

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤
日本薬局方フェキソフェナジン塩酸塩錠**アレグラ[®]錠30mg****アレグラ[®]錠60mg****Allegra[®] Tablets**

アレルギー性疾患治療剤

フェキソフェナジン塩酸塩製剤

アレグラ[®]ドライシロップ5%**Allegra[®] Dry Syrup**

剤 形	アレグラ錠30mg・60mg : フィルムコート錠 アレグラドライシロップ5% : ドライシロップ剤			
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない			
規 格 ・ 含 量	アレグラ錠30mg : 1錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩30mg含有 アレグラ錠60mg : 1錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩60mg含有 アレグラドライシロップ5% : 1g中に日局フェキソフェナジン塩酸塩50mg含有			
一 般 名	和名 : フェキソフェナジン塩酸塩 (JAN) 洋名 : Fexofenadine Hydrochloride (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日		アレグラ錠30mg	アレグラ錠60mg	アレグラ ドライシロップ5%
	製造販売 承認年月日	2006年10月20日	2000年 9月22日	2014年 1月17日
	薬価基準 収載年月日	2006年12月 1日	2000年11月17日	2014年 4月17日
	発売年月日	2007年1月 9日	2000年11月17日	2015年 1月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	アレグラ錠30mg・60mg 製造販売 : サノフィ株式会社			
	アレグラドライシロップ5% 製造販売 : サノフィ株式会社 提 携 : ADARE社			
医薬情報担当者の連絡先				
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医薬品関連:くすり相談室(平日9:00~17:00) TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/			

本 I F は 2023 年 5 月改訂（アレグラ錠30mg・60mg）、2022 年 2 月改訂（アレグラドライシロップ5%）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯…………… 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
- 2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 3
- 3. 構造式又は示性式…………… 3
- 4. 分子式及び分子量…………… 3
- 5. 化学名(命名法)…………… 4
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
- 7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 7
 - (2) 製剤の物性…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 7
- 2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 7
 - (2) 添加物…………… 7
 - (3) その他…………… 7
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
- 4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
- 5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
- 7. 溶出性…………… 9
- 8. 生物学的試験法…………… 9

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
- 10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
- 11. 力価…………… 10
- 12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 10
- 14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果…………… 11
- 2. 用法及び用量…………… 11
- 3. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床効果…………… 11
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 15
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 15
 - (5) 検証的試験…………… 16
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 16
 - 2) 比較試験…………… 20
 - 3) 安全性試験…………… 22
 - 4) 患者・病態別試験…………… 22
 - (6) 治療的使用…………… 23
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…………… 23
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 23

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
- 2. 薬理作用…………… 24
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 24
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 34
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 37

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法…………… 38
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 38
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 38
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 38
 - (4) 中毒域…………… 44
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 44
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 45
- 2. 薬物速度論的パラメータ…………… 45
 - (1) コンパートメントモデル…………… 45
 - (2) 吸収速度定数…………… 45
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 45
 - (4) 消失速度定数…………… 45

(5) クリアランス	45	(1) 臨床使用に基づく情報	68
(6) 分布容積	46	(2) 非臨床試験に基づく情報	68
(7) 血漿蛋白結合率	46		
3. 吸収	46	IX. 非臨床試験に関する項目	
4. 分布	46	1. 薬理試験	69
(1) 血液－脳関門通過性	46	(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に 関する項目」参照）	69
(2) 血液－胎盤関門通過性	47	(2) 副次的薬理試験	69
(3) 乳汁への移行性	48	(3) 安全性薬理試験	69
(4) 髄液への移行性	48	(4) その他の薬理試験	72
(5) その他の組織への移行性	49	2. 毒性試験	74
5. 代謝	50	(1) 単回投与毒性試験	74
(1) 代謝部位及び代謝経路	50	(2) 反復投与毒性試験	75
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の 分子種	50	(3) 生殖発生毒性試験	75
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50	(4) その他の特殊毒性	76
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	50		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	50	X. 管理的事項に関する項目	
6. 排泄	50	1. 規制区分	77
(1) 排泄部位及び経路	50	2. 有効期間又は使用期限	77
(2) 排泄率	50	3. 貯法・保存条件	77
(3) 排泄速度	50	4. 薬剤取扱い上の注意点	77
7. 透析等による除去率	51	(1) 薬局での取り扱いについて	77
		(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意 すべき必須事項等）	77
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		5. 承認条件等	77
1. 警告内容とその理由	52	6. 包装	77
2. 禁忌内容とその理由	52	7. 容器の材質	78
3. 効能又は効果に関連する注意とその理 由	52	8. 同一成分・同効薬	78
4. 用法及び用量に関連する注意とその理 由	52	9. 国際誕生年月日	78
5. 重要な基本的注意とその理由	52	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	78
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53	11. 薬価基準収載年月日	79
(1) 合併症・既往歴等のある患者	53	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	79
(2) 腎機能障害患者	53	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	79
(3) 肝機能障害患者	53	14. 再審査期間	80
(4) 生殖能を有する者	53	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	80
(5) 妊婦	53	16. 各種コード	80
(6) 授乳婦	53	17. 保険給付上の注意	80
(7) 小児等	53		
(8) 高齢者	54	XI. 文 献	
7. 相互作用	54	1. 引用文献	81
(1) 併用禁忌とその理由	54	2. その他の参考文献	81
(2) 併用注意とその理由	54		
8. 副作用	55	XII. 参考資料	
(1) 重大な副作用と初期症状	55	1. 主な外国での発売状況	82
(2) その他の副作用	56	2. 海外における臨床支援情報	85
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67		
10. 過量投与	68	XIII. 備 考	
11. 適用上の注意	68	その他の関連資料	87
12. その他の注意	68		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレグラ（一般名：フェキソフェナジン塩酸塩）は、サノフィ社（当時 Marion Merrell Dow, Inc.）が開発したアレルギー性疾患治療剤で、ヒスタミン H₁受容体拮抗作用だけでなく、各種ケミカルメディエーター遊離抑制作用、炎症性サイトカイン遊離抑制作用、好酸球遊走抑制作用などを示す（*in vitro*、モルモット）。

非臨床試験において、脳へ移行しにくく、中枢抑制作用の弱いことが示唆され、成人における航空機乗組員を想定した試験、自動車運転能力シミュレーター試験、ワープロ入力作業試験において、作業能率に及ぼす影響はプラセボとの間に有意差を認めなかった（海外データ含む）。また、種々の動物を用いた試験及び海外を含む臨床試験において、QTc 間隔の延長は認められていない。

成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹に対してグローバルで一般に用いられている症状スコアを主要評価項目とした臨床試験により、本邦で初めて効果が証明され、1999年7月に申請、2000年9月に承認を取得した（ブリッジングスタディ実施：ICH-E5ガイドライン）。

成人のアトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症についても、かゆみスコアを主要評価項目とした臨床試験で、明らかなそう痒抑制効果が認められた。なお、アトピー性皮膚炎に対しては、世界で初めて、大規模なプラセボ対照二重盲検比較試験においてプラセボとの有意差が認められ、「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」の効能・効果の追加を2001年6月に申請、2002年4月に承認を取得した。

小児に対しては、「アレルギー性鼻炎」については通年性アレルギー性鼻炎を、「皮膚疾患に伴うそう痒」についてはアトピー性皮膚炎を対象疾患として、実薬を対照とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験を実施した。この結果、フェキソフェナジン塩酸塩の有用性が認められたことから、成人と同じ効能・効果で、用法・用量を「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。」として、適応拡大を2004年2月に申請、2006年10月に承認を取得した。

また、6ヵ月以上7歳未満の小児に対してもフェキソフェナジン塩酸塩を使用できるよう、2014年1月にアレグラドライシロップ5%の承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に対する有効性は、国内又は海外の臨床試験で確認されている。
- ・1日2回投与でアレルギー症状を24時間抑制する事が臨床試験で確認されている（アレルギー性鼻炎：海外データ）。
- ・成人を対象とした国内及び海外の臨床試験での安全性試験から、副作用が少なく、発現頻度においてプラセボと差がなかった。一般的に抗ヒスタミン薬で問題となっている鎮静作用による眠気の副作用も少なく、その発現頻度はプラセボと差がないことが確認されている。その裏付けとして、シミュレーター上の自動車運転能力試験、ワープロ入力試験等のインペード・パフォーマンスを検討した試験では、プラセボと差がないことが確認されている。ま

I . 概要に関する項目

た、PET による検討では、大脳皮質のヒスタミン H_1 受容体の占拠はほとんどみられなかった。

- ・主作用である選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用に加えて化学伝達物質遊離抑制作用を併せ持つ抗アレルギー薬である。
- ・重大な副作用として、**ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少**が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

アレグラ®錠30mg

アレグラ®錠60mg

アレグラ®ドライシロップ5%

(2) 洋名

allegra® 30mg Tablets

allegra® 60mg Tablets

allegra® 5% Dry Syrup

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

フェキソフェナジン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

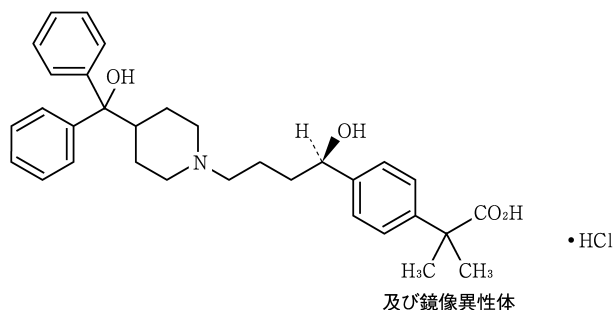
Fexofenadine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

不明

3．構造式又は示性式

構造式：



4．分子式及び分子量

分子式：C₃₂H₃₉NO₄・HCl

分子量：538.12

Ⅱ． 名称に関する項目

5． 化学名 (命名法)

2-(4- { (1*RS*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl) piperidin-1-yl]
butyl} phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride (IUPAC)

6． 慣用名、別名、略号、記号番号

(±)-4-[1-Hydroxy-4-[4-(Hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]butyl]-
 α, α -dimethylbenzeneacetic acid hydrochloride
terfenadine carboxylate hydrochloride
開発コード : MDL 16,455A (アレグラ錠)

7． CAS 登録番号

138452-21-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末であり、結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

1. 各種溶媒に対する溶解性

フェキソフェナジン塩酸塩のメタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール（99.5）、水、アセトニトリル、ジエチルエーテル及びヘキサンに対する溶解性を日局の通則に従って求めた。各種溶媒に対する溶解性は以下のとおりである。

フェキソフェナジン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
メタノール	0.95～0.96	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.5～1.6	溶けやすい
エタノール（99.5）	13～15	やや溶けやすい
水	690～700	溶けにくい
アセトニトリル	1400～1450	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

2. 各種 pH 水溶液に対する溶解性

フェキソフェナジン塩酸塩の pH1.2、3.0、5.0、7.0、9.0及び11.0の緩衝液に対する溶解性を日局の通則に従って求めた。結果を以下に示す。

フェキソフェナジン塩酸塩の各種 pH 水溶液に対する溶解性

pH	1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
1.2	10000 以上	ほとんど溶けない
3.0	10000 以上	ほとんど溶けない
5.0	10000 以上	ほとんど溶けない
7.0	10000 以上	ほとんど溶けない
9.0	10000 以上	ほとんど溶けない
11.0	690～700	溶けにくい

(3) 吸湿性

各種保存条件下におけるフェキソフェナジン塩酸塩の室温での重量増加を調べた。その結果、相対湿度79%以下の条件下では4週間保存しても、重量増加は0.2%に満たず、フェキソフェナジン塩酸塩に吸湿性は認められなかった。

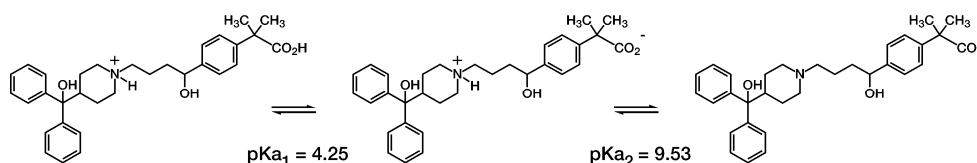
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点199.3℃（自動融点測定装置）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基及びピペリジノ基の pK_a をフェキソフェナジンの塩酸又は水酸化ナトリウム液（25℃）中での溶解度から算出し、それぞれ、4.25及び9.53を得た。これらの解離を以下に示す。



フェキソフェナジン塩酸塩の解離

(6) 分配係数

2.0 (pH7、水-オクタノール系)

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品はラセミ体であるため、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	期 間	結 果
長期保存試験	25℃-60%RH	ポリエチレン（密閉）	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃-75%RH	ポリエチレン（密閉）	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度：40℃、50℃	ポリエチレン（密閉）	6ヵ月	変化なし
	湿度：30℃-90%RH	ポリエチレン（密閉）	1ヵ月	含量に若干の低下が見られたが規格値内であった
		ガラスシャーレ（開放）		
	光：120万 lx・hr、 200W・hr/m ²	ポリエチレン（密閉）	12日	含量に若干の低下が見られたが規格値内であった
		ガラスシャーレ（開放）		

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

	アレグラ錠30mg	アレグラ錠60mg	アレグラドライシロップ5%
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠		白色の顆粒 (ドライシロップ剤)
外形	  	  	—
大きさ(mm)	直径 6.4	長径 12.1、短径 5.6	—
厚さ(mm)	3.4	4.1	—
重量(g)	0.10	0.21	—

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV－7. 溶出性の項目」参照

(3) 識別コード

	アレグラ錠30mg	アレグラ錠60mg	アレグラドライシロップ5%
識別コード	 03	 06	—

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アレグラ錠30mg : 1錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩30mg を含有する。

アレグラ錠60mg : 1錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩60mg を含有する。

アレグラドライシロップ5% : 1g 中に日局フェキソフェナジン塩酸塩50mg を含有する。

(2) 添加物

アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg :

