

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
処方箋医薬品^{注1)}

承認番号	30200AMX00161000
薬価収載	2020年6月
販売開始	2020年6月

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」

LEVOCETIRIZINE HYDROCHLORIDE Tablets 5mg/MEIJI

レボセチリジン塩酸塩錠

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（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
- 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

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」は、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	レボセチリジン塩酸塩5mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン

(2)製剤の性状

剤形	色	外形		
		表	裏	側面
楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	白色			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		長径: 8.1 短径: 4.6	3.4	103

【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 [痙攣を発現するおそれがある。]

(2)重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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2)} 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2)} 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2)} 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2)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注2)} 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2)} 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2)} 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2) 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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1)重大な副作用（頻度不明）

- ①ショック、アナフィラキシー**：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**：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1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

③肝機能障害、黄疸：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。

④血小板減少：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。

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。

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

注3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

(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2)}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2) 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。

(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) 生物学的同等性試験

レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レボセチリジン塩酸塩として5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

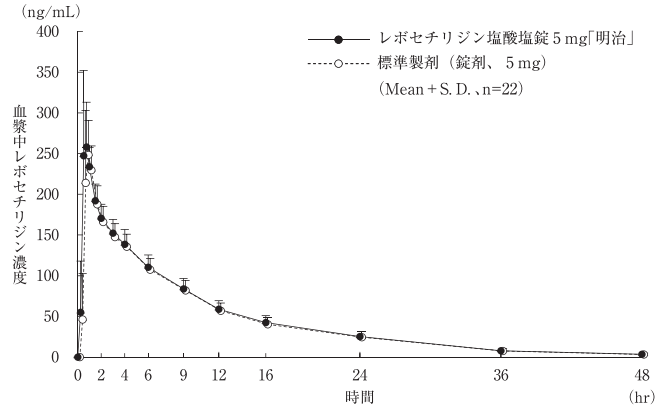


図1 5mg錠投与時の血漿中レボセチリジン濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」	22	2163.34 ±337.16	292.54 ±47.16	0.7 ±0.2	8.32 ±1.19
標準製剤 (錠剤、5mg)	22	2089.69 ±288.82	269.06 ±45.00	0.7 ±0.2	8.31 ±1.15

Mean ± S. D.

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 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Cmaxの上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度228.3ng/mLに達し、消失半減期は約7.3時間であった²⁾。

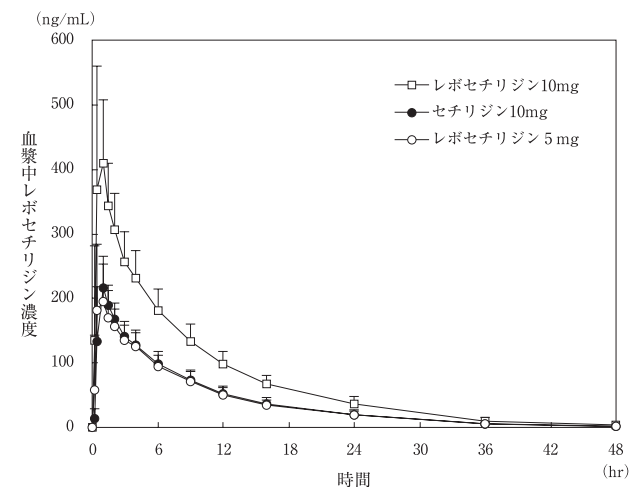


図2 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20, Mean + S. D.)

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

n=20、Mean±S. D.、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、AUC₀₋₂₄について算出した累積係数は1.08であった²⁾。

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³⁾。

(3)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²⁾。

血漿蛋白結合率：¹⁴C-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²⁾。

(4)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で代謝される⁴⁾(*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²⁾(*In vitro*試験)。

(5)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²⁾。

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²⁾(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²⁾。

(6)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_{0-∞}は約1.8~5.7倍増加し、T_{1/2}は約1.4~3.9倍に延長した²⁾。

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

Mean±S. D.

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

(7)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²⁾。

(8)高齢者における体内動態(外国人データ)

高齢者9例にレボセチリジン塩酸塩30mgを1日1回6日間反復経口投与したときのレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人と比較して約25%低かった²⁾。

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	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

Mean±S. D.、Tmax：中央値(範囲)

【臨床成績】**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⁵⁾。

表5 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
	セチリジン10mg	278	3.87	3.89	(-0.41, 0.17)

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比較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、鼻のそう痒及び眼のそう痒)の合計スコアを有意に改善した⁵⁾。

表6 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⁵⁾。

表7 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
	5 mg	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⁶⁾。

(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⁷⁾。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⁷⁾。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)⁷⁾。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⁷⁾。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)²⁾。

(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)⁷⁾。

(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)²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：レボセチリジン塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

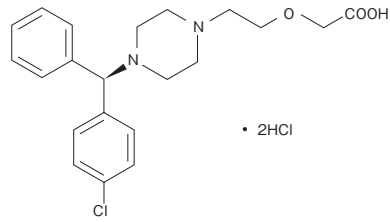
一般名：レボセチリジン塩酸塩 Levocetirizine hydrochloride

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：



【取扱い上の注意】

安定性試験

包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁸⁾。

【包装】

PTP包装 100錠(10錠×10シート) 500錠(10錠×50シート)

【主要文献】

- 社内資料：レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.2
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.1
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.6.4
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.6
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.6.1
- ザイザル錠：2010年10月27日承認、CTD2.6.2
- 社内資料：レボセチリジン塩酸塩錠5mg「明治」の安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438