifen Fumarate)																
用法・用量	<p>[ザジテン®カプセル 1mg]</p> <p>通常、成人にはケトチフェンとして1回 1mg (1カプセル) を1日2回、朝食後及び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。</p> <p>[ザジテン®シロップ 0.02%]</p> <p>通常、小児には1日量 0.3mL/kg (ケトチフェンとして 0.06mg/kg) を2回、朝食後及び就寝前に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日2回、朝食後及び就寝前に分けて経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="461 583 1378 716"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月以上3歳未満</td> <td>4mL (ケトチフェンとして 0.8mg)</td> </tr> <tr> <td>3歳以上7歳未満</td> <td>6mL (ケトチフェンとして 1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>10mL (ケトチフェンとして 2.0mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ただし、1歳未満の乳児に使用する場合には体重、症状などを考慮して適宜投与量を決めること。</p> <p>[ザジテン®ドライシロップ 0.1%]</p> <p>通常、小児には1日量 0.06g/kg (ケトチフェンとして 0.06mg/kg) を2回、朝食後及び就寝前に分け、用時溶解して経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日2回、朝食後及び就寝前に分け、経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="461 1024 1378 1157"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月以上3歳未満</td> <td>0.8g (ケトチフェンとして 0.8mg)</td> </tr> <tr> <td>3歳以上7歳未満</td> <td>1.2g (ケトチフェンとして 1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>2.0g (ケトチフェンとして 2.0mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ただし、1歳未満の乳児に使用する場合には体重、症状などを考慮して適宜投与量を決めること。</p>	年齢	1日用量	6ヵ月以上3歳未満	4mL (ケトチフェンとして 0.8mg)	3歳以上7歳未満	6mL (ケトチフェンとして 1.2mg)	7歳以上	10mL (ケトチフェンとして 2.0mg)	年齢	1日用量	6ヵ月以上3歳未満	0.8g (ケトチフェンとして 0.8mg)	3歳以上7歳未満	1.2g (ケトチフェンとして 1.2mg)	7歳以上	2.0g (ケトチフェンとして 2.0mg)
年齢	1日用量																
6ヵ月以上3歳未満	4mL (ケトチフェンとして 0.8mg)																
3歳以上7歳未満	6mL (ケトチフェンとして 1.2mg)																
7歳以上	10mL (ケトチフェンとして 2.0mg)																
年齢	1日用量																
6ヵ月以上3歳未満	0.8g (ケトチフェンとして 0.8mg)																
3歳以上7歳未満	1.2g (ケトチフェンとして 1.2mg)																
7歳以上	2.0g (ケトチフェンとして 2.0mg)																
警告	—																
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>																
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>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〔痙攣閾値を低下させることがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 気管支喘息に用いる場合、本剤はすでに起こっている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことを患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(3) 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。</p>																

(続く)

一般的名称	ケトチフェンフマル酸塩 (Ketotifen Fumarate)		
使用上の注意	<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意(併用に注意すること)</b>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 (鎮静剤、催眠剤等)	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
	抗ヒスタミン剤 アルコール	アルコール性飲料の摂取を制限すること。	
	<b>4. 副作用</b> [ザジテン®カプセル 1mg] 総例 21,170 例中何らかの副作用が報告されたのは 1,144 例 (5.4%) であった。主な副作用は眠気 (4.4%)、けん怠感 (0.3%)、口渇 (0.1%)、悪心 (0.1%) 等であった。(再審査終了時までの集計)  [ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%] 総例 11,620 例中何らかの副作用が報告されたのは、136 例 (1.2%) であった。主な副作用は、眠気 (0.8%) であった。(再審査終了時までの調査)		
	<b>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</b> 1) 痙攣、興奮：痙攣、興奮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 (乳児、幼児では特に注意すること)。 2) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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。		
	<b>(2) その他の副作用</b> [ザジテン®カプセル 1mg]		
		頻度不明	0.1~5%未満
	泌尿器 <sup>注)</sup>	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状	—
	過敏症 <sup>注)</sup>	浮腫、多形紅斑	—
	精神神経系	一過性の意識消失 <sup>注)</sup>	眠気、けん怠感、口渇
	消化器	—	—
	肝臓	LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇	—
	その他	ほてり、動悸、月経異常	—
			めまい、ふらつき、頭痛、味覚異常、しびれ感
			悪心、腹痛、下痢、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、便秘、口内炎
			AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP の上昇
			体重増加、鼻出血
	注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		

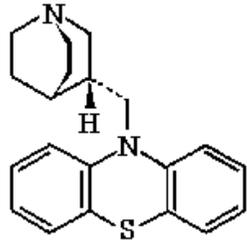
(続く)

一般的名称	ケトチフェンフマル酸塩 (Ketotifen Fumarate)			
使用上の注意	[ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%]			
		頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
	泌尿器 <sup>注)</sup>	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状	—	—
	過敏症 <sup>注)</sup>	浮腫、多形紅斑	—	痒痒、呼吸困難
	精神神経系	一過性の意識消失 <sup>注)</sup> 、頭痛、味覚異常、しびれ感	眠気	めまい、ふらつき、けん怠感、口渇
	消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、口内炎	—	悪心、下痢、嘔吐、便秘
	肝臓	LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇
その他	ほてり、鼻出血、動悸、月経異常	—	体重増加	
注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。				
<p><b>5. 高齢者への投与</b> ([ザジテン®カプセル 1mg] のみ)      一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p>				
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>      ([ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%] では 5.)      (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕      (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>				
<p><b>7. 小児等への投与</b>      ([ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%] では 6.)      乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〔痙攣、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある。〕</p>				
<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>      ([ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%] では 7.)      本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3~5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p>				
<p><b>9. 過量投与</b>      ([ザジテン®シロップ 0.02%] [ザジテン®ドライシロップ 0.1%] では 8.)  <b>徴候、症状</b>：傾眠、見当識障害、チアノーゼ、呼吸困難、発熱、錯乱、痙攣、頻脈、徐脈、低血圧、眼振、可逆性昏睡等。特に小児では、興奮性亢進、痙攣。  <b>処置</b>：一般的な薬物除去法 (催吐、胃洗浄、活性炭投与等)により、本剤を除去する。また必要に応じて対症療法を行う。</p>				

(続く)

一般的名称	ケトチフェンフマル酸塩 (Ketotifen Fumarate)
使用上の注意	<p><b>10. 適用上の注意</b> (〔ザジテン®カプセル 1mg〕のみ)</p> <p><b>薬剤交付時:</b> 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)</p>
添付文書作成の年月	<p>ザジテン®カプセル 1mg : 2009 年 9 月改訂 (第 10 版)</p> <p>ザジテン®シロップ 0.02% : 2009 年 9 月改訂 (第 10 版)</p> <p>ザジテン®ドライシロップ 0.1% : 2009 年 9 月改訂 (第 10 版)</p>
備考	—

表 1.7-12 同種同効品（メキタジン）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	メキタジン (Mequitazine)
販売名	ニボラジン <sup>®</sup> 錠 3mg / ニボラジン <sup>®</sup> 小児用シロップ 0.03% / ニボラジン <sup>®</sup> 小児用細粒 0.6%
会社名	アルフレッサファーマ株式会社
承認年月日	ニボラジン <sup>®</sup> 錠 3mg : 1982 年 10 月 7 日 ニボラジン <sup>®</sup> 小児用シロップ 0.03% : 1997 年 4 月 22 日 ニボラジン <sup>®</sup> 小児用細粒 0.6% : 2001 年 3 月 14 日
再審査年月日	ニボラジン <sup>®</sup> 錠 3mg : 1990 年 9 月 5 日 (アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)) 1996 年 3 月 7 日 (気管支喘息) ニボラジン <sup>®</sup> 小児用シロップ 0.03% : 2005 年 1 月 13 日 ニボラジン <sup>®</sup> 小児用細粒 0.6% : 2005 年 1 月 13 日
再評価年月日	—
規制区分	—
化学名	10-[(3RS)-1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	ニボラジン <sup>®</sup> 錠 3mg、1 錠中「日本薬局方」メキタジン 3mg ニボラジン <sup>®</sup> 小児用シロップ 0.03%、1g 中「日本薬局方」メキタジン 0.3mg ニボラジン <sup>®</sup> 小児用細粒 0.6%、1g 中「日本薬局方」メキタジン 6mg
効能・効果	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒 (湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症)
用法・用量	<p>[ニボラジン<sup>®</sup>錠 3mg]</p> <p>[気管支喘息の場合] 通常成人 1 回 2 錠 (メキタジンとして 6mg) を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>[アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒 (湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症) の場合] 通常成人 1 回 1 錠 (メキタジンとして 3mg) を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>[ニボラジン<sup>®</sup>小児用シロップ 0.03%] [ニボラジン<sup>®</sup>小児用細粒 0.6%]</p> <p>[気管支喘息の場合] 通常小児 1 回メキタジンとして 0.12mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>[アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒 (湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症) の場合] 通常小児 1 回メキタジンとして 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。 年齢別の標準投与量は、通常下記の用量を 1 回量とする。</p>

(続く)

一般的名称	メキタジン (Mequitazine)																																																
用法・用量	<p>[ニポラジン®小児用シロップ 0.03%]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th rowspan="2">標準体重</th> <th colspan="2">シロップ 1 回投与量 mL (メキタジンとして mg)</th> </tr> <tr> <th>気管支喘息</th> <th>アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 歳以上 2 歳未満</td> <td>8kg 以上 12kg 未満</td> <td>4mL(1.2mg)</td> <td>2mL(0.6mg)</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 4 歳未満</td> <td>12kg 以上 17kg 未満</td> <td>6mL(1.8mg)</td> <td>3mL(0.9mg)</td> </tr> <tr> <td>4 歳以上 7 歳未満</td> <td>17kg 以上 25kg 未満</td> <td>8mL(2.4mg)</td> <td>4mL(1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7 歳以上 11 歳未満</td> <td>25kg 以上 40kg 未満</td> <td>12mL(3.6mg)</td> <td>6mL(1.8mg)</td> </tr> <tr> <td>11 歳以上 16 歳未満</td> <td>40kg 以上</td> <td>20mL(6.0mg)</td> <td>10mL(3.0mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[ニポラジン®小児用細粒 0.6%]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th rowspan="2">標準体重</th> <th colspan="2">細粒 1 回投与量 g (メキタジンとして mg)</th> </tr> <tr> <th>気管支喘息</th> <th>アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 歳以上 2 歳未満</td> <td>8kg 以上 12kg 未満</td> <td>0.2g(1.2mg)</td> <td>0.1g(0.6mg)</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 4 歳未満</td> <td>12kg 以上 17kg 未満</td> <td>0.3g(1.8mg)</td> <td>0.15g(0.9mg)</td> </tr> <tr> <td>4 歳以上 7 歳未満</td> <td>17kg 以上 25kg 未満</td> <td>0.4g(2.4mg)</td> <td>0.2g(1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7 歳以上 11 歳未満</td> <td>25kg 以上 40kg 未満</td> <td>0.6g(3.6mg)</td> <td>0.3g(1.8mg)</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	標準体重	シロップ 1 回投与量 mL (メキタジンとして mg)		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒	1 歳以上 2 歳未満	8kg 以上 12kg 未満	4mL(1.2mg)	2mL(0.6mg)	2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	6mL(1.8mg)	3mL(0.9mg)	4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	8mL(2.4mg)	4mL(1.2mg)	7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	12mL(3.6mg)	6mL(1.8mg)	11 歳以上 16 歳未満	40kg 以上	20mL(6.0mg)	10mL(3.0mg)	年齢	標準体重	細粒 1 回投与量 g (メキタジンとして mg)		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒	1 歳以上 2 歳未満	8kg 以上 12kg 未満	0.2g(1.2mg)	0.1g(0.6mg)	2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	0.3g(1.8mg)	0.15g(0.9mg)	4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	0.4g(2.4mg)	0.2g(1.2mg)	7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	0.6g(3.6mg)	0.3g(1.8mg)
年齢	標準体重			シロップ 1 回投与量 mL (メキタジンとして mg)																																													
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒																																														
1 歳以上 2 歳未満	8kg 以上 12kg 未満	4mL(1.2mg)	2mL(0.6mg)																																														
2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	6mL(1.8mg)	3mL(0.9mg)																																														
4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	8mL(2.4mg)	4mL(1.2mg)																																														
7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	12mL(3.6mg)	6mL(1.8mg)																																														
11 歳以上 16 歳未満	40kg 以上	20mL(6.0mg)	10mL(3.0mg)																																														
年齢	標準体重	細粒 1 回投与量 g (メキタジンとして mg)																																															
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒																																														
1 歳以上 2 歳未満	8kg 以上 12kg 未満	0.2g(1.2mg)	0.1g(0.6mg)																																														
2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	0.3g(1.8mg)	0.15g(0.9mg)																																														
4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	0.4g(2.4mg)	0.2g(1.2mg)																																														
7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	0.6g(3.6mg)	0.3g(1.8mg)																																														
警告	—																																																
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 緑内障のある患者[抗コリン作用により緑内障を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。]</p>																																																
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 腎障害のある患者[長期投与例で臨床検査値異常としてBUN上昇がみられることがある。]</p> <p>(2) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照] ( [ニポラジン®錠 3mg] のみ)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>[ニポラジン®錠 3mg]</p> <p>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操作には従事させないよう十分注意すること。</p> <p>[ニポラジン®小児用シロップ 0.03%] [ニポラジン®小児用細粒 0.6%]</p> <p>(1) 本剤の投与により眠気を催すことがあるので、保護者に対し注意を与えること。また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。</p> <p>(2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。</p> <p>(3) 本剤は甘みがあるので、誤飲を避けるため、保護者に対し保管及び取扱いについて十分注意を与えること。( [ニポラジン®小児用細粒 0.6%] のみ)</p>																																																