結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ピプロメロース、ポビドン、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

アレグラドライシロップ5% :

エチルセルロース、ジオクチルソジウムスルホサキシネート、含水二酸化ケイ素、精製白糖、キシタンガム、香料

(3) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) アレグラ錠30mg

アレグラ錠30mg の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	期 間	結 果
長期保存試験	25℃-60%RH		PTP包装（気密）	36ヵ月	36ヵ月まで安定 水分及び類縁物質がわずかに増加した
			プラスチックボトル（気密）		36ヵ月まで安定 類縁物質がわずかに増加した
加速試験	40℃-75%RH		PTP包装（気密）	6ヵ月	6ヵ月まで安定 類縁物質がわずかに増加した 水分が増加した
			プラスチックボトル（気密）		6ヵ月まで安定 類縁物質がわずかに増加した
苛酷試験	温度	冷凍/解凍サイクル： -20℃/室温	PTP包装（気密）	28日	28日まで安定 変化なし
			プラスチックボトル（気密）		
		熱サイクル： 5℃/室温/40℃	PTP包装（気密）		
			プラスチックボトル（気密）		
	湿度：30℃-90%RH		PTP包装（気密）	3ヵ月	3ヵ月まで安定 水分が増加した
			プラスチックボトル（気密）		3ヵ月まで安定 変化なし
			ガラスシャーレ（開放）		性状の変化（膨潤）が認められた 水分が増加した 硬度及び溶出率が低下した
	光：120万lx・hr以上及び 200W・hr/m ² 以上		ガラスシャーレ（開放）	12日	12日まで安定 類縁物質がわずかに増加した

(2) アレグラ錠60mg

アレグラ錠60mg の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	期 間	結 果
長期保存試験	25℃-60%RH		PTP包装（気密）	36ヵ月	変化なし
			プラスチックボトル（気密）		
加速試験	40℃-75%RH		PTP包装（気密）	6ヵ月	若干の水分増加
			プラスチックボトル（気密）		変化なし
苛酷試験	温度	冷凍/解凍サイクル： -20℃/室温	PTP包装（気密）	1ヵ月	溶出率に若干の低下が認められたが規格値内であった
			プラスチックボトル（気密）		
		熱サイクル： 5℃/室温/40℃	PTP包装（気密）		
			プラスチックボトル（気密）		
	湿度：30℃-90%RH		PTP包装（気密）	3ヵ月	若干の硬度の低下と水分増加
			プラスチックボトル（気密）		変化なし
			ガラスシャーレ（開放）		水分増加と溶出率低下
	光：120万lx・hr、 200W・hr/m ²		PTP包装（気密）	12日	若干の分解物の増加が認められたが規格値内であった
			プラスチックボトル（気密）		変化なし
			ガラスシャーレ（開放）		若干の分解物の増加が見られたが規格値内であった。また、水分の若干の減少が認められた

IV. 製剤に関する項目

(3) アレグラドライシロップ5%

アレグラドライシロップ5%の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	アルミ分包＋紙箱	24ヵ月	変化なし
加速試験	40±2℃/75±5%RH	アルミ分包＋紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度 冷凍/解凍サイクル ¹⁾ -20℃/室温	アルミ分包＋紙箱	28日	変化なし
	熱サイクル ²⁾ 5℃/室温/40℃	アルミ分包＋紙箱		
	50℃	アルミ分包＋紙箱	1ヵ月	変化なし
	光安定性試験	石英るつぼ（開放）	光：120万 lx・hr 及び200W・ hr/m ² 以上	変化なし

1) -20℃（88時間）→室温（80時間）の7日間を1サイクルとして4サイクル

2) 40℃（88時間）→室温（8時間）→5℃（64時間）→室温（8時間）の7日間を1サイクルとして4サイクル

アレグラドライシロップ5%の安定性試験結果では、長期保存試験で24ヵ月間、加速試験で6ヵ月間、いずれの試験項目においても、経時的な変化を認めず安定であったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」の規定に従って有効期間を3年と設定した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

アレグラドライシロップ5%は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アレグラドライシロップ5%との併用が予想される薬剤、および各種飲料・食品との配合変化試験を行った。

詳しくは「XIII. 備考」参照。

7. 溶出性

アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg：

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩錠」溶出試験に適合する。

アレグラドライシロップ5%：

日本薬局方 一般試験法「溶出試験法（パドル法）」に適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg：

紫外可視吸光度測定法による。

アレグラドライシロップ5%：

赤外吸収スペクトル測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg：

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。

アレグラドライシロップ5%：

〈成人〉

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈小児〉

通常、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（ドライシロップとして1.2g）、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（ドライシロップとして0.6g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

通常、2歳以上7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（ドライシロップとして0.6g）、6ヵ月以上2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15mg（ドライシロップとして0.3g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

1. 成人における国内臨床成績

(1) フェキソフェナジン塩酸塩錠について成人の慢性蕁麻疹患者を対象とした用量検索試験（解析対象214例）及び成人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量比較試験（解析対象307例）が実施された。蕁麻疹の試験では、かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量を、鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計症状スコアの変化量を主要評価項目として評価した^{1),*1)}。

V. 治療に関する項目

国内主要試験成績(1) (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
慢性蕁麻疹	10mg	74	5.68±0.25	-2.12±0.34	p=0.0042
	60mg	68	6.40±0.21	-3.53±0.33	
季節性アレルギー 性鼻炎	プラセボ	105	6.74±0.14	0.07±0.18	p=0.0244
	60mg	100	6.64±0.14	-0.36±0.18	

注：上記試験において慢性蕁麻疹は1回10mg、60mg、120mgの1日2回投与、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボ、1回60mg、120mgの1日2回投与の3群比較で実施されたが、解析結果には慢性蕁麻疹は10mgと60mgの比較のみを、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボと60mgの比較のみをそれぞれ示した。

[Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124(1-3) : 343-345, 2001]

[社内資料]

(2) フェキソフェナジン塩酸塩錠による成人のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験は、かゆみスコアの変化量を主要評価項目として実施した²⁾。

国内主要試験成績(2) (かゆみスコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
アトピー性 皮膚炎	プラセボ	199	4.79±0.05	-0.50±0.06	p=0.0005
	60mg	201	4.68±0.05	-0.75±0.07	

[Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148(6) : 1212-1221, 2003]

また、成人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象に行われた一般臨床試験において、投与前後のかゆみスコア変化量として、それぞれ-1.89 (95%信頼区間 : [-2.26, -1.52]) 及び-2.85 (95%信頼区間 : [-3.50, -2.20]) の改善がみられた^{3),4)}。

[川島 眞 他 : 臨床医薬 18(2) : 297-317, 2002]

[川島 眞 他 : 臨床医薬 18(2) : 319-334, 2002]

2. 小児における国内臨床試験

(1) 小児の通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者を対象に、アレグラドライシロップ5% (6ヵ月～1歳は1回15mg 1日2回、2～11歳は1回30mg 1日2回) を投与した非盲検試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコア (2～11歳)、アトピー性皮膚炎の試験では、かゆみスコア (6ヵ月～11歳) の改善がみられた^{5),6),*2)}。

国内主要試験成績(1) (症状スコア変化量 平均±SD)

対象患者	症例数	投与前	変化量	95%信頼区間
通年性アレルギー性鼻炎	102	5.9±1.3	-1.78±1.88	-2.15～-1.41
アトピー性皮膚炎	103	2.06±0.59	-0.46±0.53	-0.56～-0.36

注：上記試験において通年性アレルギー性鼻炎は6ヵ月～11歳を対象に実施されたが、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量は2～11歳を対象として評価した。

[眞弓 光文 他 : アレルギー・免疫 21(2) : 306-319, 2014]

[眞弓 光文 他 : 臨床医薬 29(12) : 1043-1055, 2013]

[社内資料]

V. 治療に関する項目

(2) 小児の通年性アレルギー性鼻炎患者及びアトピー性皮膚炎患者を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩錠（7～11歳は1回30mg 1日2回、12～15歳は1回60mg 1日2回）あるいは対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ（1回1g 1日2回）を投与した二重盲検比較試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量を、アトピー性皮膚炎の試験ではかゆみスコアの変化量を主要評価項目として評価した。その結果から、対照薬に対するフェキソフェナジン塩酸塩錠の非劣性が検証された^{7),8)}。

小児 国内主要試験成績 (2) (スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果 (共分散分析) *
通年性アレルギー性鼻炎	フェキソフェナジン塩酸塩錠	64	6.09±0.20	-2.06±0.19	差の点推定値：-0.227 95%片側信頼限界上限：0.172 (非劣性限界値=0.9)
	ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ	63	6.10±0.19	-1.83±0.20	
アトピー性皮膚炎	フェキソフェナジン塩酸塩錠	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	差の点推定値：0.050 95%片側信頼限界上限：0.185 (非劣性限界値=0.37)
	ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

*: 投与前スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析を行い、調整済みの2群の差の点推定値及びその95%片側信頼限界上限を示した。

[中川秀己 他：西日本皮膚科 68(5)：553-565, 2006]

[馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床 100(2)補冊(119)：1-20, 2007]

3. 海外臨床成績^{9), 10)}

海外で成人を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、フェキソフェナジン塩酸塩はプラセボに比し症状スコアの有意な減少が示された。

海外主要試験成績 (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
慢性蕁麻疹	プラセボ	90	1.92±0.09	-0.47±0.07	p=0.0001
	60mg	86	1.98±0.10	-1.07±0.07	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	141	8.88±0.14	-1.56±0.20	p=0.0001
	60mg	141	8.81±0.14	-2.64±0.20	

注：上記海外主要試験（12～15歳を含む）はプラセボを対照として3～4用量を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

[Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(5)：443-448, 1997]

[Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104(5)：1071-1078, 1999]

V. 治療に関する項目

4. 精神運動能に対する影響

- (1) 健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第一世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、3剤3期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ワープロ入力試験に及ぼす影響を検討したとき、その影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった¹¹⁾。

[浦江明憲 他：臨床薬理 31(5)：649-658, 2000]

- (2) 健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第二世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ポジトロン放出断層撮影法 (PET) を用いて脳への移行性を検討した結果、フェキソフェナジンによる大脳皮質のヒスタミン H₁受容体の占拠はほとんどみられなかった。また、視覚刺激反応時間検査においてプラセボと差がなかった¹²⁾。

[Tashiro M., et al. : J. Clin. Pharmacology 44(8) : 890-900, 2004]

- (3) 成人のブタクサアレルギー患者に、フェキソフェナジン塩酸塩60mg、第一世代の抗ヒスタミン薬、アルコール及びプラセボを二重盲検、4剤4期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、シミュレーター上での自動車運動能力に及ぼす影響を検討したとき、運動能力に及ぼす影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった (外国人データ) ¹³⁾。

[Weiler J. M., et al. : Ann. Intern. Med. 132(5) : 354-363, 2000]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

5. 心血管系へ及ぼす影響^{14), 15), *3)}

成人の季節性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を1回240mg まで1日2回2週間投与したとき、プラセボと比較して、QTc 間隔の有意な変化は見られなかった (外国人データ)。また、健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩を1回60mg 1日2回6ヵ月、1回400mg 1日2回6.5日間及び240mg 1日1回1年間投与しても、プラセボに比して、QTc 間隔の有意な変動はみられなかった (外国人データ)。さらに、フェキソフェナジン塩酸塩にはクローン化したヒト心筋遅延整流 K⁺チャネルに対する影響は認められていない。

[Pratt C. M., et al. : Am. J. Cardiol. 83(10) : 1451-1454, 1999]

[Pratt C., et al. : Clin. Exp. Allergy 29(suppl.3) : 212-216, 1999]

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1. 単回投与試験^{*4)}

健康成人男子各群8名を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩20mg から投与を開始し、安全性を確認しながら順次増量し、240mg まで単回投与した結果、いずれの投与量においても自他覚症候はみられなかった。臨床検査において、フェキソフェナジン塩酸塩240mg 投与の1例で、投与後2日に軽度で一過性の AST (GOT)、ALT (GPT) 及び LAP の上昇がみられた。投与後2日まで経時的に測定した血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び標準12誘導心電図に異常はみられなかった。

以上の結果より、フェキソフェナジン塩酸塩20mg～240mg までの単回投与における忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

2. 反復投与試験^{*4)}

健康成人男子各群8名を対象とし、フェキソフェナジン塩酸塩1回60mg、120mg 及びプラセボを1日2回7日間反復投与した結果、発現した有害事象はいずれも軽度で一過性であった。実薬群の副作用でもっとも頻度の高かった症状は頭痛と眠気であった。臨床検査では、フェキソフェナジン塩酸塩60mg 及び120mg 投与の各1例で AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇、プラセボ投与では1例で ALT (GPT) 上昇がみられ、副作用と判定された。血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び標準12誘導心電図に異常所見はみられなかった。フェキソフェナジン塩酸塩第1回投与前に行なわれたプラセボ投与日と、反復最終投与前日のそれぞれ8時点で測定した心電図 QTc の1日平均及び1日最大値の差について、共分散分析をおこなった結果、プラセボと有意な差はみられなかった。

以上の結果より、フェキソフェナジン塩酸塩1回60mg 及び120mg の1日2回7日間反復投与の忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

