

規制区分：

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

ザイザルシロップ0.05%

Xyzal[®] Syrup

レボセチリジン塩酸塩シロップ



貯法：室温保存、遮光
使用期限：包装に表示

承認番号	22600AMX00030
薬価収載	2014年4月
販売開始	2014年4月
国際誕生	2001年1月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の日安(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。

【組成・性状】

成分・含量	1mL中にレボセチリジン塩酸塩0.5mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール液、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、香料、精製水
性状	無色透明の液である。
pH	4.7~5.3

【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1回10mL(レボセチリジン塩酸塩として5mg)を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mL(レボセチリジン塩酸塩として10mg)とする。

〔小児〕

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

通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5mL(レボセチリジン塩酸塩として1.25mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5mL(レボセチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

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

【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) 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。]

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。

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

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

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。国内の成人において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

〈レボセチリジン塩酸塩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。(ザイザル錠承認時)

〈レボセチリジン塩酸塩の国内における試験〉

〔小児〕

生後6ヵ月以上2歳未満のアレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象とした臨床試験60例中、副作用は認められなかった。(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〕

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

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

〔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(頻度不明^{注2)}): ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣(頻度不明^{注2)}): 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害(0.6%)、黄疸(頻度不明^{注2)}): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、AI-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^{注2)}): 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。

※※(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。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

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

注3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

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^{注1)}塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳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。

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。特に小児では激越、落ち着きのなさがあらわれることがある。

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

【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 5 mg(シロップ)を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後0.75時間には最高血漿中濃度203.3ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった。セチリジン塩酸塩10mg(ドライシロップ)を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度196.5ng/mLに到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった¹⁾。

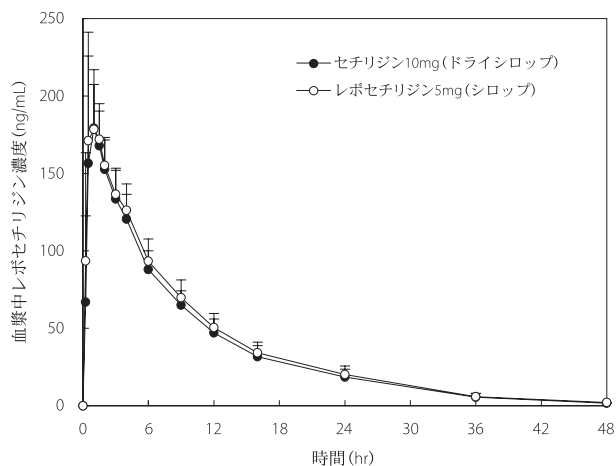


図-1 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

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	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng.hr/mL)
レボセチリジン (シロップ)	5 mg	0.75 (0.50-1.50)	203.3±42.49	7.91±1.00	1844.7±317.56
セチリジン (ドライシロップ)	10mg	1.00 (0.50-1.50)	196.5±31.31	7.85±1.00	1737.1±278.99

n=20、平均値±標準偏差、tmax：中央値(範囲)

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩 5 mg(錠剤)を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度232.6ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった。また、10mgを単回経口投与したとき、投与量増量に伴うCmaxの上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mg(錠剤)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に到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった²⁾。

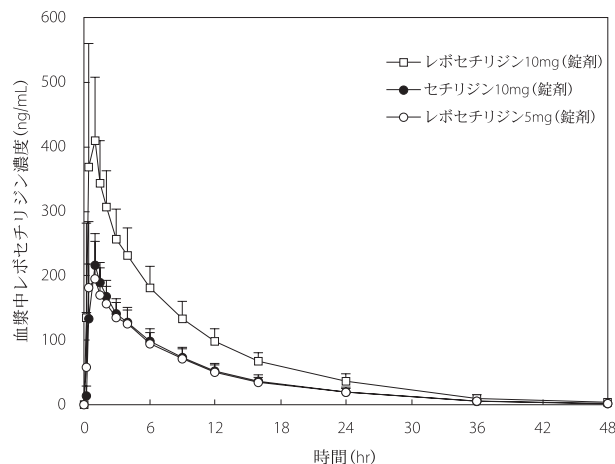


図-2 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

表-2 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng.hr/mL)
レボセチリジン (錠剤)	5 mg	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 (錠剤)	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、tmax：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 5 mg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、AUC0-24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 5 mg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tmaxは約1.3時間遅延し、Cmax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 5 mg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：[¹⁴C]-レボセチリジン(0.2～5 μg/mL)のin vitroでのヒト血漿蛋白結合率は約92%であった。

3. 代謝

(1) 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)。

(2) レボセチリジンは臨床用量のCmax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 5 mg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 5 mg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[¹⁴C]-レボセチリジン塩酸塩溶液 5 mg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³⁾。