(続く)

一般的名称	メキタジン (Mequitazine)																	
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b>  <b>[併用注意](併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="462 279 1377 940"> <thead> <tr> <th data-bbox="462 279 695 310">薬剤名等</th> <th data-bbox="695 279 1101 310">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1101 279 1377 310">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="462 310 695 531">中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等) フェノバルビタール等</td> <td data-bbox="695 310 1101 531">眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。</td> <td data-bbox="1101 310 1377 531">本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 531 695 751">抗コリン作用を有する薬剤(三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等) イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等</td> <td data-bbox="695 531 1101 751">口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。</td> <td data-bbox="1101 531 1377 751">本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 751 695 846">メトキサレン</td> <td data-bbox="695 751 1101 846">光線過敏症を起こすおそれがある。</td> <td data-bbox="1101 751 1377 846">これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 846 695 940">アルコール</td> <td data-bbox="695 846 1101 940">眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。</td> <td data-bbox="1101 846 1377 940">本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b>  〔ニポラジン錠 3mg〕  ニポラジン錠及びゼスラン錠（共同開発品目）、総症例 30,168 例中、1,005 例（3.33%）に副作用が認められた。  その主なものは、眠気 654 件(2.17%)、倦怠感 139 件(0.46%)、口渇 134 件(0.44%)等であった。（再審査終了時）</p> <p>〔ニポラジン小児用シロップ 0.03%〕〔ニポラジン小児用細粒 0.6%〕  ニポラジンシロップ及びゼスランシロップ（共同開発品目）、総症例 9,417 例中、52 例（0.55%）に副作用が認められた。  その主なものは、眠気 15 件(0.16%)、下痢 10 件(0.11%)、発疹 8 件(0.09%)等であった。（再審査終了時）</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="462 1455 1385 1581">1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li data-bbox="462 1591 1385 1717">2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。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。</li> <li data-bbox="462 1728 1385 1833">3) 血小板減少（頻度不明）：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するなど、適切な処置を行うこと。</li> </ol>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等) フェノバルビタール等	眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。	抗コリン作用を有する薬剤(三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等) イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等	口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。	メトキサレン	光線過敏症を起こすおそれがある。	これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。	アルコール	眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等) フェノバルビタール等	眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。																
抗コリン作用を有する薬剤(三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等) イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等	口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。																
メトキサレン	光線過敏症を起こすおそれがある。	これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。																
アルコール	眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。																

(続く)

一般的名称	メキタジン (Mequitazine)			
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b> 〔ニポラジン <sup>®</sup> 錠 3mg〕			
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症 <sup>注1)</sup>	—	発疹、光線過敏症	—
	肝臓 <sup>注2)</sup>	—	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇	黄疸
	血液 <sup>注1)</sup>	—	血小板減少	—
	精神神経系	眠気、倦怠感、ふらふら感	頭痛、めまい	興奮
	消化器	口渇、胃部不快感	下痢、便秘、食欲不振、嘔吐、胃痛、腹痛	—
	循環器	—	胸部苦悶感、心悸亢進	—
	泌尿器	—	排尿困難	—
	その他	—	咽頭痛、浮腫、顔面潮紅、視調節障害、月経異常、味覚異常、口内しびれ感	—
	注1) 発現した場合には投与を中止すること。			
	注2) 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。			
	〔ニポラジン <sup>®</sup> 小児用シロップ 0.03%〕 〔ニポラジン <sup>®</sup> 小児用細粒 0.6%〕			
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症 <sup>注1)</sup>	—	発疹、光線過敏症	—
肝臓 <sup>注2)</sup>	—	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇	黄疸	
血液 <sup>注1)</sup>	—	好中球減少	血小板減少	
精神神経系	眠気	倦怠感	ふらふら感、頭痛、めまい、興奮	
消化器	下痢	嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛	胃部不快感、便秘、腹痛	
循環器	—	心悸亢進	胸部苦悶感	
泌尿器	—	—	排尿困難	
その他	—	味覚異常	浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感	
注1) 発現した場合には投与を中止すること。				
注2) 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。				
<b>5. 高齢者への投与</b> （〔ニポラジン <sup>®</sup> 錠 3mg〕のみ）				
高齢者では副作用があらわれやすいので、注意すること。臨床試験において高齢者に口渇等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。				
<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>				
〔ニポラジン <sup>®</sup> 錠 3mg〕				
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕				
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕				

(続く)

一般的名称	メキタジン (Mequitazine)
使用上の注意	<p>〔ニボラジン®小児用シロップ 0.03%/ニボラジン®小児用細粒 0.6%〕 (5.)  <b>本剤は、小児用製剤である。</b>  (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]  (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>  〔ニボラジン®錠 3mg〕  低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。  〔使用経験が少ない。〕</p> <p>〔ニボラジン®小児用シロップ 0.03%/ニボラジン®小児用細粒 0.6%〕 (6.)  低出生体重児、新生児（使用経験がない）及び乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない。</p> <p><b>8. 過量投与</b>  （〔ニボラジン®小児用シロップ 0.03%/ニボラジン®小児用細粒 0.6%〕では 7.）  <b>徴候、症状：</b>誤って過量服用したときに眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。  <b>処置：</b>通常、早期には催吐、胃洗浄を行う。必要に応じ補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b>  〔ニボラジン®錠 3mg〕  <b>薬剤交付時：</b>  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、更には穿孔をお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。]</p> <p>〔ニボラジン®小児用シロップ 0.03%〕 (8.)  (1) 本剤は防腐剤を添加していないので、他の容器に分割して使用する場合には、微生物汚染等を考慮して取扱いに注意すること。  (2) 本剤は強い光にあたると着色することがあるので、他の容器に分割して使用する場合には、取扱いに注意すること。  (3) 他剤との配合についてはできるだけ避けることが望ましいが、やむを得ず配合する場合には、配合変化を起こすことがあるので注意すること。</p> <p><b>10. その他の注意</b>  （〔ニボラジン®小児用シロップ 0.03%〕では 9.）  （〔ニボラジン®小児用細粒 0.6%〕では 8.）  動物実験（ラット）でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。</p>
添付文書作成の年月	ニボラジン®錠 3mg：2009年6月改訂（第9版） ニボラジン®小児用シロップ 0.03%：2009年6月改訂（第10版） ニボラジン®小児用細粒 0.6%：2009年6月改訂（第9版）
備考	—

**1.8. 添付文書（案）**

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

※ 新薬承認情報提供時に記載

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤  
**ザイザル<sup>®</sup>錠 5mg**  
**Xyzal<sup>®</sup> Tablets 5mg**  
**レボセチリジン塩酸塩錠**

日本標準商品分類番号

8 7 4 4 9

規制区分：

貯 法：室温保存  
 使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年1月3日

**【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分又はピペラジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

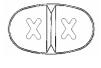
**【組成・性状】**

## 1. 組成

成分・含量	1錠中に レボセチリジン塩酸塩 5mg
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. 性状

本剤は、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であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

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

**【効能・効果】**

〔成人〕

アレルギー性鼻炎  
 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

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

**【用法・用量】**

〔成人〕

通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10mgとする。

〔小児〕

通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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

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

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

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

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

**【使用上の注意】**

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

## 1.8.1. 添付文書（案）

る患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕

### 2. 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に十分注意すること。
- (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。
- (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。

### 3. 相互作用

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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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。
ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン <sup>注1)</sup> 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。

### 4. 副作用

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る。本邦において、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。（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。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注2)</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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。
- 3) 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明<sup>注2)</sup>）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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。
- 4) 血小板減少（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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。

(2) その他の副作用

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

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

注 3) 海外のレボセチリジン塩酸塩で認められている副作用

を記載した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 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）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、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。

9. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。

処置：必要に応じ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。

10. 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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

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<sub>max</sub>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。

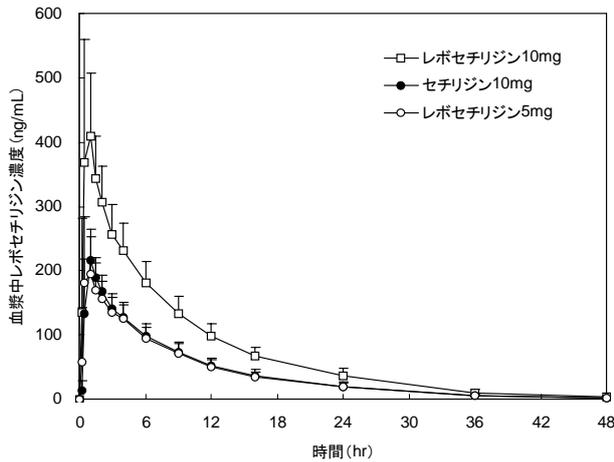


図-1 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

表-1 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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

(2) 反復投与 (外国人データ)

健康成人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<sub>0-24</sub>について算出した累積係数は1.08であった。

(3) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人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<sub>max</sub>は約1.3時間遅延し、C<sub>max</sub>が約35%低下したが、AUCに顕著な差はみられなかった。

2. 分布

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、レボセチリジンの見かけの分布容積は25.14Lであった。

血漿蛋白結合率: [<sup>14</sup>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。

3. 代謝

- レボセチリジンの代謝経路はフェニル基の水酸化、N-及びO-脱アルキル化並びにタウリン抱合体の生成である。また、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)。
- レボセチリジンは臨床用量のC<sub>max</sub>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)。

4. 排泄

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±0.567L/hr及び2.482±0.582L/hrであった。

健康成人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 (外国人データ)。

健康成人男性4例に [<sup>14</sup>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<sup>1)</sup>。

5. 腎機能低下者における体内動態 (外国人データ)

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<sub>0-∞</sub>は約1.8~5.7倍増加し、t<sub>1/2</sub>は約1.4~3.9倍に延長した。

表-2 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 <sup>2</sup> )	98.7 ±7.2	62.4 ±9.8	26.4 ±10.3	0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	220.5 ±68.78	295.2 ±60.76	320.0 ±67.06	358.0 ±90.64

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)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	2212.5 ±282.60	3884.4 ±769.85	8290.9 ±3653.54	12579 ±3518.4
t <sub>1/2</sub> (hr)	10.4 ±2.76	14.9 ±3.12	25.2 ±9.73	41.0± 15.54
CLr (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	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

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

## 6. 肝障害患者における体内動態

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。

なお、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、C<sub>max</sub>の上昇、AUCの増大が認められた（外国人データ）。

表-3 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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (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

## 7. 高齢者における体内動態(外国人データ)

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。

表-4 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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sub>max</sub>：中央値（範囲）

## 【臨床成績】

海外で実施されたレボセチリジン塩酸塩の臨床成績及びセチリジン塩酸塩での国内臨床成績を示す。

### 1. セチリジン塩酸塩とレボセチリジン塩酸塩の生物学的同等性試験成績

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及びセチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-48</sub>は同等であった（「薬物動態」の項参照）。

### 2. セチリジン塩酸塩の国内臨床成績

#### (1) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例におけるセチリジン塩酸塩の一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった<sup>2)~5)</sup>。