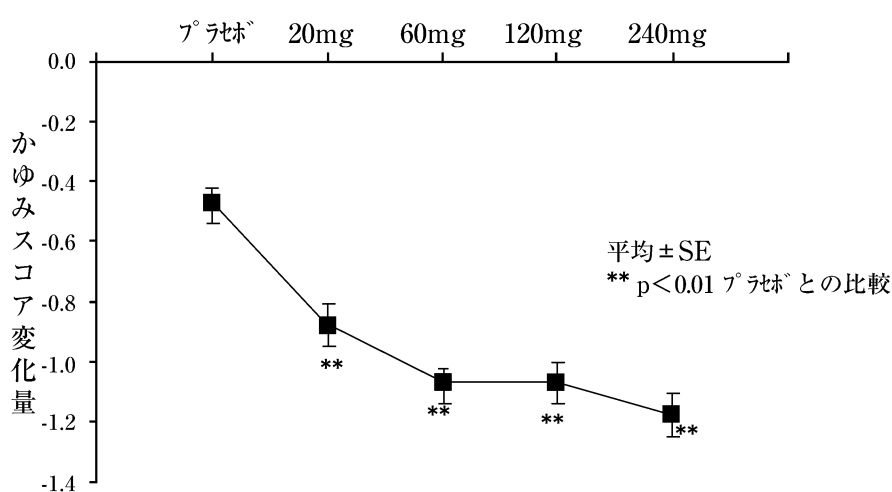
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1. 慢性蕁麻疹

(1) 慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重盲検用量比較試験（海外）¹⁰⁾

アメリカ及びカナダにおいて、慢性蕁麻疹患者（12～65歳）に対しフェキソフェナジン塩酸塩1回20、60、120、240mg1日2回4週間投与した結果、プラセボに比し有意な症状スコアの減少が認められ、プラセボと同様の安全性が認められた。60mg の症状スコアの減少は20mg を上回り、120、240mg と同程度であった。1回60mg 1日2回投与が推奨用量と考えられた。



各投与群の4週間の平均かゆみスコア（MPS）の変化量

各投与群の4週間の平均かゆみスコア（MPS）の変化量

投与群	症例数	投与前	投与期間 (4週間)	変化量	検定 p 値	
					用量線形性	対プラセボ
プラセボ	90	1.92 ± 0.09	1.43 ± 0.08	-0.47 ± 0.07	0.0001	—
20mg	91	1.85 ± 0.10	1.00 ± 0.07	-0.88 ± 0.07		0.0001
60mg	86	1.98 ± 0.10	0.86 ± 0.08	-1.07 ± 0.07		0.0001
120mg	89	2.04 ± 0.09	0.88 ± 0.07	-1.07 ± 0.07		0.0001
240mg	83	1.81 ± 0.08	0.69 ± 0.07	-1.18 ± 0.07		0.0001

平均 ± SE

平均かゆみスコア（MPS）の変化量（Protocol Correct）

	プラセボ	20mg	60mg	120mg	240mg	用量線形性
症例数	59	57	62	64	67	0.0001
変化量	-0.54 ± 0.08	-1.04 ± 0.08	-1.11 ± 0.08	-1.10 ± 0.08	-1.20 ± 0.07	

平均 ± SE

[Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104(5) : 1071-1078, 1999]

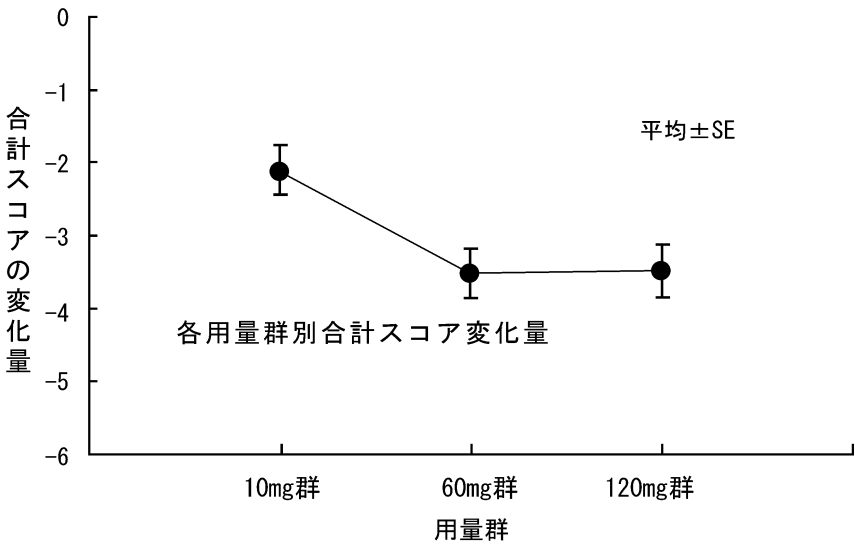
注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

V. 治療に関する項目

(2) 国内¹⁾

成人の慢性蕁麻疹患者214例を対象とし、フェキソフェナジン塩酸塩1回10mg、60mg又は120mgの3用量のいずれかを1日2回（朝食後及び夕食後）1週間投与し、患者日誌によるかゆみ及び発疹の状態のスコア改善度を主要評価項目として、多施設共同二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、60mg群及び120mg群では、10mg群に比し有意に合計スコア及び全般改善度の改善がみられた。一方60mg群と120mg群の間には各種評価項目とも有意な差はみられず、ほぼ同様の改善が示された。安全性の主要評価項目である概括安全度は10、60、120mg群のいずれの用量群間においても有意な差はみられなかった。

以上のことから、フェキソフェナジン塩酸塩の推奨用量は1回60mg 1日2回であると判断された。



各用量群別合計スコア変化量

各用量群別合計スコア変化量

用 量 群	10mg 群	60mg 群	120mg 群
症 例 数	74	68	72
投与前値 (平均±SE)	5.68±0.25	6.40±0.21	6.19±0.26
合計スコア変化量 (平均±SE)	-2.12±0.34	-3.53±0.33	-3.51±0.36
対比の検定	10mg vs 60mg+120mg : p=0.0005 10mg vs 60mg : p=0.0042 10mg vs 120mg : p=0.0040		

[Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124(1-3) : 343-345, 2001]

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

V. 治療に関する項目

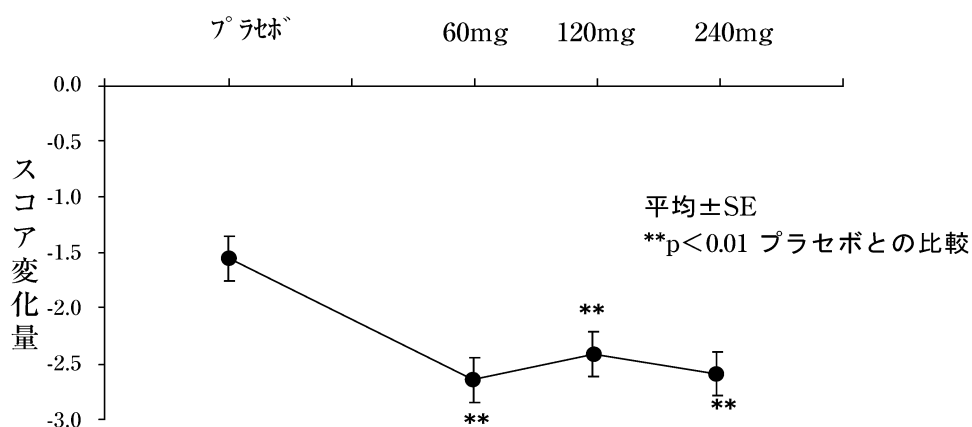
2. 季節性アレルギー性鼻炎

(1) 海外⁹⁾

アメリカにおいて季節性アレルギー性鼻炎に対して、秋季季節性アレルギー性鼻炎に対する多施設二重盲検並行群間比較試験を実施した。

秋季季節性アレルギー性鼻炎（SAR）患者（12～65歳）570例に対し、プラセボあるいはフェキソフェナジン塩酸塩1回60、120又は240mg 1日2回14日間投与した結果、すべての投与群でプラセボに比し合計症状スコアに有意な改善を認めた（ $P \leq 0.003$ ）。

以上により1回60mg 1日2回投与が至適用量であると考えられた。



7PM Reflective TSS*の用量別スコア変化量

7PM Reflective TSS*の用量別スコア変化量

投与群	症例数	観察期間	投与期間 (2週間)	変化量	共分散分析 p 値	
					用量線形性	対プラセボ
プラセボ	141	8.88±0.14	7.35±0.19	-1.56±0.20	0.0036	—
60mg	141	8.81±0.14	6.25±0.21	-2.64±0.20		0.0001
120mg	144	8.96±0.15	6.54±0.22	-2.41±0.20		0.0026
240mg	144	8.82±0.15	6.31±0.22	-2.58±0.20		0.0003

*午後7時服薬前12時間の Total Symptom Score

平均±SE

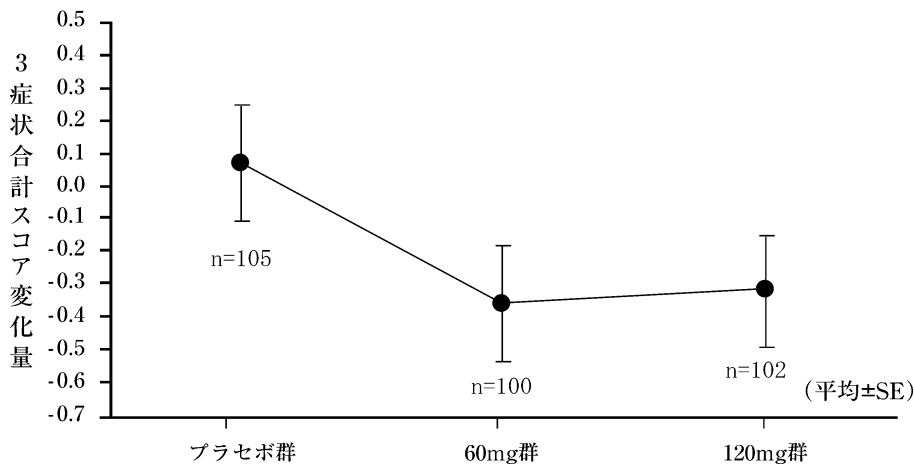
[Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(5):443-448, 1997]

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

V. 治療に関する項目

(2) 国内*1)

成人の季節性アレルギー性鼻炎の患者307例を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩 1回60mg、120mg 又はプラセボのいずれかを1日2回2週間投与し、患者日誌による鼻症状及び眼症状などのスコアを主要評価項目として、多施設共同二重盲検並行群間用量比較試験を実施した。その結果、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計スコアにおいて、プラセボ群ではスコア減少が認められなかった（+0.07）のに対して、120mg 群で-0.31（プラセボ群との対比の検定： $p=0.0561$ ）、60mg 群で-0.36（プラセボ群との対比の検定： $p=0.0244$ ）と両群とも同程度のスコアの減少が認められた。副作用の発現頻度においてはプラセボ群、60mg 群、120mg 群のいずれの用量群間においても有意な差はみられなかった。また、重篤なものは認められなかった。以上のことから、フェキソフェナジン塩酸塩の推奨用量は1回60mg 1日2回であると判断された。



各用量群別3症状合計スコア変化量

各用量群別3症状合計スコア変化量

	プラセボ群	60mg 群	120mg 群
例数	105	100	102
投与前 (平均±SE)	6.74±0.14	6.64±0.14	6.68±0.15
投与後 (平均±SE)	6.81±0.15	6.28±0.16	6.37±0.18
変化量 (平均±SE)	0.07±0.18	-0.36±0.18	-0.31±0.17
対比の検定	プラセボ群 vs. 120mg 群		$p=0.0561$
	プラセボ群 vs. 60mg 群		$p=0.0244^*$
	60mg 群 vs. 120mg 群		$p=0.7255$
交互作用	投与前スコア×投与量群		$p=0.0788^\dagger$

* : $p<0.05$ 、† : $p<0.10$ (交互作用のみ)

[社内資料]

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

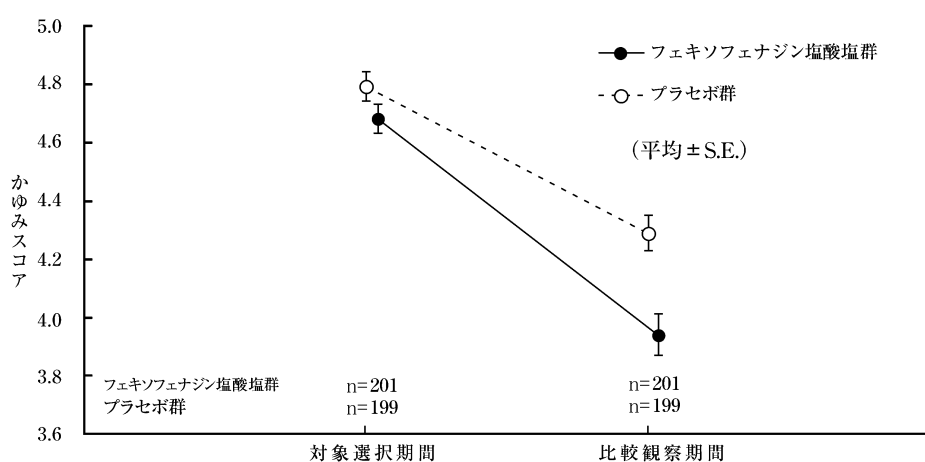
V. 治療に関する項目

2) 比較試験

1. 成人におけるアトピー性皮膚炎²⁾

成人のアトピー性皮膚炎患者411例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。導入観察期間として全例にプラセボを1週間投与した後、フェキソフェナジン塩酸塩1回60mg 又はプラセボを1日2回1週間投与した。主要評価項目は患者日誌によるかゆみスコアの投与前後の変化量とした。

その結果、解析対象となった400例において比較観察期間1週間のかゆみスコアの平均値と対象選択期間（導入観察期間の最後の3日間）の平均値の差はフェキソフェナジン塩酸塩投与群では-0.75、プラセボ投与群では-0.50であった。対象選択期間の平均かゆみスコアを共変量とした共分散分析で、2群間に有意な差が認められ（ $P=0.0005$ ）、フェキソフェナジン塩酸塩の有効性が示された。