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 5 mg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AUC0-∞は約1.8～5.7倍増加し、t1/2は約1.4～3.9倍に延長した。

表-3 レボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

CLcr：クレアチニンクリアランス

CLr：腎クリアランス

CL/f：全身クリアランス

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、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた(外国人データ)。

表-4 肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

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-5 高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、tmax：中央値(範囲)

8. 小児等における薬物動態

アレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児(生後6ヵ月以上2歳未満)に、レボセチリジン塩酸塩1.25mgを生後6ヵ月以上1歳未満の小児には1日1回、1歳以上2歳未満の小児には1日2回投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は下記の通りであった。

表-6 小児におけるレボセチリジン濃度

被験者	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
生後6ヵ月以上1歳未満	216.1±81.7 (29)	21.6±19.2 (30)
1歳以上2歳未満	203.4±69.1 (29)	53.8±25.8 (29)

平均値±標準偏差(例数)

【臨床成績】

国内及び海外で実施されたレボセチリジン塩酸塩の臨床成績、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

それぞれ健康成人男性20例を対象とした生物学的同等性試験2試験において、レボセチリジン塩酸塩5mg及びセチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのCmax及びAUC_{0-48h}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錠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^{4)~7)}。

表-7 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)

(セチリジン塩酸塩錠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錠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-8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塩を対照とする二重盲検比較試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

表-8 全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療評 価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{c)} (標準偏差)
セチリジン 塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)
セチリジン塩酸塩 vs プラセボ		点推定値 ^{c)} 0.60	95%信頼区間 ^{c)} [0.15~1.05]	p値 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(治療薬投与開始日の前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-9に示した。その結果から、ケトチフェンマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

表-9 全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

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

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

a) 変化量が算出可能な被験者数

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

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

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国内臨床成績(投与期間2週間、解析対象60例)

国内6施設で生後6ヵ月以上2歳未満のアレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象として実施された非対照非盲検試験において、レボセチリジン塩酸塩シロップ1.25mgを6ヵ月以上1歳未満の小児では1日1回、1歳以上2歳未満の小児では1日2回、2週間投与した。

(1) アレルギー性鼻炎に対する臨床効果

アレルギー性鼻炎の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合(「中等度改善」以上の症例/総症例)は、75%(15/20例)であった。

(2) 皮膚疾患に伴うそう痒に対する臨床効果

皮膚疾患に伴うそう痒の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合(「中等度改善」以上の症例/総症例)は、73%(29/40例)であった。また、そう痒の重症度の治療開始日からの変化量(平均値±標準偏差)は、投与1週時:0.7±0.85、投与2週時:1.0±1.01であった。

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

表-10 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象としたプラセボ対照二重盲検比較試験においてレボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、2週間投与した。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、6週間投与した。その結果、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び目のそう痒)の合計スコアを有意に改善した⁹⁾。

表-11 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錠5mgを1日1回、4週間投与した。その結果、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目としたそう痒重症度スコアを有意に改善した⁹⁾。

表-12 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H₁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H₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₁受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミンH₂、ヒスタミンH₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い(ヒト、ラット、モルモット)¹⁰⁾。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¹¹⁾。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)¹²⁾。

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)¹³⁾。

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】

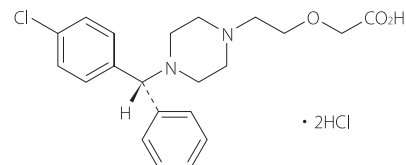
一般名:レボセチリジン塩酸塩(Levocetirizine hydrochloride)

化学名:2-(2-[4-[(R)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy)acetic acid dihydrochloride

分子式:C₂₁H₂₅ClN₂O₃・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】

ザイザルシロップ0.05%:200mL

【主要文献】

- 1) Ino, H, et al. : J Drug Assess, **3**, 38-42 (2014)
- 2) 井野比呂子ほか：臨床薬理, **41**, 309-315 (2010)
- 3) Benedetti MS, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **57**, 571-582 (2001)
- 4) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望, **37**, 754-779 (1994)
- 5) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床, **28**, 2107-2129 (1994)
- 6) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床, **28**, 2147-2162 (1994)
- 7) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床, **28**, 2163-2173 (1994)
- 8) Potter PC, et al. : Allergy, **58**, 893-899 (2003)
- 9) Kapp A, et al. : Int J Dermatol, **45**, 469-474 (2006)
- 10) Gillard M, et al. : Mol Pharmacol, **61**, 391-399 (2002)
- 11) Christophe B, et al. : Eur J Pharmacol, **470**, 87-94 (2003)
- 12) Devalia JL, et al. : Allergy, **56**, 50-57 (2001)
- 13) 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
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>

®登録商標