表-5 国内臨床試験成績における改善率

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

（セチリジン塩酸塩10mg 1日1回投与例について集計）

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。

#### (2) 小児

##### 1)アレルギー性鼻炎

##### i) 二重盲検比較試験（投与期間2週間、解析対象122例）

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）の変化量を表-6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マル酸

### 1.8.1. 添付文書（案）

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。

表-6 全治療評価期間における総合鼻症状スコア<sup>a)</sup>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 <sup>b)</sup>	
		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 <sup>c)</sup> (標準誤差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 <sup>c)</sup> (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 <sup>c)</sup>	95%信頼区 間 <sup>c)</sup>	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
- ii) 一般臨床試験（投与期間12週間、解析対象36例）  
 国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値±標準偏差）は、投与4週時：2.81±2.62、投与8週時：3.66±2.75、投与12週時：3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

#### 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

- i) 二重盲検比較試験（投与期間2週間、解析対象134例）  
 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表-7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。

表-7 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 <sup>a)</sup>	ベースライン評価期間	全治療評価期間	変化量 <sup>b)</sup>	
		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 <sup>c)</sup> (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 <sup>c)</sup>	95%信頼区 間 <sup>c)</sup>		
		-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
- ii) 一般臨床試験（投与期間12週間、解析対象73例）  
 国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療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。

#### 3) 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。

#### 3. レボセチリジン塩酸塩の海外臨床成績

##### (1) レボセチリジン塩酸塩とセチリジン塩酸塩の比較試験

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5mg群とセチリジン塩酸塩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、鼻のそう痒及び眼のそう痒）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5mg群とセチリジン塩酸塩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。

表-8 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。

#### (2) 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照としたプラセボ対照二重盲検試験においてレボセチリジン塩酸塩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、鼻のそう痒及び目のそう痒）の合計スコアを有意に改善した<sup>6)</sup>。

表-9 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	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）

#### (3) 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<sup>7)</sup>。

表-10 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）

#### 【薬効薬理】

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H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

#### 1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用

ヒスタミンH<sub>1</sub>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<sub>1</sub>受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミンH<sub>2</sub>、ヒスタミンH<sub>3</sub>、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）<sup>8)</sup>。摘出臓器（モルモット気管）のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した<sup>9)</sup>。また、ヒスタミン誘発皮膚反応における膨疹及び発赤抑制作用は投与後1時間から認められ、投与後32時間まで持続した（ヒト）<sup>10)</sup>。

#### 2. 好酸球に対する作用

*In vitro*において、エオタキシン刺激による好酸球の血管内皮細胞間隙遊走を抑制した（ヒト）<sup>11)</sup>。

#### 3. 細胞接着分子産生抑制作用

花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からのVCAM-1産生を抑制した（ヒト）。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)

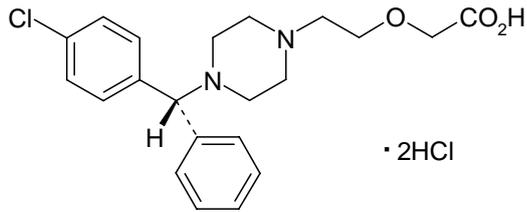
化学名：

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

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

分子量：461.81

構造式：



性状：白色の粉末である。

分配係数 (logP)：1.32 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

#### 【包装】

ザイザル錠5mg：100錠（10錠×10）PTP

500錠（10錠×50）PTP

#### 【主要文献】

- 1) Benedetti M. S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **57**, 571-582 (2001)
- 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 **37**, 754-779 (1994)
- 3) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2107-2129 (1994)
- 4) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2147-2162 (1994)
- 5) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2163-2173 (1994)
- 6) Potter PC., et al. : Allergy **58**, 893-899 (2003)
- 7) Kapp A., et al. : Int J Dermatol. **45**, 469-474 (2006)
- 8) Gillard, M., et al. : Mol. Pharmacol. **61**, 391-399 (2002)
- 9) Christophe, B., et al. : Eur. J. Pharmacol. **470**, 87-94 (2003)
- 10) Devalia J. L., et al. : Allergy **56**, 50-57 (2001)
- 11) Thomson L., et al. : Clin. Exp. Allergy **32**, 1187-1192 (2002)

#### 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047 (24時間受付)

## 1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

## 1.8.2.1. 効能・効果

〔成人〕

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

## 1.8.2.2. 効能・効果の設定根拠

## 1.8.2.2.1. 成人

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、セチリジンの治療効果を単一で担うことが示されている。

国内で実施したセチリジンの臨床試験の結果、通年性アレルギー性鼻炎（PAR）、慢性蕁麻疹およびそう痒性皮膚疾患に対するセチリジン 10 mg/日の有効性が示され（2.5.4.1 参照）、セチリジンはアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹および皮膚そう痒症を効能・効果としてもつ有用な第2世代抗ヒスタミン薬として、医療の現場で長期間にわたり臨床使用されている。

海外ではレボセチリジン 10 mg およびセチリジン 20 mg を投与したときのレボセチリジンの薬物動態の同等性が確認されており（2.7.1.2.4 参照）、キラル反転は生じないことが示唆された（A221 試験、2.7.2.2.1.2 参照）。また、季節性アレルギー性鼻炎（SAR）を対象としたレボセチリジン 5 mg/日とセチリジン 10 mg/日の比較試験（A222 試験）で両剤の有効性および安全性が同様であることが確認された（2.5.4.3.2 および A222 CSR Section 12 参照）。さらに、第Ⅲ相臨床試験においても SAR、PAR および慢性特発性蕁麻疹（CIU）に対する有用性が確認されている（2.5.4.4.1.6.1, 2.5.4.4.2.5.1 および 2.5.4.4.3.5.1 参照）。その結果、米国および英国をはじめとした海外においてレボセチリジンはすでにセチリジンと同等の効能・効果で臨床使用に供されている（表 1.8.2-1 参照）。

表 1.8.2-1 レボセチリジンおよびセチリジンの効能・効果（成人および小児）

	米国	英国
レボセチリジン	通年性および季節性アレルギー性鼻炎 慢性特発性蕁麻疹	アレルギー性鼻炎（持続性アレルギー性鼻炎を含む） 慢性特発性蕁麻疹
セチリジン	季節性アレルギー性鼻炎 通年性アレルギー性鼻炎 慢性蕁麻疹	通年性および季節性アレルギー性鼻炎 慢性特発性蕁麻疹

今回、日本人における薬物動態試験（111580 試験）を実施した結果、レボセチリジン 5 mg およびセチリジン 10 mg を投与したときのレボセチリジンの薬物動態の同等性が確認された。このことから、日本人でも欧米人と同様にレボセチリジンはセチリジンの半量でセチリジンと同様の有効性および安全性が期待される。

#### 1.8.2.2.1.1. 国内におけるセチリジンの臨床試験成績

国内で実施されたセチリジンの臨床試験成績において、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症に対するセチリジンの有効性が以下のように示されている。

PAR に対するセチリジンの有効性、安全性および有用性を客観的に評価するためケトチフェンを対照薬とした国内第Ⅲ相比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度は、セチリジン群（10 mg）とケトチフェン群（1 mg）間に差を認めなかったが、「中等度改善」以上の改善率はセチリジン投与群 47.9%（45/94 名）、ケトチフェン投与群 38.3%（31/81 名）であり、同等性検定の結果、セチリジンの改善率はケトチフェンと同等と判断された（2.5.4.1.1.1 参照）。

慢性蕁麻疹（CU）に対するセチリジン 10 mg/日の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するためケトチフェン 1 mg/日を対照薬とした国内第Ⅲ相比較試験を実施した。その結果、2 週後の全般改善度は両群間に有意差は認められなかったが、「中等度改善」以上の改善率はセチリジン 10 mg/日 82.2%（88/107 名）、ケトチフェン 1 mg/日 79.0%（79/100 名）でともに優れた改善率を示し、両薬剤は同等と判断された（2.5.4.1.1.2 参照）。

そう痒、皮疹を伴う湿疹・皮膚炎、痒疹およびそう痒を伴う皮膚そう痒症に対する国内一般臨床試験では、セチリジン 10 mg/日は最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率において、湿疹・皮膚炎 65.9%（81/123 名）、痒疹 57.7%（30/52 名）、皮膚そう痒症 74.5%（41/55 名）の改善率を示した（2.5.4.1.1.3 参照）。安全性に関しても、長期投与による忍容性に問題となる所見は認められず、また臨床効果の耐薬性も認められなかった（2.5.5.1.1 参照）。

#### 1.8.2.2.1.2. 国内外でのセチリジンの有効性比較

国内外のセチリジンの臨床試験において PAR および CU に対する有効性を比較した結果、全般改善度はほぼ同等であり、セチリジンの有効性プロファイルは国内外で類似していることが示唆された（2.5.4.2 参照）。

#### 1.8.2.2.1.3. 海外におけるレボセチリジンの臨床試験成績

海外で実施されたレボセチリジンの臨床試験の結果において、レボセチリジンの効能・効果に対する有効性が以下の様に示されている。

SAR および PAR に対する用量設定試験（A217 試験、A219 試験、A00265 試験）が実施され、いずれの対象疾患においてもレボセチリジン 2.5 mg/日、5 mg/日および 10 mg/日投与は T4SS（Total 4 Symptom Score：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の 4 つの症状

合計スコア) でプラセボに対し統計学的に有意に症状を改善させた (A217 : 2.5 mg/日  $P=0.001$ 、5 mg/日  $P<0.001$ 、10 mg/日  $P<0.001$  A00265 : 全用量  $P<0.001$ ) (2.5.4.4.1.6.1 および 2.5.4.4.2.5.1 参照)。

SAR および PAR に対する第Ⅲ相臨床試験 (A00268 試験、A00266 試験) では、レボセチリジン 5 mg/日は T4SS でプラセボに対し統計学的に有意に症状を改善させ (A00268 :  $P=0.003$ 、A00266 :  $P<0.001$ )、レボセチリジンの SAR および PAR に対する有効性が検証された (2.5.4.4.1.6.1 および 2.5.4.4.2.5.1 参照)。また、SAR に対する第Ⅲ相臨床試験 (A222 試験) では、レボセチリジン 5 mg/日とセチリジン 10 mg/日の有効性が同等であり、安全性プロファイルも同様であることが確認された (2.5.4.3.2 および A222 CSR Section 12 参照)。

CIU に対する用量設定試験 (A00270 試験) では、レボセチリジンのいずれの用量でもそう痒の重症度スコアでプラセボに対し統計学的に有意な症状の改善を示した (全用量  $P<0.001$ ) (2.5.4.4.3.5.1 参照)。

CIU に対する第Ⅲ相臨床試験 (A00269 試験) では、レボセチリジン 5 mg/日はそう痒の重症度スコアでプラセボに対し統計学的に有意に症状の改善を示し ( $P<0.001$ )、レボセチリジンの CIU に対する有効性が検証された (2.5.4.4.3.5.1 参照)。

皮膚炎および湿疹に対しても、レボセチリジン 5 mg/日とセチリジン 10 mg/日の有効性を検討した比較試験 (A00410 試験) の結果、そう痒の重症度スコアにおいてレボセチリジン 5 mg のセチリジン 10 mg に対する非劣性が確認された (2.7.3.2.2.4.5 参照)。

安全性に関しては、SAR、PAR、CIU、皮膚炎および湿疹に対し、レボセチリジン 5 mg/日投与は安全性で特に問題はみられず、かつ忍容性は良好であったことが確認されている。

#### 1.8.2.2.2. 小児

成人と同様に小児においてもレボセチリジンはセチリジンの半量でセチリジンと同様の有効性および安全性が期待される。このため、国内で実施されたセチリジンの小児の臨床試験成績を評価資料として用いることとした。

国内でセチリジンの小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験が以下のように実施された。

セチリジンの小児に対する適切な用量設定を目的として、2歳以上7歳未満では 2.5 mg を 1日2回、7歳以上15歳未満では 5 mg を 1日2回の用法・用量で第Ⅲ相臨床試験 (A424 試験、A381 試験、A275 試験、A388 試験、A387 試験、A389 試験) が実施された。なお、これらの小児を対象としたセチリジンの臨床試験は、A275 試験を除きドライシロップ 1.25% が使用された。