投与前後の平均かゆみスコア

かゆみスコア変化量

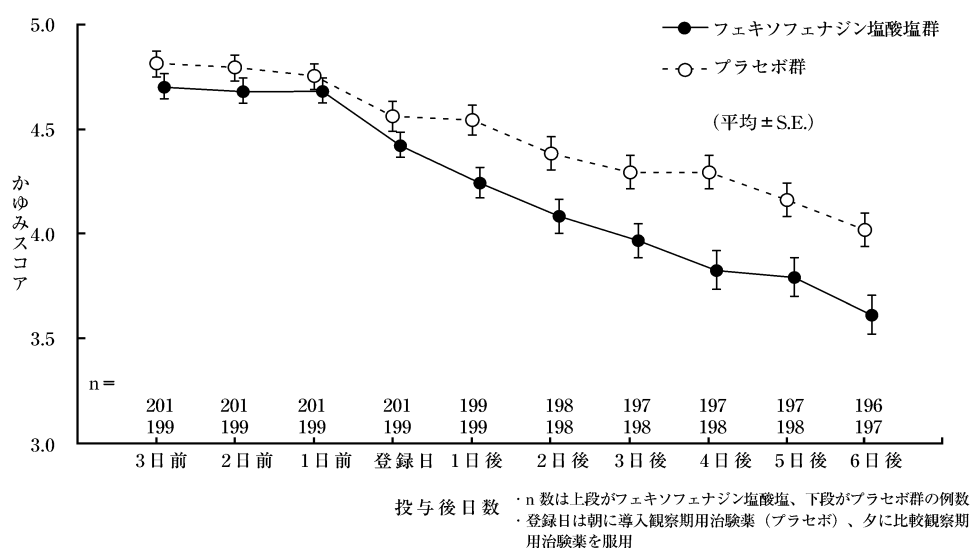
投 与 群	フェキソフェナジン塩酸塩	プラセボ
症 例 数	201	199
対象選択期間（登録日直前 3 日間）	4.68 [4.59, 4.78]	4.79 [4.68, 4.89]
比較観察期間 （登録日の夜間から 6 日後の夜間までの 6.5 日間）	3.94 [3.80, 4.07]	4.29 [4.16, 4.41]
変 化 量	-0.75 [-0.88, -0.62]	-0.50 [-0.62, -0.38]

（平均値、[95%信頼区間下限、上限]）

また、かゆみスコアの経時推移をみると、投与1日後よりかゆみスコアの有意な低下が認められ、効果の発現は速やかであった。

副作用の発現率においてフェキソフェナジン塩酸塩投与群とプラセボ投与群では有意な差はなかった。症状別では、眠気、血清ビリルビン上昇、下痢などがみられたが、プラセボ投与群の発現率から1%を超えて発現した症状は、フェキソフェナジン塩酸塩投与群において認められなかった。

V. 治療に関する項目



かゆみスコアの経時推移

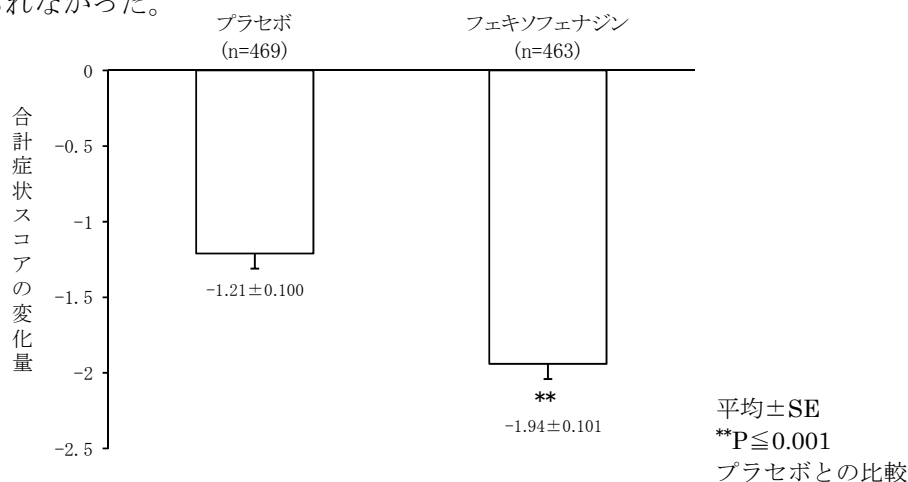
[Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148(6) : 1212-1221, 2003]

2. 小児における比較試験

(1) 小児における季節性アレルギー性鼻炎（海外）¹⁶⁾

小児の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群間比較試験を実施した。春季又は秋季季節性アレルギー性鼻炎患者（6～11歳）935例に対し、プラセボあるいはフェキソフェナジン塩酸塩1回30mgを1日2回14日間投与した。各症状（くしゃみ、鼻漏、鼻・口・喉・耳の痒み、目の痒み・流涙・充血、鼻閉）を評価し、鼻閉を除く合計症状スコアの投与前からの変化量を主要有効性評価項目とした。その結果、合計症状スコアの投与前からの変化量はプラセボ群-1.21に比しフェキソフェナジン塩酸塩投与群-1.94と有意な差が認められ（ $p \leq 0.0001$ ）、フェキソフェナジン塩酸塩の有効性が示唆された。

副作用の発現頻度においてフェキソフェナジン塩酸塩投与群とプラセボ群では有意な差はみられなかった。



合計症状スコアの変化量

[Wahn U., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 111(4):763-769, 2003]

V. 治療に関する項目

(2) 小児における通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎

「V-3-(2)-2. 小児における国内臨床試験の項目」参照

3) 安全性試験¹⁷⁾

アレグラ錠60mg

健康成人男女にフェキソフェナジン塩酸塩240mg 1日1回12ヵ月間および60mg1日2回6ヵ月間にわたり反復経口投与したとき、プラセボと同様の安全性及び忍容性が認められた(外国人データ)。

[Nathan R. A., et al. : Clin. Drug Invest. 18(4) : 317-328, 1999]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

4) 患者・病態別試験

1. 高齢者^{*5)} (カナダ)

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩80mg を単回投与した時の忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

2. 腎機能障害^{*6)} (アメリカ)

クレアチニンクリアランス (Ccr) 80mL/min 以下の成人の腎機能障害者29例を対象にフェキソフェナジン塩酸塩80mg を単回投与した時の忍容性は、腎障害の重症度にかかわらず良好であった。

[社内資料]

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

3. 肝機能障害^{*7)} (アメリカ)

Child-Pugh 分類で A、B 及び C1 の成人の肝機能障害を有する被験者17例を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩80mg を単回投与した時の忍容性は、肝障害の重症度にかかわらず良好であった。

[社内資料]

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

1. 成人に対する用法・用量(アレグラ錠60mg)

使用成績調査：

アレルギー性鼻炎・蕁麻疹の患者を対象とし、アレグラ錠60mgの有効性並びに安全性に関する情報を収集した。その結果、アレグラ錠60mgの安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査(皮膚疾患に伴うそう痒に関する調査)：

皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒を有する患者を対象とし、アレグラ錠の有効性並びに安全性に関する情報を収集した。その結果、アレグラ錠の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

2. 小児に対する用法・用量(アレグラ錠60mg、アレグラ錠30mg)

使用成績調査：

アレルギー性鼻炎・蕁麻疹および皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒を有する患者を対象とし、アレグラ錠60mg、アレグラ錠30mgの有効性並びに安全性に関する情報を収集した。その結果、アレグラ錠の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査(小児長期使用に関する調査)：

アレルギー性鼻炎・蕁麻疹および皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒を有する患者を対象とし、アレグラ錠60mg、アレグラ錠30mgを長期間投与した際の有効性並びに安全性において特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

3. 小児に対する用法・用量(アレグラドライシロップ5%)

使用成績調査：

アレルギー性鼻炎・蕁麻疹、及び皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒を有する6カ月以上7歳未満の小児患者を対象とし、アレグラドライシロップ5%の有効性並びに安全性に関する情報を収集した。その結果、アレグラドライシロップ5%の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、メキタジン、エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用^{*8)}

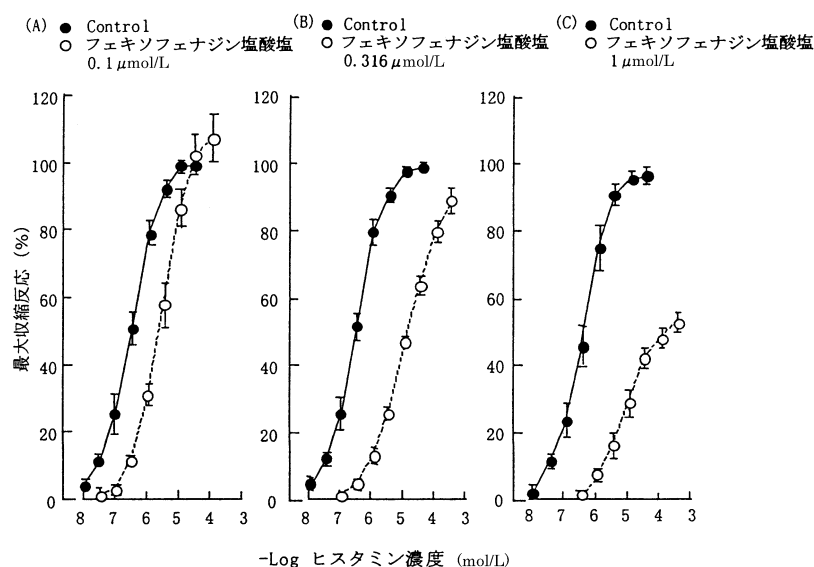
(1) ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性

フェキソフェナジン塩酸塩は、ラット大脳皮質膜標本において 3H -ピリラミンのヒスタミン H_1 受容体への結合を阻害した。 K_i 値は、 $176 \pm 36 \text{ nmol/L}$ (平均値 $\pm$ SE、 $n=4\sim5$) であった。

(2) モルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

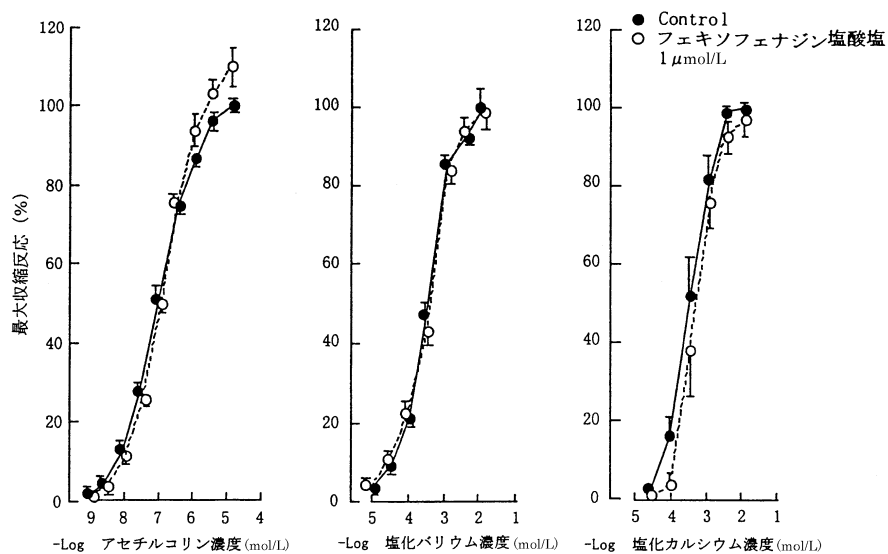
モルモット摘出回腸標本の各種収縮物質（ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウム及び塩化カルシウム）による収縮反応に対するフェキソフェナジン塩酸塩 ($0.1 \sim 1 \mu\text{mol/L}$) の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩は $0.1 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した。しかし、アセチルコリン、塩化バリウム及び塩化カルシウムにより誘発される収縮に対しては影響を及ぼさなかった。フェキソフェナジン塩酸塩の抗ヒスタミン作用は液槽の栄養液を交換した後でも120分間持続した。



モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (平均値 $\pm$ SE、 $n=5$)

VI. 薬効薬理に関する項目

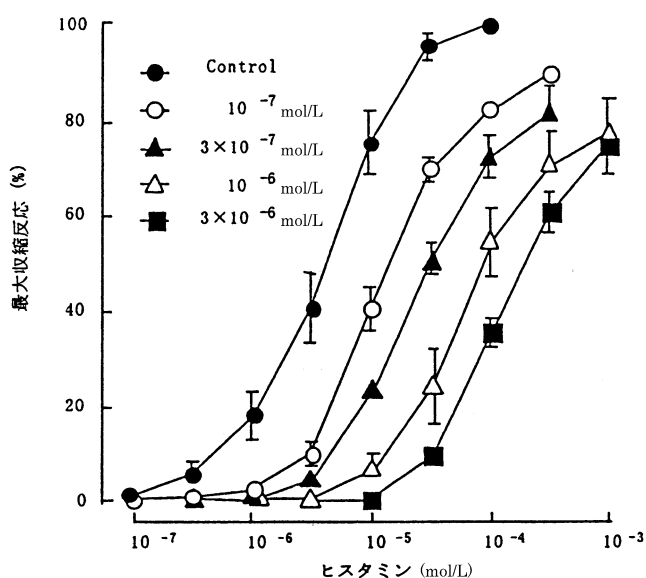


モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、塩化バリウム、塩化カルシウム収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (1 μ M) の効果 (平均値 $\pm$ SE、n=5)

(3) モルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

モルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L) の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩は、 10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した。フェキソフェナジン塩酸塩のヒスタミン収縮に対する pA_2 値は 7.52 ± 0.18 (平均値 $\pm$ SE、n=4) であった。



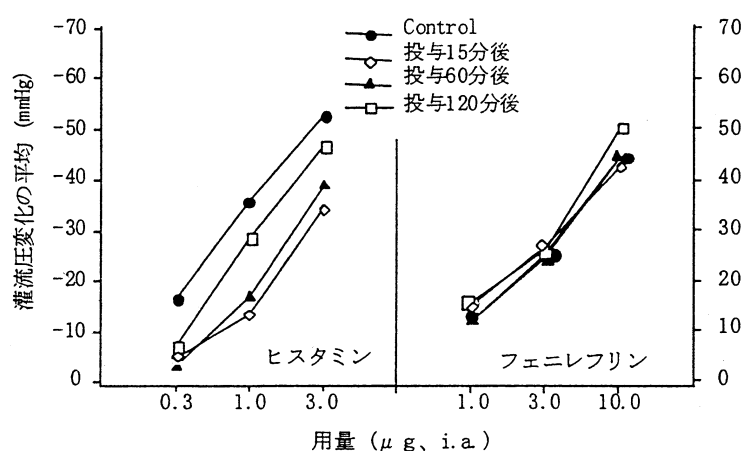
フェキソフェナジン塩酸塩のモルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する効果 (平均値 $\pm$ SE、n=4)

VI. 薬効薬理に関する項目

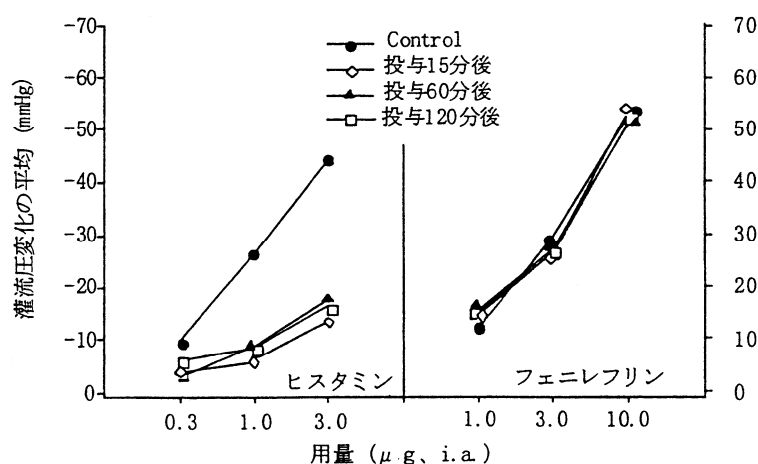
(4) 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌの右外腸骨動脈から左外腸骨動脈へカテーテルを挿入し、血流量をローラーポンプで調節し、後肢灌流標本を作製した。ヒスタミン ($0.3 \sim 3 \mu\text{g}$) 又はフェニレフリン ($1 \sim 10 \mu\text{g}$) を動脈内投与した時の灌流圧の変化に対するフェキソフェナジン塩酸塩 ($0.03 \sim 3 \text{mg/kg}$) の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩 0.03mg/kg をヒスタミン投与の15分及び1時間前に投与することにより、ヒスタミン誘発灌流圧の低下は抑制された。 0.3 及び 3mg/kg は、投与2時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制した。フェキソフェナジン塩酸塩はフェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった。

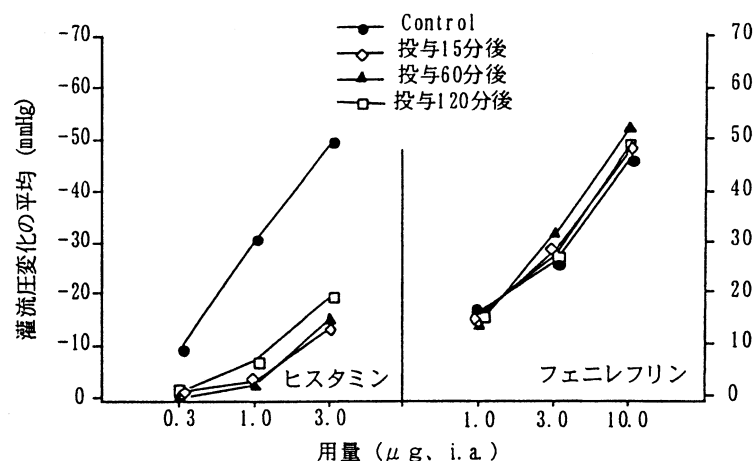


麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.03mg/kg , i.v.) の作用 (平均値、 $n=5$)



麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.3mg/kg , i.v.) の作用 (平均値、 $n=5$)

VI. 薬効薬理に関する項目



麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (3mg/kg、i.v.) の作用 (平均値、n=5)

(5) モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用

ペントバルビタール麻酔下のモルモットを用い、ヒスタミンの静脈内投与により発現する気道抵抗の上昇に対するフェキソフェナジン塩酸塩の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩 (0.1~6mg/kg) は、経口投与1時間後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose-Ratio₂ 値 (ヒスタミンの用量反応曲線を2倍右方へ平行移動させるのに必要な薬剤の用量) は0.34~0.76mg/kg であった。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (0.05~1mg/kg) の静脈内投与でも投与10分及び30分後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose-Ratio₂ 値は、それぞれ0.03及び0.07mg/kg であった。

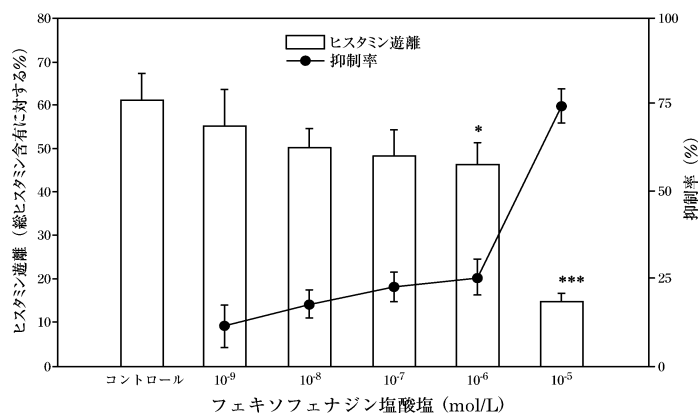
VI. 薬効薬理に関する項目

2. ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{*8)}

(1) 健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離並びに健康人末梢血好酸球からの ECP（好酸球陽イオン蛋白）及び LTC₄遊離に対する作用
健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球を抗ヒト IgE 抗体で刺激し、遊離されるヒスタミンを蛍光分光光度計により測定した。また、健康人末梢血好酸球を A-23187 で刺激し、遊離される ECP 及び LTC₄ を ELISA 法により測定した。

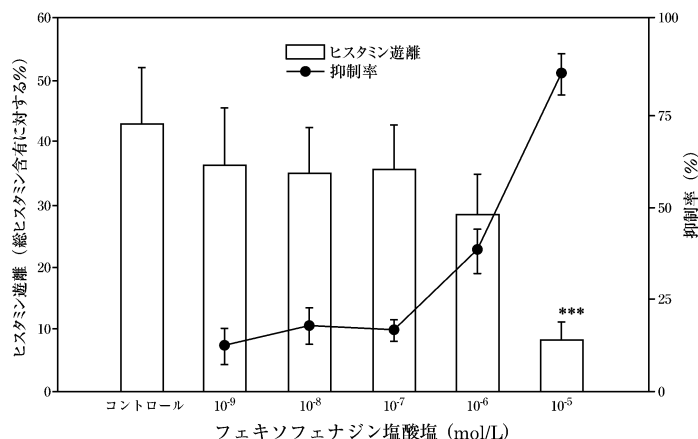
フェキソフェナジン塩酸塩は、抗ヒト IgE 抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を 1 μ mol/L で $24.8 \pm 4.9\%$ 、10 μ mol/L で $74.2 \pm 4.9\%$ （平均値 $\pm$ SE、n = 6）抑制した。同様に、抗ヒト IgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離を 1 μ mol/L で $37.2 \pm 5.9\%$ 、10 μ mol/L で $84.6 \pm 5.6\%$ （平均値 $\pm$ SE、n = 6）抑制した。

また、A-23187 刺激による健康人末梢血好酸球からの ECP 産生を 0.1 μ mol/L で $29.6 \pm 7.2\%$ 、1 μ mol/L で $37.7 \pm 7.4\%$ 、10 μ mol/L で $73.6 \pm 3.5\%$ （平均値 $\pm$ SE、n = 6-7）抑制し、LTC₄ 遊離を 1 μ mol/L で $47.3 \pm 6.0\%$ 、10 μ mol/L で $52.0 \pm 7.0\%$ （平均値 $\pm$ SE、n = 7）抑制した。



抗ヒト IgE 抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

(平均値 $\pm$ SE、n = 6、* : $p < 0.05$ 、*** : $p < 0.001$ 、Williams 検定によるコントロール群との比較)



抗ヒト IgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

(平均値 $\pm$ SE、n = 5-6、*** : $p < 0.001$ Williams 検定によるコントロール群との比較)

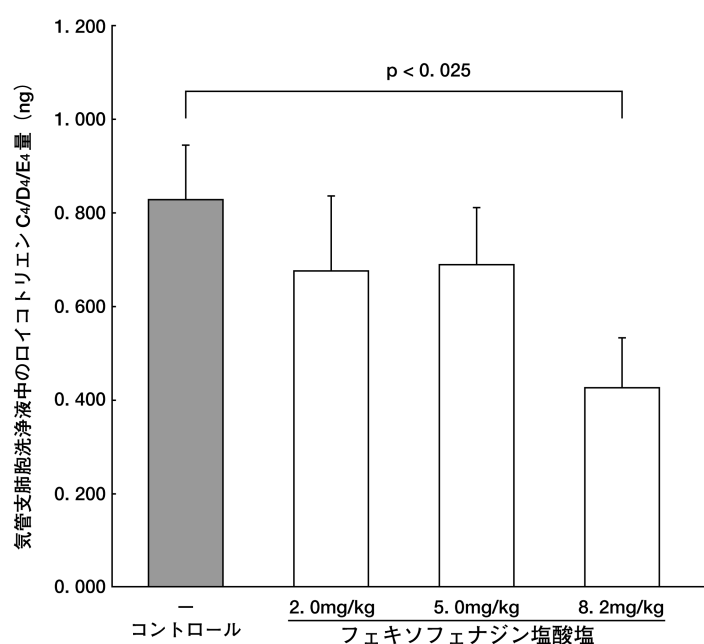
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息モデルにおける気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のケミカルメディエーター量に対する作用

モルモットを卵白アルブミン (OVA) で能動感作し、3週間後にペントバルビタール麻酔下で、OVA (1mg/kg) の静脈内投与により惹起される気道抵抗の上昇を測定した。

また、BALF 中のロイコトリエン量を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩は2、5及び8.2mg/kg を抗原投与の70分前に経口投与した。

フェキソフェナジン塩酸塩 (8.2mg/kg) は、抗原誘発気道抵抗上昇を抑制すると同時に、BALF 中に遊離するロイコトリエン量を減少させた。



フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおけるBALF 中のロイコトリエン量に対する効果

(平均値±SE、n=12 [対照群及びフェキソフェナジン塩酸塩8.2mg/kg 群]、n=8 [その他]、Student の t 検定による対照群とフェキソフェナジン塩酸塩8.2mg/kg 群との比較、フェキソフェナジン塩酸塩の用量を要因とする一元配置分散分析で有意差なし)

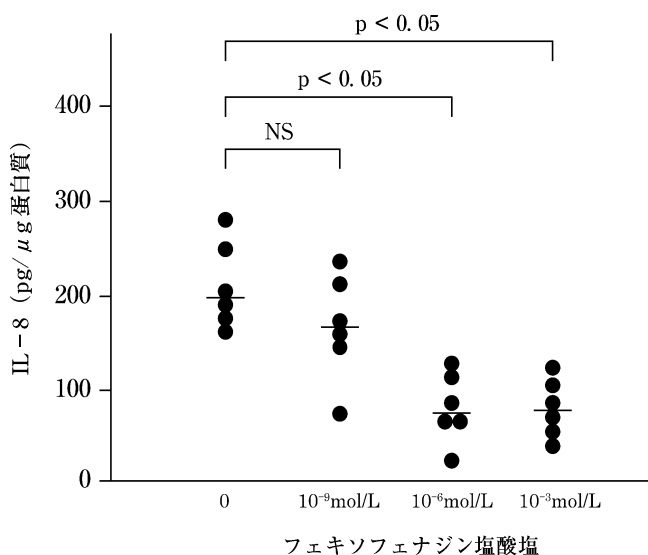
VI. 薬効薬理に関する項目

3. 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用¹⁸⁾

(1) 活性化好酸球により誘発される鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン及び細胞接着分子の遊離並びに好酸球の遊走、接着に対する作用

季節性アレルギー性鼻炎患者から単離した鼻粘膜上皮細胞をオプソニン処理ラテックスビーズで活性化したヒト好酸球とともに培養し、培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン及び sICAM-1（可溶性細胞接着分子-1）を測定した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を測定した。

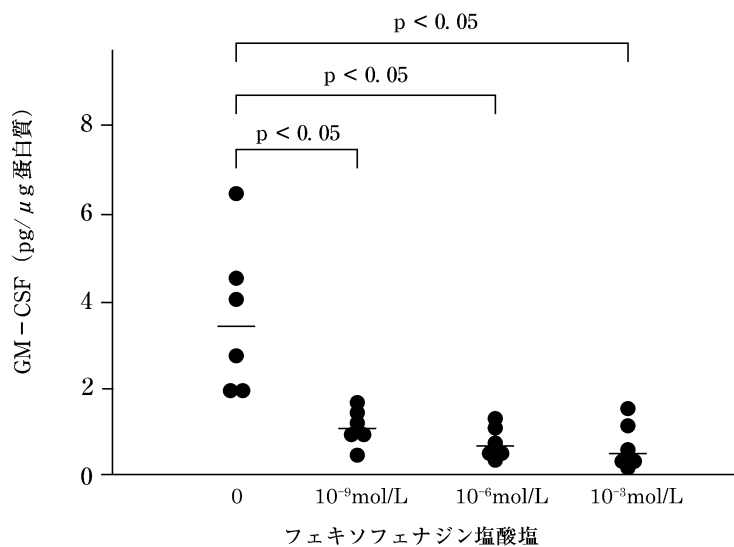
フェキソフェナジン塩酸塩（ 10^{-9} ～ 10^{-3} mol/L）は、活性化好酸球とともに培養した鼻粘膜上皮細胞における IL-8 及び GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）の産生、sICAM-1 の発現を抑制した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及び血管内皮細胞への接着も抑制した。