PAR に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 (A424 試験) において、全治療評価期間 (2週間) における TNSS (Total nasal symptom score : くしゃみ発作、鼻汁、鼻内そう痒感および鼻閉の4症状のスコアを合計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を主要評価項目としてセチリジンの有効性をプラセボ群と比較検討した結果、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が統計学的に検証された ( $P=0.0087$ )。

PAR に対する二重盲検比較試験 (A381 試験) において、全治療評価期間 (2週間) における TNSS のベースライン評価期間からの変化量を主要評価項目としてセチリジンの有効性

をケトチフェンと比較検討した結果、群間差の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値を下回ったことから、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性を検証することはできなかった。しかし、FASを対象とした副次的な解析を行ったところ、群間差の信頼区間の下限値は非劣性の同等限界値の範囲内であり、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が示された。

PARの小児（7歳以上15歳未満）を対象としたケトチフェンとの二重盲検比較試験

（A275試験）では、治療期終了時における総合症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の各症状スコアの合計スコア）の観察期からの変化量を主要評価項目としてセチリジン群全体とケトチフェン群を比較した結果、群間差の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値を下回ったためセチリジンのケトチフェンに対する非劣性は検証できなかった。セチリジン群間の比較では、セチリジン5mg1日2回投与においてセチリジン10mg1日1回投与に比較し、より症状の改善が示唆された。

PARを対象とした長期投与試験（A388試験）において、治療期第1週の投与初期から鼻炎症状の改善が認められた。TNSSは治療期第2週までは速やかに、第2週から第8週にかけては緩やかに減少し、その後は第12週までほぼ一定の値を維持した。治療期を通じてベースライン評価期間からTNSSの減少が認められ、鼻炎症状に対する改善効果は12週間の投与終了時まで持続していた。

アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験（A387試験）において、全治療評価期間（2週間）における「そう痒の重症度」（最終観察日または中止時に判定）のベースライン評価期間からの変化量を主要評価項目としてケトチフェンに対する非劣性を検討した結果、セチリジン群、ケトチフェン群ともに「そう痒の重症度」の低下が認められ、群間差の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値の範囲内であり、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された。

各種そう痒性皮膚疾患を対象とした長期投与試験（A389試験）において、「そう痒の重症度」は治療期1週後から低下し、投与初期からそう痒の改善が認められた。治療期1週以降は治療期12週後まで経時的に低下し、本剤のそう痒に対する改善効果は投与終了時まで減弱することなく持続した（2.5.4.1.2参照）。

安全性に関しては、セチリジンは小児に良好な忍容性を有し、長期投与時（12週投与）においても良好な忍容性を示した（2.5.5.1.2参照）。小児臨床試験で認められた有害事象は、成人を対象としたセチリジンの臨床試験ですでに報告された事象と同様であり、小児に特異的な有害事象は認められなかった。

### 1.8.2.3. まとめ

本邦において、既承認のセチリジン（5mg錠および10mg錠）は当初、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」を効能・効果として臨床使用に供されていた。その後、5mg錠において小児用量を追加する際に、審査の過程において小児に対してのみ現行の類薬における効能・効果を踏まえ記載を整備することが望ましいと考え、成人とは異なる「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」を効能・効果として承認を取得している。

一方、セチリジンの臨床効果はおもにレボセチリジンによるものであり、セチリジンの半量で同様の臨床効果を有する。レボセチリジンは海外で実施された臨床試験で、1日1回、5 mg の用法・用量で季節性および通年性アレルギー性鼻炎、慢性特発性蕁麻疹、湿疹および皮膚炎に対して有効であることが確認されている。

以上を踏まえ、今回日本人で実施した薬物動態試験でレボセチリジン 5 mg とセチリジン 10 mg を投与したときのレボセチリジンの薬物動態の同等性が示されたことから、セチリジンと同様に、レボセチリジンの成人における効能・効果を「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」と設定し、7歳以上15歳未満の小児における効能・効果を「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」と設定した。

**1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠****1.8.3.1. 用法・用量**

〔成人〕

通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5 mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10 mgとする。

〔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2.5 mgを1日2回、毎食後及び就寝前に経口投与する。

**1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠****1.8.3.2.1. 成人**

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、セチリジンの治療効果を単一で担うことが示されている。

国内ではセチリジンの通年性アレルギー性鼻炎および慢性蕁麻疹を対象とした臨床試験の結果からセチリジンの至適用量は1日1回10 mgであると判断され、通年性アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹および皮膚そう痒症に対するセチリジン10 mg/日投与の有効性が示されている(2.5.4.1参照)。セチリジンはすでに国内および海外で1日1回10 mgを至適用量として医療現場で長期間にわたり臨床使用されている。

海外では、薬物動態試験においてレボセチリジン10 mgおよびセチリジン20 mgを投与したときのレボセチリジンの薬物動態の同等性が示されており(2.7.1.2.4参照)、キラル反転は生じないことが示唆された(A221試験、2.7.2.2.2.1.2参照)。また、海外の比較臨床試験(A222試験)の結果、レボセチリジン5 mg/日およびセチリジン10 mg/日の有効性が臨床的に同等であることおよび同様の安全性を有することが示されており(2.5.4.3.2およびA222 CSR Section 12参照)、海外のレボセチリジンの用量はセチリジンの半量に設定されている。

日本人においてもレボセチリジン5 mgとセチリジン10 mgを投与した際のレボセチリジンの薬物動態の同等性が示されたことにより、海外で確認されたセチリジンとレボセチリジンの用量比の関係は国内でも同様であり、レボセチリジンの推奨用量はセチリジンの半量として設定することが可能であると考えられる。

また、海外のレボセチリジンの第Ⅲ相臨床試験において、効能・効果とする各疾患に対するレボセチリジン1日1回5 mg投与の有効性が検証されたことから、国内におけるレボセチリジンの推奨用法・用量として「1回5 mgを1日1回経口投与」とすることは妥当であると考えられる。

以下に国内で実施されたセチリジンの用量設定試験ならびに海外で実施されたレボセチリジンの用量設定試験、第Ⅲ相比較試験、朝投与による臨床試験および認知機能試験について述べる。

**1.8.3.2.1.1. 国内におけるセチリジンの用量設定試験**

通年性アレルギー性鼻炎（PAR）に対する至適用量を、セチリジン 1 日 1 回、5、10、20 mg/日を投与し検討した。最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、セチリジン 5 mg/日 27.0%（10/37 名）、10 mg/日 53.8%（21/39 名）、20 mg/日 37.8%（17/45 名）であった。概括安全度は 3 群間に差は認められなかったが、20 mg/日投与に中枢抑制によると思われる眠気・全身倦怠感の発現が認められたことより、PAR に対するセチリジンの至適用量は 1 日 10 mg と判断された（1.13.1 セチリジン錠資料概要 p5 参照）。

慢性蕁麻疹（CU）に対する至適用量を、同様にセチリジン 1 日 1 回、5、10、20 mg/日投与により検討した。2 週間後の全般改善度「中等度改善」以上の改善率は、5 mg/日 69.2%（45/65 名）、10 mg/日 71.6%（48/67 名）、20 mg/日 83.1%（59/71 名）であった。概括安全度に 3 群間で差は認められなかったが、副作用の発現頻度は 5 mg/日 4.8%（4/83 名）、10 mg/日 10.8%（9/83 名）、20 mg/日 21.8%（19/87 名）と、用量の増加に伴い上昇した。本試験結果および海外の臨床試験成績を考慮し、CU に対するセチリジンの至適用量は 1 日 10 mg/日と判断された（1.13.1 セチリジン錠資料概要 p6 参照）。

**1.8.3.2.1.2. 国内外でのセチリジンの有効性比較**

国内外のセチリジンの臨床試験において PAR および CU に対する有効性を比較した結果、全般改善度はほぼ同等であり、セチリジンの有効性プロファイルは国内外で類似していることが示唆された（2.5.4.2 参照）。

**1.8.3.2.1.3. 海外におけるレボセチリジンの用量設定試験および第Ⅲ相臨床試験**

季節性アレルギー性鼻炎（SAR）および PAR ならびに慢性特発性蕁麻疹（CIU）に対するレボセチリジン 2.5 mg、5 mg および 10 mg の 1 日 1 回投与による用量設定試験が実施されている（A217 試験、A219 試験、A00265 試験、A00270 試験）。その結果、いずれの対象疾患に対しても、レボセチリジンのすべての用量は有効性の主要評価項目 [SAR、PAR：T4SS（Total 4 Symptom Score：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の 4 つの症状合計スコア）、CIU：そう痒の重症度スコア] でプラセボに対して統計学的に有意差が認められた（A217：2.5 mg/日  $P=0.001$ 、5 mg/日  $P<0.001$ 、10 mg/日  $P<0.001$  A00265：全用量  $P<0.001$  A00270：全用量  $P<0.001$ ）（2.5.4.4.1.6.1、2.5.4.4.2.5.1 および 2.5.4.4.3.5.1 参照）。また、SAR および CIU では、すべてのレボセチリジンの用量間で用量反応関係も確認された（2.5.4.5.1 参照）。

安全性については、レボセチリジン 5 mg/日は 2.5 mg/日と同様の安全性プロファイルであり、レボセチリジン 10 mg/日では有害事象として傾眠および無力症の発現頻度が他の用量に比し高かった（傾眠：レボセチリジン 2.5 mg/日で 5.2%、5 mg/日で 4.6%、10 mg/日で 9.2%、無力症：レボセチリジン 2.5 mg/日で 1.2%、5 mg/日で 0.5%、10 mg/日で 3.9%）（2.5.4.5.1 および 2.5.5.4.4.1 参照）。

第Ⅲ相臨床試験（A00268 試験、A00266 試験、A00269 試験）では、SAR、PAR および CIU のいずれの疾患に対してもレボセチリジン 5 mg/日は有効性の主要評価項目でプラセボに対する統計学的有意差が認められ（A00268 :  $P=0.003$ 、A00266 :  $P<0.001$ 、A00269 :  $P<0.001$ ）、レボセチリジン 5 mg/日の有効性が検証された（2.5.4.4.1.6.1, 2.5.4.4.2.5.1 および 2.5.4.4.3.5.1 参照）。また、SAR を対象としてレボセチリジン 5 mg/日とセチリジン 10 mg/日と比較検討した第Ⅲ相臨床試験（A222 試験）において、両剤の有効性が臨床的に同等であることおよび同様の安全性を有することが示され、レボセチリジンの用量がセチリジンの半量と等価であることが確認された（2.5.4.3.2 および A222 CSR Section 12 参照）。

#### 1.8.3.2.1.4. 海外におけるレボセチリジンの朝投与による有効性および安全性ならびに認知機能試験

AR（アレルギー性鼻炎）および CIU に対する第Ⅳ相試験の各 1 試験（A00401 試験および A00394 試験）において、朝投与におけるレボセチリジン 5 mg/日の有効性および安全性が検討されている。その結果、レボセチリジンは朝投与時においても夜または就寝前投与時と同様に有効であることが示されている（2.7.3.2.1.4.4.2 および 2.7.3.2.2.4.4 参照）。

安全性では、抗ヒスタミン薬では日常生活への影響の観点から「傾眠」が重要な有害事象であるが、傾眠の発現頻度は A00401 試験（2 週間投与）において 3.8 %（13/342 名）、A00394 試験（4 週間投与）において 7.1 %（31/438 名）であり、夜または就寝前にレボセチリジンが投与された短期投与試験（9 試験）の併合解析による傾眠の発現頻度の 6.0 %（78/1292 名）と同程度であった（2.7.4.3.1.1.2.1.3, 2.7.4.3.3.2 および 2.5.5.4.1.1 参照）。

海外ではレボセチリジンの認知機能試験が 2 試験実施されており、中枢神経系に及ぼす影響が精査されている。レボセチリジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg およびプラセボを 1 日 1 回 4 日間投与したときの運転操作に及ぼす影響について側線に沿って運転したときの側線からのずれ（SDLP : Standard Deviation of Lateral Position）を指標に検討した試験（A246 試験）の結果、単回投与後および 1 日 1 回 4 日間反復投与後の運転操作への影響はレボセチリジン 5 mg とプラセボで同等であった。一方、ジフェンヒドラミン 50 mg とプラセボの SDLP では統計学的な有意差が認められた（ $P<0.001$ ）。また、レボセチリジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg およびプラセボを 5 日間投与したときの認知機能に及ぼす影響についてフリッカー融合頻度を指標に検討した試験（A00260 試験）の結果、陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg と異なり、レボセチリジン 5 mg の第 1 日におけるフリッカー融合頻度はプラセボと比較して統計学的に有意な差はみられなかった。以上のことから、レボセチリジンの認知機能への影響は少ないものと考えられた（2.7.2.2.3.3.1 および 2.7.2.2.3.3.2 参照）。