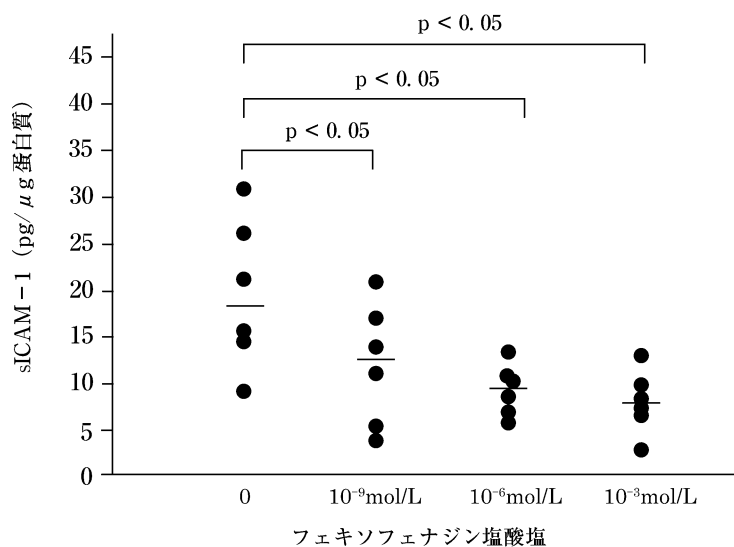
活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの IL-8 遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

（個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定、NS : $p > 0.05$ ）

VI. 薬効薬理に関する項目

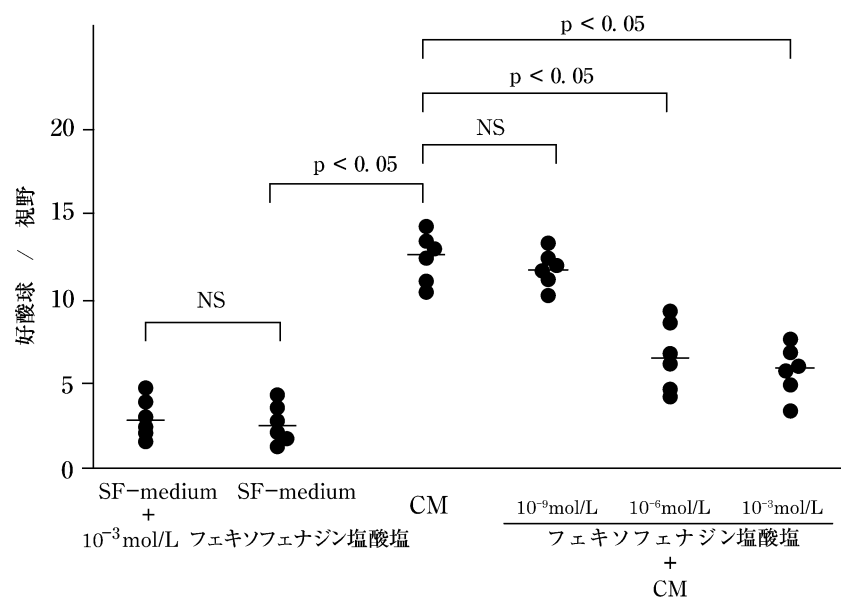


活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの GM-CSF 遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果
(個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定)



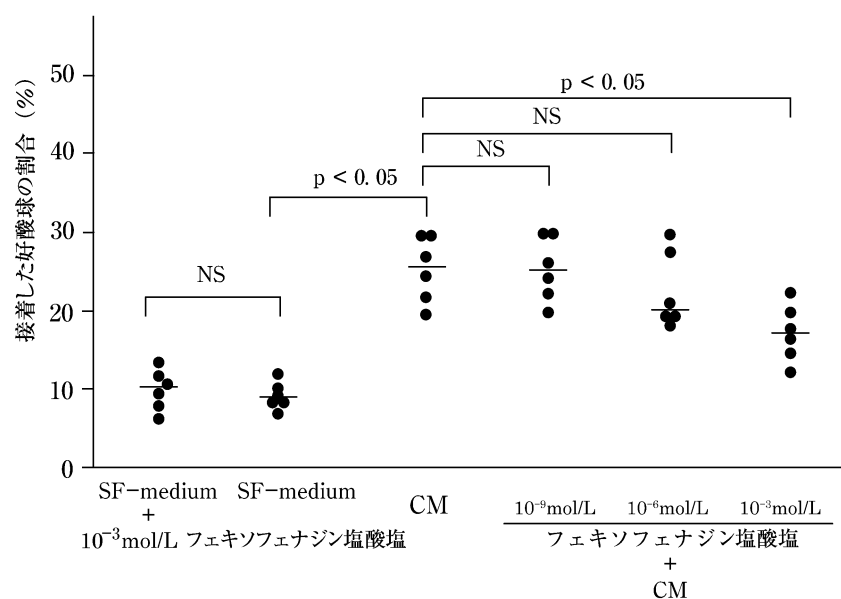
活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの sICAM-1 発現に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果
(個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目



季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清（CM）により誘発される好酸球の遊走に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

（個別データと中央値、n=6、補正したMann-Whitney検定、SF-medium：無血清培地、NS： $p > 0.05$ ）



季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清（CM）により誘発される好酸球のヒト血管内皮細胞への接着に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

（個別データと中央値、n=6、補正したMann-Whitney検定、SF-medium：無血清培地、NS： $p > 0.05$ ）

VI. 薬効薬理に関する項目

4. 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性^{*8)}

種々の膜結合型受容体に対するフェキソフェナジン塩酸塩の親和性を検討した。

アドレナリン α_1 、 α_2 、 β 受容体、ムスカリン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 受容体、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受容体、タキキニン NK₁、NK₂ 受容体及び L 型カルシウムチャネルに対するフェキソフェナジン塩酸塩の親和性は極めて低かった。

フェキソフェナジン塩酸塩の各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性

受容体／イオンチャネル		IC ₅₀ (μ mol/L)
ヒスタミン	H ₁	ラット脳 0.341±0.070
アドレナリン	α_1 α_2 β	ラット脳 >10 >10 >10
ムスカリン	m_1 m_2 m_3 m_4 m_5	ヒト ^{*1)} >10 >10 >10 >10 >10
セロトニン	5-HT _{1A} 5-HT _{2A}	ラット脳 >10 >10
L 型カルシウムチャネル		ラット心臓 >10
タキキニン	NK ₁ NK ₂	モルモット肺 ヒト ^{*2)} >10 >10

*1) ヒトムスカリン受容体をチャイニーズハムスターの卵巣細胞に導入し培養

*2) ヒト空腸 NK-2 受容体をマウス 3T3 線維芽細胞に導入し培養(HSKR-1 細胞)

(平均値±SE)

5. II 及び III 型アレルギー反応に対する作用^{*9)}

(1) II 型アレルギー反応に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩10及び20mg/kg はモルモットに溶血素（ウサギ抗ヒツジ赤血球血清）を静脈内投与することにより惹起される死亡までの時間を延長しなかった。

(2) III 型アレルギー反応に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩1及び3mg/kg はラットに OVA を静脈内投与し、同時にウサギ抗 OVA 血清を右後肢足蹠皮下に投与することにより誘発される足浮腫を抑制した。このことからフェキソフェナジン塩酸塩は免疫複合体により惹起される III 型アレルギー反応に対する抑制作用が示された。

フェキソフェナジン塩酸塩静脈内投与のラット逆受身 Arthus 反応に対する効果

薬剤	用量 (mg/kg)	投与 経路	N	足容積変化量曲線下面積 (mL・hr)	抑制率 (%)
注射用水	—	i.v.	8	2.27±0.04	—
フェキソフェナジン塩酸塩	1	i.v.	8	1.71±0.07**	24.7
	3	i.v.	8	1.64±0.04**	27.8
0.5%CMC	—	p.o.	8	2.21±0.06	—
プレドニゾロン	50	p.o.	8	1.52±0.06##	31.2

平均値±SE

** : p<0.01 Dunnett の多重比較検定による注射用水投与群との比較

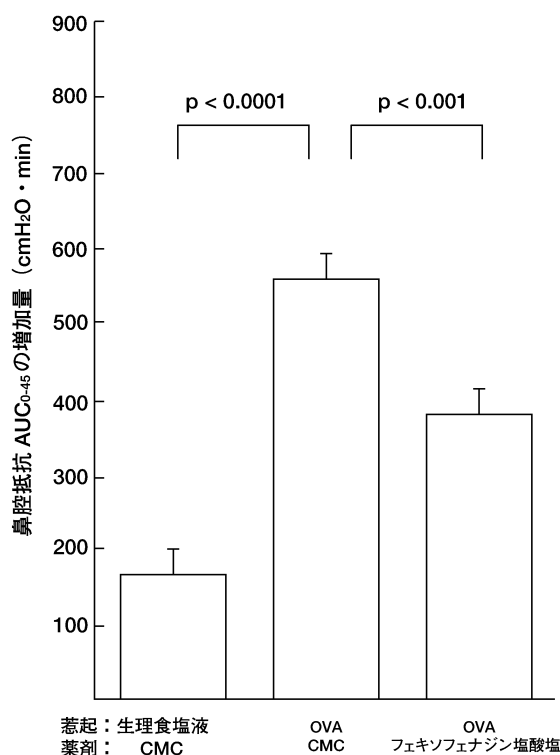
: p<0.01 Student の t 検定による 0.5%CMC 投与群との比較

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎に対する作用^{*8)}

モルモットを OVA で感作し、3週間後に同様に追加免疫した。追加免疫の1週間後にペントバルビタール麻酔下で5%OVA 1mL の鼻腔内注入により惹起される鼻腔抵抗の上昇を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩は20mg/kg を抗原惹起の70分前に経口投与した。フェキソフェナジン塩酸塩の投与により抗原誘発鼻腔抵抗の上昇は抑制された。



フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット 抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対する効果

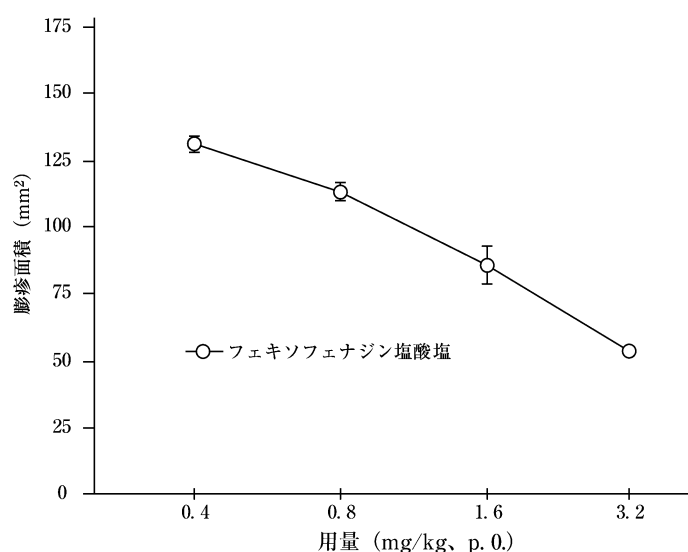
(平均値±SE、n=17-20、投与用量20mg/kg、Student の t-検定)

2. モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する作用^{*8)}

ケタミン及びキシラジン麻酔下のモルモット背部皮内にヒスタミン1μg/site を投与し、その直後に1%エバンスブルー溶液1mL を静脈内に投与した。20分後に動物を放血死させ、背部皮膚を剥離し、ヒスタミン皮内投与により生じたエバンスブルー漏出部位の直径を測定し、面積を求めた。フェキソフェナジン塩酸塩は、0.4~3.2mg/kg をヒスタミン皮内投与の2時間前に経口投与した。

フェキソフェナジン塩酸塩 (0.4~3.2mg/kg) の経口投与は、投与2時間後のヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制した。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (1.6mg/kg) の膨疹抑制作用の経時的推移は、投与2時間後に最大抑制を示し、その後、抑制作用は徐々に減弱した。

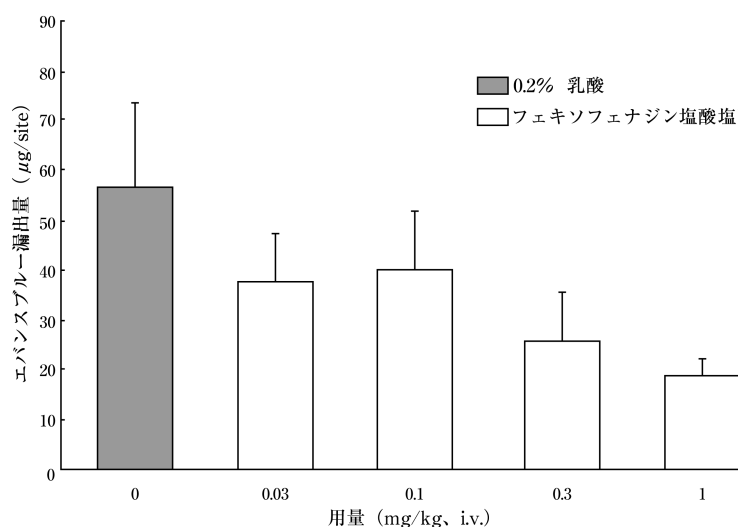
VI. 薬効薬理に関する項目



フェキソフェナジン塩酸塩経口投与によるモルモットにおけるヒスタミン誘発皮膚膨疹抑制作用の用量反応曲線
(平均値±SE、n=6)

3. ラット48時間同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応に対する作用^{*8)}

ラット48時間同種 PCA に対するフェキソフェナジン塩酸塩の作用を検討した。フェキソフェナジン塩酸塩0.03～1mg/kg を OVA 投与60分前に静脈内投与した。フェキソフェナジン塩酸塩は0.03～1mg/kg の静脈内投与で、ラット48時間同種 PCA 反応を用量依存的に抑制した。



フェキソフェナジン塩酸塩静脈内投与のラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応に対する効果

(平均値±SE、n=6、Chacko-Shorack の傾向検定 (p<0.05) で有意差あり)

VI. 薬効薬理に関する項目

4. IV型アレルギー反応に対する作用^{*9)}

フェキソフェナジン塩酸塩20及び50mg/kg は能動感作マウスの耳介皮膚に塩化ピクリルを塗布することにより誘発される耳介の肥厚を抑制し、T細胞によって引き起こされる遅延型のIV型アレルギー反応に対する抑制作用を示した。

フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のマウス塩化ピクリル接触性皮膚炎に対する効果

薬剤	用量 (mg/kg)	投与 経路	N	惹起 24 時間後の耳介の肥厚 (10^{-3} cm)	抑制率 (%)
0.5%CMC	—	p.o.	10	3.9 ± 0.3	—
フェキソフェナジン塩酸塩	20	p.o.	10	$2.6 \pm 0.2^*$	33.3
	50	p.o.	10	$2.5 \pm 0.4^{**}$	35.9
プレドニゾロン	10	p.o.	10	$1.2 \pm 0.3^{##}$	69.2

平均値±SE

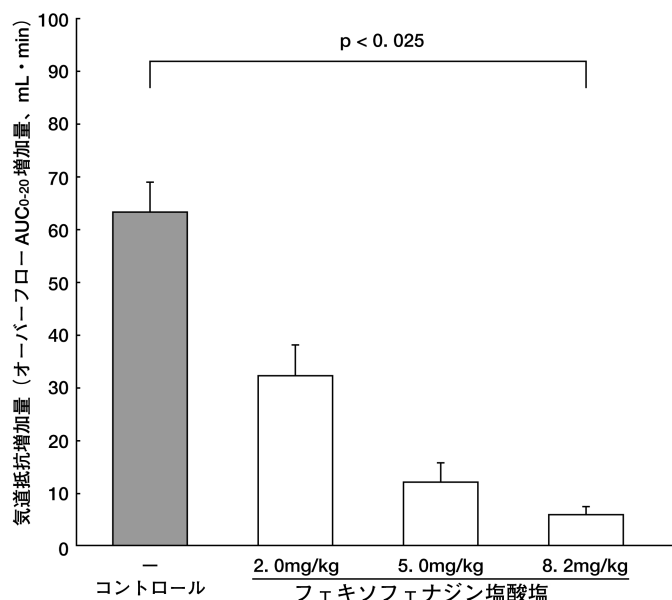
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ Dunnett の多重比較検定による 0.5%CMC 投与群との比較

: $p < 0.01$ Student の t 検定による 0.5%CMC 投与群との比較

5. 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息反応に対する作用^{*8)}

モルモットを OVA で能動感作し、3週間後にペントバルビタール麻酔下、OVA (1mg/kg) の静脈内投与で惹起される気道抵抗の上昇を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩2～8.2mg/kg を抗原投与の70分前に経口投与した。

フェキソフェナジン塩酸塩は、2～8.2mg/kg の経口投与で能動感作モルモットの抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制した。



フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発 気道抵抗上昇に対する効果

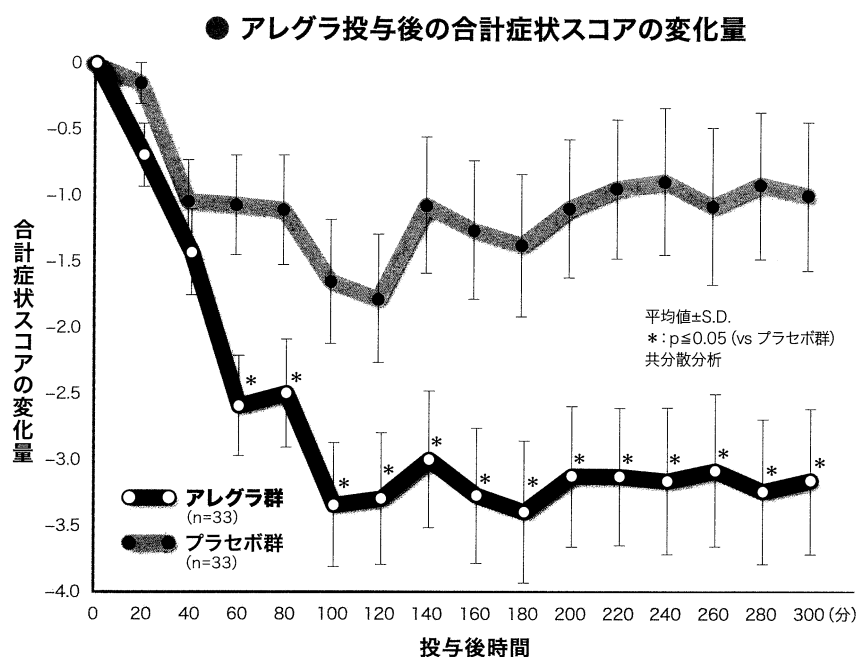
(平均値±SE、n=12 [対照群およびフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群]、n=8 [その他]、Student の t 検定による対照群とフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群との比較、フェキソフェナジン塩酸塩の用量を要因とする一元配置分散分析で、用量主効果の自由度 1 への分解を実施し 1 次傾向のみ有意)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

カナダにおいて成人のブタクサ花粉症患者を対象としたプラセボ対照無作為二重盲検並行比較試験を実施した¹⁹⁾。

ブタクサ花粉症患者66例に対し花粉曝露試験室内でブタクサ花粉を曝露して症状を誘発したのち、フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg あるいはプラセボを単回投与し、臨床効果発現までの時間を検討した。その結果、プラセボ投与群100分に対し、フェキソフェナジン塩酸塩錠投与群60分と、フェキソフェナジン塩酸塩錠の速やかな効果発現が示された ($p=0.018$)。



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子8例に、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はすみやかに上昇し、投与後2.2時間で最高血漿中濃度248ng/mLに達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

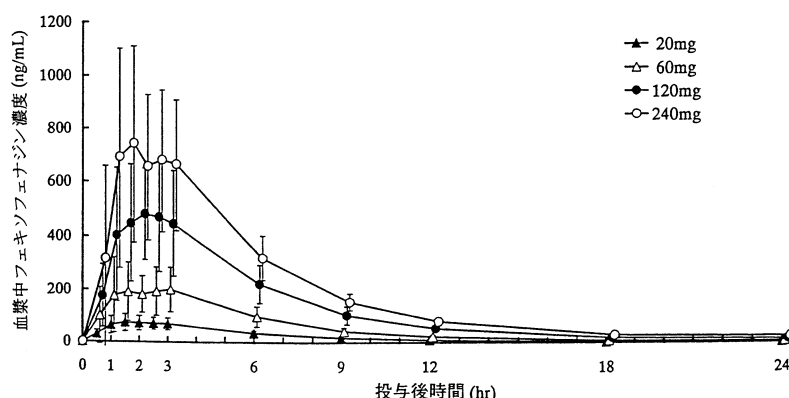
1. 健康成人における検討

(1) 単回経口投与

＜フェキソフェナジン塩酸塩カプセル20、60、120及び240mg＞^{*4)}

健康成人男子各群8例に、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル20、60、120及び240mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

フェキソフェナジンは経口投与後速やかに血漿中に検出され、 t_{max} は1.9～2.2時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はともに投与量に依存した増加が認められた。消失相の $t_{1/2}$ には投与量による影響はみられず7.7～13.8時間であった。



日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度
(異なる被験者により試験、平均値±SD、n=8)

日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ (異なる被験者による試験)

薬物動態学的 パラメータ	投 与 量			
	20mg	60mg	120mg	240mg
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	545 (29.6)	1445 (35.8)	3412 (28.4)	5045 (29.8)
C_{max} (ng/mL)	83 (30.8)	248 (45.0)	564 (39.1)	845 (37.0)
t_{max} (hr)	2.1 (35.3)	2.2 (38.5)	1.9 (37.0)	1.9 (44.5)
$t_{1/2}$ (hr)	7.7 (22.3)	9.6 (59.5)	13.8 (64.9)	8.6 (24.6)
CL/F (L/hr)	36.7 (26.8)	44.4 (41.1)	35.0 (26.7)	48.7 (37.5)

平均値 (CV%)、n=8

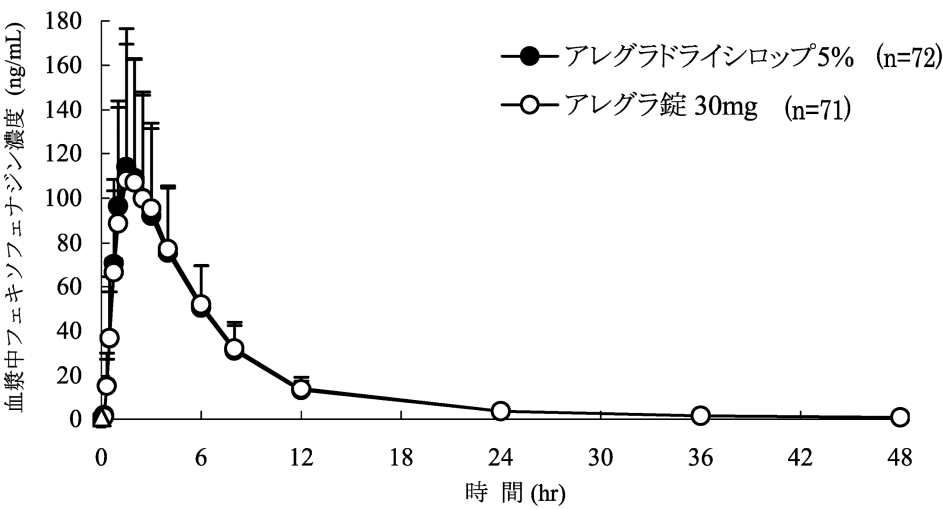
注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

VII. 薬物動態に関する項目

<アレグラドライシロップ5%>*10)

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子にアレグラドライシロップ5%0.6g（フェキソフェナジン塩酸塩として30mg）又はアレグラ錠30mg 1錠をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、フェキソフェナジン血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。



日本人健康成人男子にアレグラドライシロップ5%又はアレグラ錠30mg を空腹時単回投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度

日本人健康成人男子にアレグラドライシロップ5%又はアレグラ錠30mg を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	症例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
アレグラドライシロップ 5%	72	128±61.5	773±271	1.50	9.34±3.29
アレグラ錠 30mg	71	127±57.7	783±271	2.00	9.90±3.81

平均値±SD、t_{max} は中央値

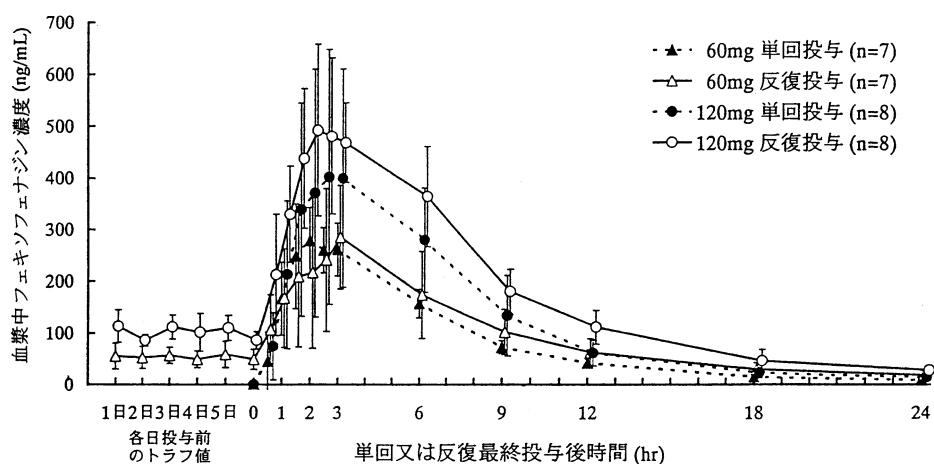
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 反復経口投与

<フェキソフェナジン塩酸塩カプセル60及び120mg>*4)

日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回60及び120mg を、空腹時に単回経口投与及び1日2回7日間反復経口投与したときの単回投与後と反復最終投与後の薬物動態を比較検討した。

トラフレベル（投与直前値）の推移から、血漿中フェキソフェナジン濃度は投与後2日までに定常状態に達した。単回投与時と反復最終投与時の薬物動態学的パラメータの比較からは、反復経口投与による蓄積傾向はみられなかった。



日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度（平均値±SD）

日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的 パラメータ	1 回 投 与 量			
	60mg		120mg	
	単回投与 n=7	反復最終投与 n=7	単回投与 n=8	反復最終投与 n=8
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2050 (15.7)	1900 (41.6)*	3302 (38.7)	3616 (17.8)*
C _{max} (ng/mL)	314 (18.7)	315 (39.4)	444 (52.0)	532 (27.7)
t _{max} (hr)	2.4 (29.3)	3.0 (48.1)	2.6 (26.5)	2.4 (25.6)
t _{1/2} (hr)	9.1 (32.0)	8.5 (27.0)	12.7 (35.4)	10.6 (60.0)
CL/F (L/hr)	27.8 (14.7)	34.3 (41.1)	41.2 (58.2)	31.8 (17.2)

平均値 (CV%)、* : 0-12 時間値

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 小児における検討

(1) 反復経口投与

7～15歳小児＜フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg、60mg＞^{*1)}

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠30mg（7～11歳：50例）及び60mg（12～15歳：19例）を1日2回28日間反復経口投与したとき、最終回投与時のフェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ851ng・hr/mL 及び1215ng・hr/mL、 C_{max} は150ng/mL 及び185ng/mL であった。

小児アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠を投与したときの
フェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

対象患者	年齢 (歳)	投与量	症例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
日本人小児患者 ^{a)}	7-11	30mg	50	851±325	150±77	15.8±10.8	40.1±14.6
	12-15	60mg	19	1215±269	185±77	12.3±9.2	51.6±10.9
外国人小児患者 ^{b)} (参考)	7-12	30mg	14	1091±400	184±88	8.8±3.0	29.1±10.5