#### 1.8.3.2.2. 小児

レボセチリジンはセチリジンの治療効果を単一で担うことが示され、成人におけるレボセチリジン用法・用量はセチリジンの推奨用量の半量として設定した。同様に、小児においてもレボセチリジンはセチリジンの半量でセチリジンと同様の有効性および安全性が期待されることから、国内で実施されたセチリジンの小児の臨床試験成績を評価資料として用いるこ

とで、1回 2.5 mg、1日 2回をレボセチリジンの年長小児（7歳以上 15歳未満）に対する用法・用量として設定できるものと考えた。

国内で小児における PAR および各種そう痒性皮膚疾患を対象としたセチリジン第Ⅲ相臨床試験（A424 試験、A381 試験、A275 試験、A387 試験、A388 試験および A389 試験）が、2歳以上 7歳未満では 2.5 mg を 1日 2回、7歳以上 15歳未満では 5 mg を 1日 2回の用法・用量で実施され、有効性が示された（2.5.4.1.2.3 参照）。

PAR を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（A424 試験）では、全治療評価期間（2週間）における TNSS（Total nasal symptom score：くしゃみ発作、鼻汁、鼻内そう痒感および鼻閉の 4 症状のスコアを合計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を主要評価項目として、本剤の有効性をプラセボ群と比較検討した結果、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が統計学的に検証された（ $P=0.0087$ 、2.5.4.1.2.1.1 参照）。

PAR を対象とした二重盲検比較試験（A381 試験）では、全治療評価期間（2週間）における TNSS のベースライン評価期間からの変化量を主要評価項目としてケトチフェンに対する非劣性を検討した結果、セチリジン群、ケトチフェン群ともにスコアの減少が認められたが、群間差の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値を下回ったことから、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性を検証することはできなかった。しかし、FAS を対象とした副次的な解析を行ったところ、群間差の信頼区間の下限値は非劣性の同等限界値の範囲内であり、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が示された（2.5.4.1.2.1.2 参照）。

PAR の小児（7歳以上 15歳未満）を対象としたケトチフェンとの二重盲検比較試験（A275 試験）では、治療期終了時における総合症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の各症状スコアの合計スコア）の観察期からの変化量を主要評価項目としてセチリジン群全体とケトチフェン群を比較した結果、群間差の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値を下回ったためセチリジンのケトチフェンに対する非劣性は検証できなかった。セチリジン群間の比較では、セチリジン 5 mg 1日 2回投与においてセチリジン 10 mg 1日 1回投与に比較し、より症状の改善が示唆された（2.5.4.1.2.1.2 参照）。

PAR を対象とした長期投与試験（A388 試験）では、セチリジンを 12 週間投与することにより、TNSS がベースライン評価期間の約 1/2 に減少した（2.5.4.1.2.1.3 参照）。

アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験（A387 試験）において、全治療評価期間（2週間）における「そう痒の重症度」のベースライン評価期間からの変化量を主要評価項目としてケトチフェンに対する非劣性を検討した結果、セチリジン群、ケトチフェン群ともに重症度の低下が認められ、群間差の点推定値の信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値の範囲内であり、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性が検証された（2.5.4.1.2.2.1 参照）。

さらに、アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患（慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症）についても検討した試験（A389 試験）では、湿疹・皮膚炎群だけでなく慢性蕁麻疹や皮膚そう痒症に対しても効果が認められたことから、セチリジンが皮膚疾患の種類にかかわらずそう痒を改善することが示唆された（2.5.4.1.2.2.3 参照）。

また、セチリジンは小児に良好な忍容性を有し、長期投与時（12週投与）においても良好な忍容性を示した（2.5.5.1.2.3.2参照）。小児臨床試験で認められた有害事象は、成人を対象としたセチリジンの臨床試験ですでに報告された事象と同様であり、小児に特異的な有害事象は認められなかった。

#### 1.8.3.3. まとめ

セチリジンはすでに国内外において1日1回10mgを成人の至適用量として臨床使用されており、今回国内で実施した薬物動態試験において、海外と同様にレボセチリジン5mgとセチリジン10mgを投与したときのレボセチリジンの薬物動態の同等性が確認された。また、海外のレボセチリジンの臨床試験成績より成人において1日1回5mgの有効性が検証されていることから、日本における本剤の成人における用法・用量はセチリジンの用法・用量の半量である1日1回5mgが妥当であると考えられ、「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。」と設定した。

また、小児においても日本における本剤の用法・用量はセチリジンの半量が妥当であることが類推され、「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、毎食後及び就寝前に経口投与する。」と設定した。

## 1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠														
<p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</p>	<p>(1) 医薬品の一般的な注意事項として記載した。</p> <p>(2) 重度の腎障害患者においては本剤の血中濃度が増大する可能性があることから禁忌とした。</p>														
<p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b></p> <p>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（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <table border="1" data-bbox="285 1083 997 1318"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥80</th> <th>50~79</th> <th>30~49</th> <th>10~29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推奨用量</td> <td>5mg を 1 日に 1 回</td> <td>2.5mg を 1 日に 1 回</td> <td>2.5mg を 2 日に 1 回</td> <td>2.5mg を 週に 2 回 (3~4 日に 1 回)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		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)	<p>腎障害患者においては血中濃度半減期の延長が認められていることから、患者のクレアチニンクリアランスに応じた投与量を設定した。</p> <p>腎障害を有する小児患者に対しては各患者に応じて個別に調整する旨注意事項として記載した。</p>
		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)											
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(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。〕</p>	<p>(1) 腎障害患者に投与する際の注意事項として記載した。</p> <p>(2) 肝障害患者に投与する際の注意事項として記載した。</p>														

使用上の注意（案）	設定根拠												
<p>(3) 高齢者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(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。]</p>	<p>(3) 高齢者に投与する際の注意事項として記載した。</p> <p>(4) 痙攣性疾患またはその既往歴の患者に投与する際の注意事項として記載した。</p>												
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 本剤は眠気を催すことがあるため、機械操作時の注意を記載した。</p> <p>(2) 季節性の疾患患者に投与する際の注意事項として記載した。</p> <p>(3) 漫然と長期投与しないよう注意事項として記載した。</p>												
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="253 1119 1029 1900"> <thead> <tr> <th data-bbox="253 1119 418 1165">薬剤名等</th> <th data-bbox="418 1119 782 1165">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="782 1119 1029 1165">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="253 1165 418 1440">テオフィリン</td> <td data-bbox="418 1165 782 1440">セチリジン<sup>注1)</sup> 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<sup>注1)</sup> 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td> <td data-bbox="782 1165 1029 1440">機序は明らかではないが、セチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="253 1440 418 1715">リトナビル</td> <td data-bbox="418 1440 782 1715">セチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン<sup>注1)</sup> 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。</td> <td data-bbox="782 1440 1029 1715">リトナビルによりセチリジン<sup>注1)</sup> 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="253 1715 418 1900">中枢神経抑制剤 アルコール</td> <td data-bbox="418 1715 782 1900">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。</td> <td data-bbox="782 1715 1029 1900">中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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。	<p>企業中核データシート（CCDS）に基づき、ラセミ体であるセチリジン塩酸塩において、相互作用が報告されているテオフィリン、リトナビル、ピルシカイニドについて、記載した。また、本剤と中枢神経抑制剤あるいはアルコールを併用した際に、中枢神経系への影響が考えられることから記載した。</p>
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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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。											

使用上の注意（案）			設定根拠
ピルシカイ ニド塩酸 塩水和物	セチリジン <sup>注1)</sup> 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。			
<b>4. 副作用</b> 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。本邦において、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。（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。			アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした海外臨床試験より得られた副作用情報を記載した。また、セチリジン塩酸塩の臨床試験ならびに使用成績調査にて得られた副作用情報を記載した。

使用上の注意（案）				設定根拠
<p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注2)</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 痙攣（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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。</p> <p>3) 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明<sup>注2)</sup>）：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>4) 血小板減少（頻度不明<sup>注2)</sup>）：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。</p> <p>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。</p>				<p>CCDS およびセチリジン塩酸塩にて報告されている副作用に基づき設定した。</p> <p>なお、副作用発現頻度については、レボセチリジンの海外臨床試験にて報告されている頻度を基に記載した。</p>
<p><b>(2)その他の副作用</b></p> <p>セチリジン塩酸塩で認められている副作用を以下に示す。次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>				
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	セチリジン塩酸塩で認められている副作用は、レボセチリジン塩酸塩でも認められる可能性があるため記載した。
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 <sup>注3)</sup> 、疲労 <sup>注3)</sup> 、無力症 <sup>注3)</sup> 、睡眠障害 <sup>注3)</sup> 、錯覚 <sup>注3)</sup> 、幻覚 <sup>注3)</sup>	
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	

使用上の注意（案）				設定根拠
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	セチリジン塩酸塩で認められている副作用は、レボセチリジン塩酸塩でも認められる可能性があるため記載した。
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）		
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少		
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹 <sup>注3)</sup>	
眼		結膜充血、霧視	視覚障害 <sup>注3)</sup>	
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、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難	
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加 <sup>注3)</sup> 、筋肉痛 <sup>注3)</sup> 、呼吸困難 <sup>注3)</sup>	
注3) 海外のレボセチリジン塩酸塩で認められている副作用を記載した。				
<b>5. 高齢者への投与</b> 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。				高齢者に投与する際の注意事項として記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。]</p> <p>(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<sup>注1</sup> 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。]</p> <p>注1) ラセミ体であるセチリジンの<i>R</i>-エナンチオマーがレボセチリジンである。</p>	<p>(1)妊娠中の本剤投与に関する安全性が確立されていないことから記載した。</p> <p>(2)セチリジン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ことから記載した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>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）。</p>	<p>国内において、7歳未満の小児での適応がなく、レボセチリジンでの国内使用経験がないことから記載した。</p>
<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p>	<p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制することから記載した。</p>
<p><b>9. 過量投与</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>過量投与時に認められた症状と対処法について記載した。</p>
<p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>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。]</p>	<p>日本製薬団体連合会加盟会社の「自主申し合わせ」に従い記載した。</p>

## 1.9. 一般的名称に係る文書

### 1.9.1. JAN

20■年■月■日開催の医薬品名称専門協議において以下のとおり決定され、2008年9月5日付薬食審査発第0905002号により通知されている。

JAN : (日本名) レボセチリジン塩酸塩

(英名) Levocetirizine Hydrochloride

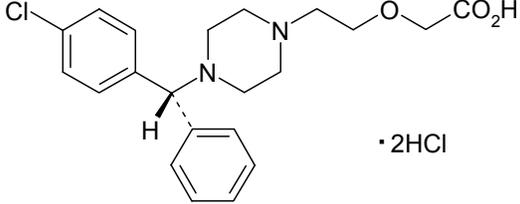
化学名 : (日本名) 2-(2-{4-[(*R*)-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)酢酸 二塩酸塩

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

### 1.9.2. INN

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 40 (WHO Drug Information Vol.12, No.2, 1998) に levocetirizine として収載されている。

## 1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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)酢酸二塩酸塩およびその製剤			
構造式				
効能・効果	<p>〔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</p> <p>〔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</p>			
用法・用量	<p>〔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。</p> <p>〔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。</p>			
劇薬等の指定*	劇薬	原体	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：レボセチリジン塩酸塩</p> <p>製剤：ザイザル錠5mg（1錠中レボセチリジン塩酸塩5mg含有）</p>			
毒性	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)		経口
		マウス♂♀		560
		ラット♂♀		560
		イヌ♂♀		>320
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路
		ラット	13週間	経口
		イヌ	13週間	経口
				投与量 (mg/kg/日)
				0, 4, 8, 25, 75
				0, 8, 25, 75
				無毒性量
				75
				8
				主な所見
				♂≥25mg/kg/日：肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、脂肪沈着（肝代謝酵素誘導に対する適応性の変化のため毒性学的意義なし）
				♂♀≥25mg/kg/日：嘔吐の発現頻度増加
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）		207/1292 =16.0%	
	副作用の種類		例数	
	傾眠		67	
	頭痛		42	
	疲労		39 等	
	（海外臨床試験での成績）			
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入			

\* 新薬承認情報提供時に追記

## 1.12 添付資料一覧

### 1.12.1 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。

第3部（品質に関する文書）								
添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
3	-	品質に関する文書	-	19■■■- (試験継続中)	UCB Belgium/ Switzerland/ Italy	海外	社内 資料	評価
第4部（非臨床試験報告書）								
添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.1.1	RRLE95A0510	IN VITRO STUDY OF THE CAPACITY OF ucb 28556 AND gsk002* TO INHIBIT 3H-MEPYRAMINE BINDING TO THE CEREBRAL CORTEX OF MICE	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
<u>4.2.1.1.2</u> 4.2.1.2.1	RRLE96A1901	AFFINITY AND SELECTIVITY PROFILE OF CETIRIZINE, ucb 28556 AND gsk002* FOR HUMAN H1 HISTAMINE RECEPTORS	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.1.1.3	RRLE95M1801	Binding characteristics of ucb 28556 and gsk002* to human H1 histamine receptors :comparison with cetirizine	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
<u>4.2.1.1.4</u> 4.2.1.2.2	ADPE02A3102	Binding Characteristics of Cetirizine and Levocetirizine to Human H <sub>1</sub> Histamine Receptors: Contribution of Lys <sup>191</sup> and Thr <sup>194</sup>	Gillard M, Perren CVD, Moguilevsky N et al.	-	UCB Belgium	海外	Mol. Pharmaco l. 2002;61: 391-9	評価
4.2.1.1.5	ADPE02E1404	Binding characteristics of [ <sup>3</sup> H]levocetirizine to cloned human H <sub>1</sub> -histamine-receptors expressed in CHO cells	Gillard M, Perren CVD, Massingham R et al.	-	UCB Belgium	海外	Infram. res. 2002 :S77-8	評価
4.2.1.1.6	RRLE97G1803	Antagonism, by cetirizine and its enantiomers, of histamine-induced contractions in the guinea-pig ileum	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.1.1.7	RRLE98J2801	Effect of cetirizine and its enantiomers on histamine-induced contractions of isolated guinea-pig trachea	-	20■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.1.8 4.2.1.2.5	ADPE03F0305	Histamine H <sub>1</sub> receptor antagonism by cetirizine in isolated guinea pig tissues:influence of receptor reserve and dissociation kinetics	Christophe B, Carlier B, Gillard M et al.	-	UCB Belgium	海外	European Journal of Pharmacology 2003;470:87-94	評価
4.2.1.1.9/ref	RRLE95G1801	EFFECT OF ucb 28556 AND gsk002* ON RESPIRATORY SPASMS INDUCED IN THE GUINEA-PIG (KONZETT TEST)	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.10/ref	RRLE95E2901	EFFECT OF ucb 28556 AND gsk002* ON THE AREA OF CUTANEOUS WHEELS INDUCED BY HISTAMINE IN THE MOUSE	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.11/ref	RRLE95A0502	EFFECT OF ucb 28556 AND gsk002* ON THE SURFACE AREA OF HISTAMINE-INDUCED CUTANEOUS WHEELS IN RATS	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.12	RRLE95A0504	EFFECT OF ucb 28556, gsk002* AND CETIRIZINE ON THE SURFACE AREA OF HISTAMINE-INDUCED CUTANEOUS WHEELS IN DOGS	-	20■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.13/ref	RRLE95A1202	The effect of ucb 26071 and its isomers, ucb 28556 and gsk002*, on histamine-induced cutaneous reactions in dogs	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.14/ref	RRLE95A0512	STUDY OF THE EFFECT OF ucb 28556 AND gsk002* ON HISTAMINE-INDUCED CUTANEOUS REACTIONS IN DOGS	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.15/ref	ADPE02J0203	Cetirizine and Ievocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells	Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW et al.	-	-	海外	Clin Exp Allergy 2002;32:1187-92	参考
4.2.1.1.16/ref	ADPE04L2201	H <sub>1</sub> histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes	Giustizieri ML, Albanesi C, Fluhr J et al.	-	-	海外	J Allergy Clin Immunol 2004;114:1176-83	参考
4.2.1.2.1 4.2.1.1.2	RRLE96A1901	AFFINITY AND SELECTIVITY PROFILE OF CETIRIZINE, ucb 28556 AND gsk002* FOR HUMAN H1 HISTAMINE RECEPTORS	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.2 4.2.1.1.4	ADPE02A3102	Binding Characteristics of Cetirizine and Levocetirizine to Human H <sub>1</sub> Histamine Receptors: Contribution of Lys <sup>191</sup> and Thr <sup>194</sup>	Gillard M, Perren CVD, Moguilevsky N et al.	-	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.3	ADPE03B1704	H <sub>1</sub> antagonists: receptor affinity versus selectivity	Gillard M, Christophe B, Wels B et al.	-	UCB Belgium	海外	Inflamm. res. 2003:S49-50	評価
4.2.1.2.4	RRLE92E2003	ACTIVITY OF ucb 28556 AND gsk002* ON THE ISOLATED GUINEA-PIG ILEUM CONTRACTED BY ACETYLCHOLINE, SEROTONIN, HISTAMINE OR NICOTINE	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価

\* 新薬承認情報提供時に置き換え



添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
<u>4.2.2.1.3</u> <u>5.3.1.4.2</u>	RRLE93H3101	Analytical procedure for the determination of the enantiomers of ucb P071 in plasma by reverse phase HPLC	-	19■■■■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.1.4</u> <u>5.3.1.4.3</u>	RRLE93M2101	Analytical procedure for the determination of the enantiomers of ucb P071 in urine by reverse phase HPLC	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.1.5</u> <u>5.3.1.4.4</u>	RRLE94L1501	DETERMINATION OF CETIRIZINE IN URINE SAMPLES COLLECTED DURING BIO-PHARMA CLINICAL STUDY No194.547	-	19■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.1.6</u> <u>5.3.1.4.5</u>	RRLE98G0701	VALIDATION OF A LC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ucb 28556 AND ITS METABOLITE ucb P026 IN HUMAN PLASMA	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.1</u> <u>4.2.2.3.1</u>	RRLE95H0901	Metabolism and pharmacokinetics of [14C]-ucb 28556 in the OFA rat after single administration by gavage	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.2</u>	RRLE92L2502	Pharmacokinetic monitoring in the course of a 4-week toxicity study to rats by repeated oral administration	-	19■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.3</u> <u>4.2.2.4.6</u> <u>4.2.3.2.2</u>	RRLE92G0902	TOXICITY TO RATS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS FOLLOWED BY A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.4</u> <u>4.2.2.5.2</u>	RRLE99G1201	Toxicokinetic evaluation 13 WEEK ORAL TOXICOKINETICS STUDY IN THE RAT IN COMPARISON WITH ucb P071	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.5</u> <u>4.2.2.3.2</u> <u>4.2.2.4.4</u> <u>4.2.2.5.3</u>	RRLE99J1301	Absorption, distribution, metabolism and elimination of [14C]-ucb 28556 after oral administration in the Beagle dog	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.6</u> <u>4.2.3.2.6</u>	RRLE92G1003	TOXICITY TO DOGS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.2.7</u> <u>4.2.2.4.8</u> <u>4.2.3.2.7</u>	RRLE97F0201	TOXICITY TO DOGS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS IN COMPARISON WITH ucb P071	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.2.8	LE88B021	Comparative pharmacokinetics in the beagle dog	-	19■■■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.1 4.2.2.2.1	RRLE95H0901	Metabolism and pharmacokinetics of [14C]-ucb 28556 in the OFA rat after single administration by gavage	-	19■■■-19■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.2 4.2.2.2.5 4.2.2.4.4 4.2.2.5.3	RRLE99J1301	Absorption, distribution, metabolism and elimination of [14C]-ucb 28556 after oral administration in the Beagle dog	-	19■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.3	RRLE99G1401	Tissue distribution of total radioactivity in the Wistar rat following single oral administration (QWBA)	-	19■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.4 5.3.2.1.1	RRLE04K2002	In Vitro Protein Binding of [14C]-ucb P071 and [14C]-ucb 28556 to Human Plasma	-	20■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.5 5.3.2.1.2	RRLE00K3002	In Vitro Binding of [14C]-Levocetirizine to Human Plasma Proteins and Blood Distribution	-	20■■■-20■■■	■■■■ France	海外	社内 資料	評価
4.2.2.3.6/ref 5.3.2.3.1/ref	-	Role of OATP and OAT transporters in levocetirizine cellular uptake	Schwarz UI, Leake BF, Kim RB et al	2006.10報告	Vanderbilt Univ.	海外	Drug Metab Rev 2006 38 suppl2: 239	参考
4.2.2.3.7 5.3.2.3.2	RRLE02A2403	Characterization of the Transport Through the Caco-2 (HTB-37) Model	-	20■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.1	RRLE99E1001	Preliminary in vitro metabolism using rat liver fractions	-	19■■■-19■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.2 5.3.2.2.1	RRLE99J2001	Comparative in vitro metabolism in human liver microsomes	-	19■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.3	RRLE00C1503	Identification of metabolites of [14C]-ucb28556 after a single oral administration to OFA rats	-	20■■■-20■■■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.4.4 4.2.2.2.5 4.2.2.3.2 4.2.2.5.3	RRLE99J1301	Absorption, distribution, metabolism and elimination of [14C]-ucb 28556 after oral administration in the Beagle dog	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.5 5.3.2.2.2	RRLE05B0302	In vitro evaluation of ucb 28556 as an inducer of cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase expression in cultured human hepatocytes	-	20■■.■-20■■.■	■■■■■ USA	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.6 4.2.2.2.3 4.2.3.2.2	RRLE92G0902	TOXICITY TO RATS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS FOLLOWED BY A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	-	19■■.■-19■■.■	■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.7 4.2.3.2.3	RRLE98H2402	TOXICITY TO RATS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PHASE IN COMPARISON WITH ucb P071	-	19■■.■-20■■.■	■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.8 4.2.2.2.7 4.2.3.2.7	RRLE97F0201	TOXICITY TO DOGS BY REPEATED ORAL ADMINISTRATION FOR 13 WEEKS IN COMPARISON WITH ucb P071	-	19■■.■-20■■.■	■■■■■ UK	海外	社内 資料	評価
4.2.2.4.9 5.3.2.2.3	RRLE98A2001	Investigation of the potential inhibitory effect of ucb 28556 on the metabolism of cytochrome P450 (CYP) model substrates	-	19■■.■-19■■.■	■■■■■ UK	海外	社内 資料	評価
4.2.2.5.1	RRLE97C0601	Retention and balance of excretion of [14C]-ucb 28556 in the OFA rat after single administration by gavage	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.5.2 4.2.2.2.4	RRLE99G1201	13 WEEK ORAL TOXICOKINETICS STUDY IN THE RAT IN COMPARISON WITH ucb P071	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.5.3 4.2.2.2.5 4.2.2.3.2 4.2.2.4.4	RRLE99J1301	Absorption, distribution, metabolism and elimination of [14C]-ucb 28556 after oral administration in the Beagle dog	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
4.2.2.5.4	RRLE95F0202	Toxicokinetic evaluation Toxicity study to dogs by repeated oral administration for 4 weeks	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価



添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.3.1.2	RRLE99K1102	Mouse Lymphoma Mutation Assay	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.3.1.3	RRLE06B1736	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	-	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.3.2.1	RRLE92F1501	MOUSE MICRONUCLEUS TEST	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.5.2.1/ref	RRLE92G1001	A PRELIMINARY STUDY OF THE EFFECT ON THE PREGNANT RAT INCORPORATING TOXICOKINETICS	-	19■■■-19■■■.9	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	参考
4.2.3.5.2.2	RRLE93F3001	A STUDY OF THE EFFECT OF ucb 28556 ON THE PREGNANCY OF THE RAT: INCORPORATING TOXICOKINETICS	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.5.2.3/ref	RRLE92G0903	A PRELIMINARY STUDY OF THE EFFECT ON THE PREGNANT RABBIT INCORPORATING TOXICOKINETICS AND PILOT STUDY OF THE EFFECT ON NON-PREGNANT RABBIT	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	参考
4.2.3.5.2.4	RRLE93C3005	A STUDY OF THE EFFECT OF ucb 28556 ON PREGNANCY OF THE RABBIT INCORPORATING TOXICOKINETICS	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.7.2.1	RRLE98H2403	Lymphocyte subset counts in the rat.	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価
4.2.3.7.6.1	RRLE92B1303	BACTERIAL MUTATION ASSAY	-	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価

第5部（臨床試験報告書）								
添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者 または 試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.1.1	A238	Open, randomized, study to determine the food effect on oral bioavailability of ucb 28556 (5mg tablet) after single administration, and to measure the pharmacokinetic parameters of ucb 28556 (5mg tablet) at steady state, after repeated administration for 8 days, in normal healthy male and female volunteers under fasting condition.	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A.,France	海外	社内資料	評価
5.3.1.2.1/ref	A232	Open , randomised, three-way cross-over , single dose study to compare oral bioavailability of two formulations of ucb 28556 (5mg tablet used in clinical trials, 5mg tablet proposed for marketing authorisation purpose), to a 5mg extemporaneous solution of ucb 28556 in normal healthy male and female volunteers under fasting condition.	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A.,France	海外	社内資料	参考
5.3.1.2.2/ref	A00297	Randomized, monocenter, open label, cross-over, single dose bioequivalence study of levocetirizine dihydrochloride 5mg tablet and levocetirizine dihydrochloride 1mL oral drops formulation (5mg/mL) in 24 healthy fasting male and female subjects.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A.,Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.1.2.3/ref	A00318	Randomized, monocenter, open-label, crossover, single dose bioequivalence study of levocetirizine dihydrochloride 5 mg tablet and levocetirizine dihydrochloride 10 mL oral solution (0.5 mg/mL) in 24 healthy fasting male and female subjects.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A.,Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.1.2.4/ref	A00340	Randomized, two period cross-over, single dose bioequivalence trial of levocetirizine dihydrochloride 5mg tablet manufactured by UCB India Ltd and levocetirizine dihydrochloride 5mg tablet manufactured by UCB Farchim S.A. in 16 healthy male subjects under fasting conditions.	-	20■■.■-20■■.■	UCB India Private Limited	海外	社内資料	参考
5.3.1.2.5	adi-bra-2009-0297-pro-v01	COMPARATIVE MULTIMEDIA DISSOLUTION BETWEEN ZYRTEC 10MG TABLET AND TWO XYZAL 5MG TABLETS	-	20■■.■-20■■.■	UCB Farchim SA	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.1 <u>4.2.2.1.2</u>	RRLE92M1401	ANALYTICAL PROCEDURE FOR THE DETERMINATION OF ucb P071IN PLASMA BY HPLC	-	19■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.2 <u>4.2.2.1.3</u>	RRLE93H3101	Analytical procedure for the determination of the enantiomers of ucb P071 in plasma by reverse phase HPLC	-	19■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者 または 試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.4.3 <u>4.2.2.1.4</u>	RRLE93M2101	Analytical procedure for the determination of the enantiomers of ucb P071 in urine by reverse phase HPLC	-	19■■.■-19■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.4 <u>4.2.2.1.5</u>	RRLE94L1501	DETERMINATION OF CETIRIZINE IN URINE SAMPLES COLLECTED DURING BIO-PHARMA CLINICAL STUDY No194.547	-	19■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.5 <u>4.2.2.1.6</u>	RRLE98G0701	VALIDATION OF A LC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ucb 28556 AND ITS METABOLITE ucb P026 IN HUMAN PLASMA	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.6	RRLE00B0404	Validation of an analytical assay for the enantioselective determination of hydroxydine and cetirizine in plasma samples by LC/ESI/MS with column switching	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.7	RRLE02C0402	VALIDATION OF A LC/MS/MS ASSAY FOR THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF EFLETIRIZINE AND CETIRIZINE IN HUMAN PLASMA	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.8	RRLE08C1301	Validation of analytical assay for the determination of Levocetirizine in plasma samples using a chiral LC-MS/MS method	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.1.4.9	RRLE00E1102	Bioanalytical Report(Plasma Levels) ucb28556	-	20■■.■報告	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.2.1.1 <u>4.2.2.3.4</u>	RRLE04K2002	In Vitro Protein Binding of [14C]-ucb P071 and [14C]-ucb 28556 to Human Plasma	-	20■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.2.1.2 <u>4.2.2.3.5</u>	RRLE00K3002	In Vitro Binding of [14C]-Levocetirizine to Human Plasma Proteins and Blood Distribution	-	20■■.■-20■■.■	■■■■ France	海外	社内 資料	評価
5.3.2.2.1 <u>4.2.2.4.2</u>	RRLE99J2001	Comparative in vitro metabolism in human liver microsomes	-	19■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.2.2.2 <u>4.2.2.4.5</u>	RRLE05B0302	In vitro evaluation of ucb 28556 as an inducer of cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase expression in cultured human hepatocytes	-	20■■.■-20■■.■	■■■■■ USA	海外	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者 または 試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.2.2.3 4.2.2.4.9	RRLE98A2001	Investigation of the potential inhibitory effect of ucb 28556 on the metabolism of cytochrome P450 (CYP) model substrates	-	19■■.■-19■■.■	■■■■ UK	海外	社内 資料	評価
5.3.2.3.1/ref 4.2.2.3.6/ref	-	Role of OATP and OAT transporters in levocetirizine cellular uptake	Schwarz UI, Leake BF, Kim RB et al	2006.10報告	Vanderbilt Univ.	海外	Drug Metab Rev 2006 38 suppl2: 239	参考
5.3.2.3.2 4.2.2.3.7	RRLE02A2403	Characterization of the Transport Through the Caco-2 (HTB-37) Model	-	20■■.■-20■■.■	UCB Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.3.1.1	111580	日本人健康成人男性におけるレボセチリジン5mgおよびセチリジン10mgの単回経口投与時のレボセチリジンの薬物動態の比較、ならびにレボセチリジン5、10mgおよびセチリジン10mgの単回経口投与時の安全性および薬物動態の検討	-	20■■.■-20■■.■	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価
5.3.3.1.2	A221	Open, randomized, Two-Way Cross-Over Study to Compare the Oral Disposition of ucb 28556 when given alone (10mg) or as the racemate (Cetirizine.2HCl -20mg) as a Single Dose of an extemporaneous solution in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.3.1.3/ref	A233	The excretion and plasma kinetics of total radioactivity in man following a single oral administration of [ <sup>14</sup> C]-ucb 28556, 5mg in a gelatin capsule:an open study in healthy volunteers	-	19■■.■報告	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.3.3.1	A230	Open-label, not randomised, multicentre, single dose pharmacokinetics study of 5mg of ucb 28556, orally administered in subjects with normal renal function or with different degrees of renal function impairment	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.3.3.2	A234	Open-label, not randomised, monocentre, single dose pharmacokinetic study of 5mg of ucb28556, orally administered in subjects with end-stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.4.1.1	A184	DOUBLE-BLIND CROSSOVER COMPARISON AT RANDOM BETWEEN CEITRIZINE (5MG, SINGLE ORAL INTAKE), ucb 28556 (2.5MG, SINGLE ORAL INTAKE) AND gsk002* (2.5MG, SINGLE OIWL INTAKE) ON THE HISTAMINE-INDUCED WEAL AND FLARE SKIN REACTION IN NORMAL HEALTHY VOLUNTEERS	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.2	A190	DOUBLE-BLIND CROSS-OVER COMPARISON AT RANDOM BETWEEN CETIRIZINE (10mg, single oral intake), ucb 28556(5mg, single oral intake), gsk002* (5mg, single oral intake) AND A PLACEBO IN A NASAL PROVOCATION TEST WITH HISTAMINE IN ADULT HEALTHY VOLUNTEERS	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.3	A252	Double-Blind Randomised Single Oral Dose Six-Way Crossover Study to Compare Levocetirizine 5mg (Tablet) with Ebastine 10mg (Tablet), Fexofenadine 180mg (Tablet), Loratadine 10mg (Tablet), Mizolastine 10mg (Tablet) and Placebo on Histamine Induced Wheal and Flare During 24 Hours in 18 Healthy Male Subjects	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.4/ref	A00351	A randomized double-blind, placebo controlled, crossover trial in healthy male adult subjects: comparison of the efficacy of levocetirizine 5-mg tablet single oral dose and fexofenadine 120-mg tablet single oral dose on the changes in nasal skin temperature induced by histamine provocation, and measured by thermography.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.4.1.5	A246	A double blind, mono-center, placebo-controlled, randomized, crossover study to investigate the equivalence between levocetirizine 5mg o.d. and placebo capsules p.o. in single dose and repeated dosing in over-the-road driving performance and psychomotor tests in healthy volunteers, with diphenhydramine 50mg capsules o.d. as active control.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.6	A00260	Effect of levocetirizine on cognitive and psychometric function in healthy male volunteers - a double-blind, placebo-controlled, randomised, 3-way crossover study of 5mg levocetirizine, administered orally in capsule form, once daily, for 5 days, in single dose and repeated doses, using 50mg diphenhydramine as positive control.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.7/ref	A00280	Double blind, randomized, placebo-controlled, single oral dose, cross-over trial to compare Ievocetirizine (tablet 5mg) and desloratadine (tablet 5mg) on histamine induced wheal and flare during 24 hours in 18 healthv volunteers.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.4.1.8/ref	A00305	A pilot, randomized trial: evaluation of the dose response effects of nasal histamine challenges (70µg to 1120µg) (Part A) and double-blind, placebo controlled, cross-over evaluation of the effects of levocetirizine (5mg) oral tablet in single dose versus desloratadine (5mg) oral tablet or placebo (Part B), on nasal temperature, measured by facial thermography on healthy male adults stimulated by nasal histamine challenge.	-	20■■■-20■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.1.9/ref	A00380	A randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, cross-over exploratory trial in healthy male adult subjects. Comparison by means of infrared thermography of the anti-H1 potency of levocetirizine 5mg and cetirizine 10mg tablet single oral dose after nasal histamine provocation.	-	2004.7-2004.10	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.1/ref	A00412	Double blind, double-dummy, five parallel groups, randomized, exploratory clinical trial to compare the efficacy of single dose of levocetirizine 2.5mg oral drops (5mg/mL), levocetirizine 5mg oral tablets, cetirizine 5mg oral drops (10mg/mL) and cetirizine 10mg oral tablets to placebo in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) in ragweed sensitive subjects exposed to ragweed pollen in an Environmental Exposure Unit (EEU).	■■■ ■■■■	20■■■-20■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.2/ref	A00379	Double blind, double dummy, parallel groups, randomized, placebo-controlled exploratory clinical trial to compare the efficacy of a single dose of levocetirizine 5 mg tablets and cetirizine 10 mg tablets in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in ragweed sensitive subjects exposed to pollen challenge in an Environmental Exposure Unit (EEU).	■■■ ■■■■	20■■■-20■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.3/ref	A245	A randomised double-blind, three way, Cross-Over, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of Levocetirizine 5mg od (oral capsules) and Loratadine 10mg od (oral capsules) in reducing symptoms of Perennial Allergic rhinitis in House Dust Mites sensitised subjects exposed for two consecutive days during 6 hours to this allergen in the Vienna Challenge Chamber.	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	19■■■-19■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.4/ref	A256	A randomized double-blind, three way cross-over, Placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of Levocetirizine 5mg od (oral capsules) and Loratadine 10mg od (oral capsules) in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass-pollen sensitized subjects exposed for two consecutive days during 6 hours to this allergen in the Vienna Challenge Chamber.	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■■-20■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.4.2.5/ref	A00324	A randomized, double-blind, three way cross-over, placebo controlled trial to compare the efficacy and safety of levocetirizine 5mg od(oral tablets) and fexofenadine 120mg od (oral tablets) in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized adults exposed for 2 consecutive days during 4 and 6 hours respectively to this allergen in the Vienna Challenge Chamber.	■■■■ ■■■■	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.6/ref	A254	Pharmacological, monocentre, cross-over, double-blind, randomised, placebocontrolled study of levocetirizine 5mg (one tablet daily, administered 6 days p.o.), in IgE-dependent hypersensitivity cutaneous reaction in grass pollen allergic volunteers.	■ ■■■■■■■■	19■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.7/ref	A00331	A double-blind, parallel, placebo-controlled study of levocetirizine 5mg tablets q.d. vs. desloratadine 5mg tablets q.d. to determine clinical onset of action and efficacy in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in ragweed sensitive subjects exposed to pollen challenge in an environmental exposure unit (EEU).	■■■■■■ ■■■■	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., USA	海外	社内 資料	参考
5.3.4.2.8/ref	A00373	Randomized, monocenter, double blind, placebo-controlled, single oral dose, three-way cross-over study, to compare levocetirizine (tablet 5mg) and desloratadine (tablet 5mg) on allergen-induced wheal and flare reaction during 24 hours in 18 adult allergic volunteers.	■■■■ ■■■■■■■■	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.1	ト-4	通年性鼻アレルギーに対するセチリジンの臨床評価 —多施設二重盲検法による至適用量の検討—	奥田稔, 海野徳二, 戸川清 他	1989.12-1990.11	-	国内	耳鼻咽喉 科展望 37(6) 1994, 754-79	評価
5.3.5.1.2	ト-7	通年性鼻アレルギーに対するセチリジンの臨床評価 —ケトチフェンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—	奥田稔, 海野徳二, 戸川清 他	1991.5-1992.11	-	国内	耳鼻咽喉 科展望 1994, 38(1) 116-36	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.3	A217	Multicenter, randomized, parallel group, placebo-controlled double-blind trial comparing the efficacy and the safety of ucb 28556 tablets of 2.5mg, 5mg and 10mg, given once a day per os for 2weeks in adult patients with seasonal allergic rhinitis to grass and/or weed pollen.	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., France UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.4	A222	A randomised multicentre double-blind, phase III study, with three parallel groups, comparing the efficacy and the safety of 5mg ucb 28556, 10mg cetirizine and placebo tablets, administered orally, once a day, in the evening, during one week, in patients suffering from seasonal allergic rhinitis to grass and/or weed pollen.	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.5	A00268	Randomized, double blind, placebo controlled, multicenter, phase III study, of the efficacy and safety of 5 mg levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets, administered once daily in the evening, for two weeks, to subjects suffering from grass pollen allergic rhinitis	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.6	A219	A randomised, multicentre, double-blind, phase II study with four parallel groups, comparing the efficacy and safety of 2.5 mg, 5 mg and 10 mg tablets of ucb 28556, versus placebo, Administered orally, once a day, in the evening during four weeks, in patients suffering from perennial allergic rhinitis to house dust mites.	-	19■■.■-19■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.7	A00265	Randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, Phase II study of the efficacy and safety of 2.5mg, 5mg and 10mg levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets, administered once daily in the evening, for four weeks, to subjects suffering from perennial allergic rhinitis associated with house dust mites.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.8	A00266	Randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, Phase III study, of the efficacy and safety of 5mg levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets, administered once daily at bedtime, for six weeks, to patients suffering from perennial allergic rhinitis associated with house dust mites.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.9	A00333	A double-blind, placebo controlled, randomized, multicenter phase IV trial: Evaluation of the efficacy, using the number of comfortable days, and of the safety of levocetirizine dihydrochloride 5mg oral tablets, administered once daily in the evening, for 30 days, to subjects suffering from perennial allergic rhinitis to house dust mites.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.10	A00264	Randomized, multi center, double-blind, quality of life therapeutic exploratory trial, with two parallel groups, comparing effects on health-related quality of life of 5mg Levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets versus placebo, administered per os once daily in the evening, during six months, to adults suffering from persistent allergic rhinitis	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., France	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.11	A00306	A double-blind, parallel, placebo controlled, 3 arms, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of levocetirizine 5mg oral tablets, administered during 8 weeks preceding and during 8 weeks following the anticipated onset of the grass pollen season, in subjects suffering from seasonal allergic rhinitis associated with pollen-induced asthma.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.12	A00401	A multicentre, double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled study: Evaluation of the efficacy and safety of levocetirizine 5mg and desloratadine 5mg administered orally as capsules once daily, in the morning, over two weeks in patients suffering from Allergic Rhinitis (AR).	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.13	ト-5	セチリジンの慢性蕁麻疹に対する至適用量の検討	吉田彦太郎, 大河原章, 石橋康正 他	1991.7-1992.2	-	国内	基礎と臨 床1994, 28(7) 2107-29	評価
5.3.5.1.14	ト-8	セチリジンの慢性蕁麻疹に対する臨床第Ⅲ相試験 —ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験—	吉田彦太郎, 大河原章, 石橋康正 他	1992.8-1993.3	-	国内	基礎と臨 床1994, 28(7) 2131-45	評価
5.3.5.1.15	A00270	Randomized, double blind, placebo controlled, multi-center, phase II study, of the efficacy and safety of 2.5mg, 5mg and 10mg levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets, administered orally once daily in the evening, for four weeks, to adults suffering from chronic idiopathic urticaria.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.16	A00269	Randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, PhaseIII study, of the efficacy and safety of 5mg levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) tablets, administered orally, once daily in the evening, for four weeks, to adults suffering from chronic idiopathic urticaria.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.17	A00394	A multicenter, double-blind, two parallel groups, randomized trial over four weeks of treatment to compare the clinical efficacy and safety of levocetirizine 5mg oral capsules once daily in the morning vs. desloratadine 5mg oral capsules once daily in the morning in subjects suffering from Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	評価
5.3.5.1.18/ref	A00348	A Multicentre, Randomised, Investigator Blinded, Active-control, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of 5 mg Levocetirizine oral tablets, once daily versus 10 mg Loratadine oral tablets, once daily for the treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR).	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.19/ref	A00391	A monocenter, double-blind, randomized trial, with two parallel groups comparing the clinical efficacy of levocetirizine 5mg capsules and desloratadine 5mg capsules taken once a day over 3 weeks of treatment in adult subjects suffering from seasonal allergic rhinitis (SAR) due to grass pollen	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.20/ref	A00303	A double-blind, placebo controlled, randomized multicenter, PhaseIV trial: Evaluation of the efficacy and safety, for children from 6 to 12 years old, suffering from seasonal allergic rhinitis, of levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) 5mg tablets, administered orally once daily in the evening, for 6 weeks	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.21/ref	A00349	A Multicentre, Randomised, Investigator blinded, Active-control, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of 5mg Levocetirizine oral tablets, once daily versus 10mg Loratadine oral tablets, once daily for the treatment of Perennial Allergic Rhinitis (SAR).	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.22/ref	A00299	A double-blind, single center, randomized, active comparator controlled study to evaluate the efficacy and safety of levocetirizine (oral capsules of 5mg o.d.) at a dose of 5mg/day compared to loratadine 10mg/day, oral capsules, in adults suffering from perennial allergic rhinitis and treated during 2 weeks.	-	20■■■■-20■■■■	UCB Pharma S.A., Belgium UCB Pharma Ltd., Taiwan	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.23/ref	A00304	A double blind, placebo-controlled, randomized multi-center, Phase III trial: evaluation of the efficacy and safety, on 6 to 12 years old children, suffering from perennial allergic rhinitis due to house dust mites, of levocetirizine dihydrochloride (ucb 28556) 5mg tablets, administered orally once daily in the evening, for four weeks.	-	2002.4-2002.9	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.24/ref	A00334	A Multicentre, Randomised, Investigator Blinded, Active-control, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of 5mg Levocetirizine oral tablets, once daily versus 10mg Loratadine oral tablets, once daily for the treatment of Chronic Idiopathic Urticaria (CIU).	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.25/ref	A00410	A multi-center, double-blind, double-dummy, randomized, active-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of Xyzal® 5mg od vs Zyrtec® 10mg od in subjects aged 15 years and above with dermatitis and eczema	-	20■■.■-20■■.■	UCB Korea	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.26/ref	A00309	The Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC™)study A multi-country, double blind, placebo-controlled, randomized, parallel group trial: Evaluation of the efficacy and safety of levocetirizine (5mg/mL oral drops - 0.125mg/kg b.w. b.i.d.) administered for 18 months in preventing the onset of asthma in 12 to 24 months old children who suffer from atopic dermatitis and are sensitized to grass pollen and / or house dust mite allergens	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.27/ref	A00384	The prolongation of the EPAAC™ trial (Early Prevention of Asthma in Atopic Children), a multi-country, double-blind, placebo controlled, follow-up trial with 3 parallel groups (LCTZ-LCTZ, LCTZ-PLC and PLC-PLC): Evaluating the long term efficacy and safety of levocetirizine (5mg/mL oral drops -0.125mg/kg b.w. b.i.d.) administered for an additional 18-month period in preventing the onset of asthma in children coming from the EPAAC™ trial (A00309)	-	20■■.■-20■■.■ (試験中止)	UCB Pharma S.A.,	海外	社内 資料	参考
5.3.5.1.28	A424	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対するプラセボを対照としたCetirizineドライシロップ（2.5mg又は5mg 1日2回投与）の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービー パン株式会社 グラクソ・スミ スクライン株式会社	国内	社内 資料	評価
5.3.5.1.29	A381	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（3歳以上、15歳未満）に対するCetirizineドライシロップ（2.5mg又は5mg 1日2回投与）の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービー パン株式会社 グラクソ・スミ スクライン株式会社	国内	社内 資料	評価

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.30	A275	A double-blind, parallel, active comparator controlled, randomized trial; comparison of the efficacy and safety in children with perennial allergic rhinitis of cetirizine tablets (10mg o.d., 5mg b.i.d.) versus ketotifen dry syrup 0.1% (1mg b.i.d.).	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービージャ パン株式会社	国内	社内 資料	評価
5.3.5.1.31	A387	アトピー性皮膚炎を有する小児（3歳以上、15歳未満）に対するCetirizineドライシロップ（2.5mg又は5mg 1日2回投与）の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービージャ パン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価
5.3.5.2.1	ト-9	セチリジンの湿疹・皮膚炎群、痒疹群および皮膚瘙癢症に対する臨床試験	吉田彦太郎, 大河原章, 石橋康正 他	1992.7-1993.3	-	国内	基礎と臨 床1994, 28(7) 2147-62	評価
5.3.5.2.2	ト-13	セチリジンの気管支喘息に対する臨床的検討 —長期投与試験—	藤村政樹, 渡辺彰, 西 耕一 他	1992.2-1993.12	-	国内	基礎と臨 床1994, 28(7) 2048-87	評価
5.3.5.2.3/ref	A00392	A pilot, open, monocenter, randomized two parallel groups, clinical efficacy trial: Comparison continuous versus on demand regimen of treatment with levocetirizine 5mg oral tablets, once a day, in adults suffering from PErsistent allergic Rhinitis (PER) over six months.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考
5.3.5.2.4/ref	A00385	A 4 weeks open, multi-center study evaluating the safety of levocetirizine 1.25 mg b.i.d. given as 0.5 mg/mL oral solution in 2 to 6 year-old children suffering from allergic rhinitis	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内 資料	参考

添付資料番号	DocumentNo. またはStudyNo.	タイトル	著者	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.2.5/ref	A00315	A non-controlled, pilot, multi-centric, open study of the efficacy and safety of levocetirizine dihydrochloride 5 mg/mL oral drops given 0.125 mg/kg b.i.d. during 90 days in the treatment of recurrent cough associated with other allergic symptoms, e.g. wheezing in children aged 1-2 years.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.6	A388	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対する Cetirizine ドライシロップ（2.5mg又は5mg 1日2回投与）の長期投与試験－12週投与時の安全性の検討－	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービー ジャパン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.7	A389	各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対する Cetirizine ドライシロップ（2.5mg又は5mg 1日2回投与）の長期投与試験－12週投与時の安全性の検討－	-	20■■.■-20■■.■	ユーシービー ジャパン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.4.1/ref	A00263	Randomised, double blind, single centre, two way crossover, placebo controlled study, to assess the safety of single and multiple doses of UCB 28556 (levocetirizine dihydrochloride) 30 mg OD (5 mg oral tablets) on QTc and others ECG characteristics in healthy male and female subjects.	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.2/ref	A00419	Four-way crossover, randomized, placebo-and moxifloxacin-controlled study of the effect of levocetirizine on cardiac repolarization in 52 healthy male and female subjects	-	20■■.■-20■■.■	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.6.1/ref.	-	Periodic Safety Update Report (From 03 July 2005 to 02 July 2008)	-	20■■.■報告	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.6.2/ref.	-	Periodic Safety Update Report (From 03 July 2008 to 06 January 2010)	-	20■■.■報告	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考
5.3.6.3/ref.	-	Periodic Safety Update Report(From 07 January 2010 to 05 May 2010)	-	20■■.■報告	UCB Pharma S.A., Belgium	海外	社内資料	参考

## 1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 4.2.3.5.3 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
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.3 **In Vitro-In Vivo**の関連を検討した試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書