(平均±SD)

(注) 各パラメータの算出方法

a : NONMEM によるベイズ推定、 b : ノンコンパートメント解析

3. 高齢者での体内動態

＜外国人データ、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg＞^{*5)}

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg を単回投与したときのフェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$ は2906ng・hr/mL、 C_{max} は418ng/mL、 $t_{1/2}$ は15.2hr であった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良好であった。

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 腎機能障害患者における体内動態

＜外国人データ、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg＞^{*6)}

成人の腎機能障害患者29例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg を単回投与したとき、クレアチニンクリアランス41～80mL/min 及び11～40mL/min の患者におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、それぞれ1.5倍及び1.7倍高く、平均消失半減期はそれぞれ1.6倍及び1.8倍長かった。また、透析患者（クレアチニンクリアランス：10mL/min 以下）におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、1.5倍高く、平均消失半減期は1.4倍長かった。なお、忍容性は良好であった。

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

5. 肝機能障害患者における体内動態

＜外国人データ、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg＞^{*7)}

成人の肝機能障害患者17例（アルコール性肝硬変10例、ウイルス肝炎5例、その他2例）にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mg を単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh 分類で B 又は C1であった患者のフェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$ は2176ng・hr/mL、 C_{max} は281ng/mL、 $t_{1/2}$ は16.0hr であった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.2、1.1、1.2倍であった。なお、忍容性は良好であった。

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

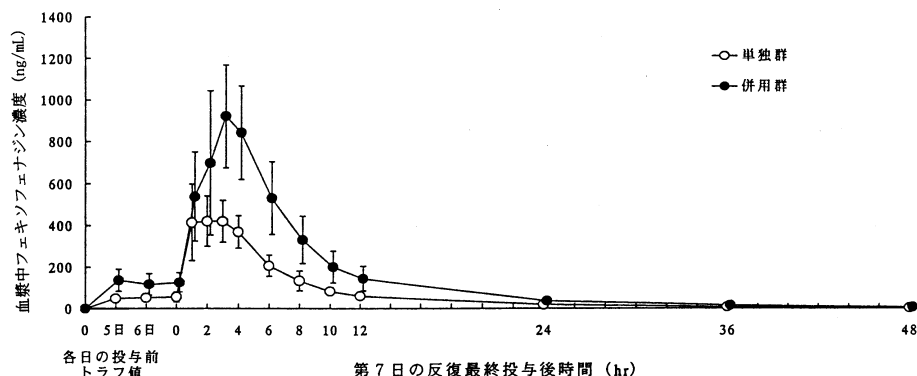
6. 薬物相互作用

健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においても QTc などの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。 C_{max} が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討^{*3)}も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

(1) エリスロマイシン^{20), *12), *13)}

健康成人男子18例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠1回120mg 1日2回とエリスロマイシン1回300mg 1日4回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンの C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約2倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった。

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠120mg 1日2回とエリスロマイシン300mg 1日4回7日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジン血漿中濃度推移

海外における同様の試験 (n=19) でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P 糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン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た。

(2) ケトコナゾール^{*14)}

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回120mg 1日2回とケトコナゾール錠400mg1日1回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約2倍に上昇したが、血漿中ケトコナゾール濃度には、併用による影響はなかった（外国人データ）。血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序はエリスロマイシンと同様と推定された。

(3) オメプラゾール^{*15)}

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mg の投与11時間前と1時間前にオメプラゾールカプセルをそれぞれ40mg 及び20mg を単回投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態に影響はなかった（外国人データ）。

(4) 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤^{*15)}

健康成人男子22例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mg の投与15分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンの AUC_{0-30} 及び C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約40%減少した（外国人データ）。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン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た。

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

なお、本項に示したカプセル又は円形錠とアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

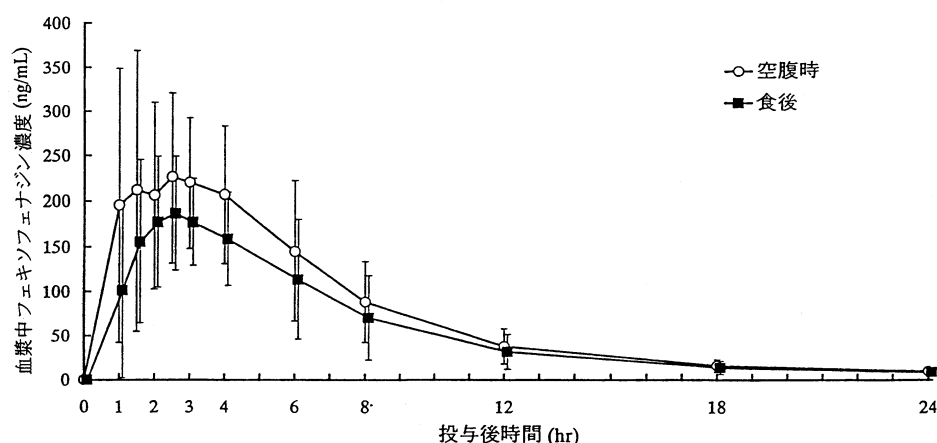
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1. 食事の影響<外国人データ、フェキソフェナジン塩酸塩錠120mg>*16)

健康成人男子22例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後（高脂肪食：脂肪55g）にフェキソフェナジン塩酸塩錠120mg を単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ15%及び14%減少した。

日本人においても、クロスオーバー法による検討ではないが、フェキソフェナジン塩酸塩円形錠を食後投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} から、外国人と同様の食事の影響が推察された。



外国人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度
(平均値±SD、n=22)

外国人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩錠120mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	投与方法		比 (%)	90%信頼区間
	食後 (A)	空腹時 (B)	A/B	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1642 (27.6)	2014 (38.1)	84.9	[75.3～ 95.7]
C_{max} (ng/mL)	236 (31.0)	289 (47.9)	85.9	[72.7～101.5]
t_{max} (hr)	2.6 (53.5)	2.5 (48.0)	102.3	[86.2～121.4]
$t_{1/2}$ (hr)	16.3 (29.4)	12.8 (32.4)	128.2	[112.7～145.8]
CL/F (L/hr)	72.4 (23.3)	64.5 (41.8)	117.8	[104.5～132.8]

平均値 (CV%)、n=22

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

2. 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析による薬物動態パラメータ

<6ヵ月～6歳小児、フェキソフェナジン塩酸塩15mg、30mg>*17)

日本人を対象とした小児及び成人の試験での血漿中フェキソフェナジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。6ヵ月～1歳の小児に15mg 及び2～6歳の小児に30mg（いずれもフェキソフェナジン塩酸塩として）のアレグラドライシロップ5%を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ1090ng・hr/mL 及び130ng/mL、並びに1060ng・hr/mL 及び157ng/mL であり、いずれも成人にフェキソフェナジン塩酸塩60mg を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} （1110ng・hr/mL 及び175ng/mL）に比べて大きな差はみられなかった。

母集団薬物動態解析より得られた6ヵ月～6歳小児のフェキソフェナジン
薬物動態学的パラメータ

年齢	投与量 (mg)	症例数	AUC (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/hr)
6ヵ月～1歳	15	55	1090 (46.2)	130 (40.9)	15.6 (29.9)
2～6歳	30	80	1060 (24.3)	157 (29.3)	29.9 (24.0)
7～11歳	30	173	710 (19.8)	114 (22.4)	43.9 (19.8)
12～15歳	60	97	1150 (23.0)	189 (19.4)	54.5 (21.0)
成人	60	109	1110 (28.2)	175 (18.1)	57.8 (24.9)

平均値 (CV%)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス*4), *11)

成人：44.4L/hr（単回投与）

小児（7～11歳, 30mg 投与）：40.1L/hr（反復投与）

小児（12～15歳, 60mg 投与）：51.6L/hr（反復投与）

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率^{*18)}

フェキソフェナジンの *in vivo* における血漿蛋白との結合率は13～7359ng/mL の濃度範囲で60～82% (69.4±5.9%) であった。

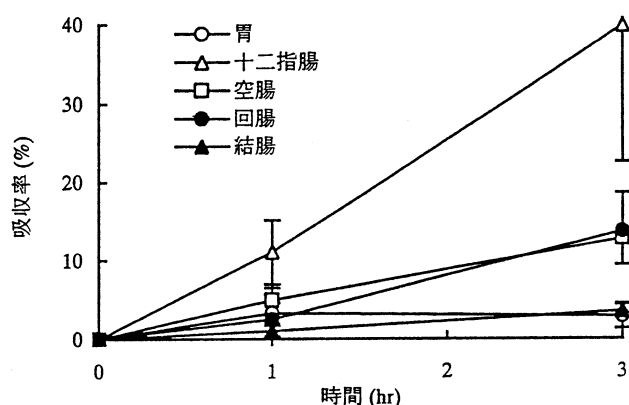
3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位^{*19)}

¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩150 μ g を雄ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与後1及び3時間での各ループ内残存放射能から吸収率を算出した。フェキソフェナジン塩酸塩の吸収率は十二指腸で最も高い値を示し、空腸及び回腸で中程度であり、胃及び大腸（結腸）では低い値を示した。



¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラット消化管各部位のループ内に投与したときの吸収率（平均値±SD、n=3）

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>^{*20)}

¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに1.0mg/kg 静脈内投与したとき、投与後15分で腎及び肝が最も高い放射能濃度を示したが、脳は最も低い放射能濃度（血漿中放射能濃度の1/24）であり、ほとんど脳へ移行しないことが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を妊娠18日目のラットに6.0mg/kg 経口投与したとき、投与後1時間の母体の子宮、卵巣及び胎盤中の放射能濃度は母体血漿中濃度の約1/2であり、以後経時的に減少した。胎児の放射能濃度は投与後4時間で最高値を示したが、母体血漿の約1/6と低く、24時間では最高濃度（4時間）の1/3に減少した。

^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を妊娠ラットに 6.0mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	1 時間	4 時間	24 時間
血漿	16.5±0.6	8.4±1.3	0.5±0.2
赤血球	11.0±0.7	4.4±0.4	ND
腎臓	142.2±40.3	75.6±17.7	3.6±0.8
肝臓	1175.4±442.1	613.5±98.9	12.5±3.1
卵巣	8.0±1.5	6.0±1.6	ND
子宮	7.3±1.5	5.2±0.9	0.6±0.6
胎盤	9.8±2.6	8.5±1.8	2.1±0.7
胎児	0.8±0.1	1.4±0.3	0.5±0.4
胎児肝臓	1.8±0.2	2.9±1.0	1.2±0.4
胎児血液	ND	ND	ND
羊水	ND	ND	ND

平均値±SD (ng eq./mL 又は g)、n=3、ND：定量下限以下

原著のフェキソフェナジン塩酸塩濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

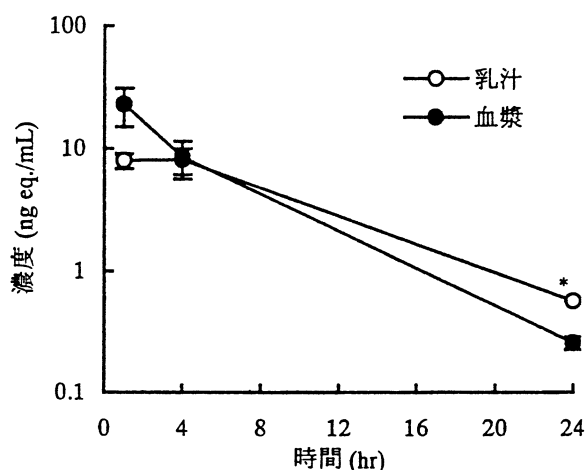
VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考1>*20)

^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を授乳期のラットに6.0mg/kg 経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後4時間で最高濃度に達し、その濃度は血漿中濃度とほぼ等しかった。以後、血漿中濃度と類似した推移で減少した。



^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を授乳中ラットに経口投与したときの母体血漿中及び乳汁中の放射能濃度（平均値±SD、n=4）

*：3例

<参考2>*21)

授乳婦4例（33±4歳）にテルフェナジン60mg 1日2回、4日間投与を行い、血中及び乳汁中のテルフェナジン及びフェキソフェンジンの血中濃度を経時的に測定した結果、テルフェナジンは血中及び乳汁中に検出されず、フェキソフェナジンの薬物動態パラメータは以下の表の通りであった。

授乳婦にテルフェナジンを投与したときのフェキソフェナジン
薬物動態学的パラメータ

	乳汁	血漿
C _{max}	41±16.4ng/mL	309±120.5ng/mL
t _{max}	4.3hr	3.9hr
t _{1/2}	14.2hr	11.7hr
AUC	320.4ng・hr/mL	1590ng・hr/mL
乳汁/血漿 AUC 比 (0-12)	0.12~0.28 (平均 0.21±0.07)	

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞*20)

^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに5.5mg/kg 経口投与したとき、ほとんどの組織で投与後1時間に最高放射能濃度を示し、消化管のほか静脈内投与と同様に肝及び腎で高かった。投与後72時間では肺、精巣、腎及び肝に痕跡程度の放射能が認められたのみで、それ以外の組織では放射能は検出されなかった。

雄ラットに ^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を経口又は静脈内投与したとき、投与後1～8時間における放射能の血球への移行率は血漿中放射能に対し51～72%であった。

^{14}C -フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに5.5mg/kg 経口投与したときの
組織内放射能濃度

組 織	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
血漿	9.8±3.9	4.7±1.3	2.9±0.6	0.1±0.1	ND
赤血球	5.7±1.9	2.5±0.6	1.9±0.5	ND	—
脳	0.8±0.1	0.5±0.6	0.5±0.4	ND	—
下垂体	ND	ND	ND	ND	—
眼球	0.9±1.1	0.6±0.8	0.8±0.8	ND	—
甲状腺	7.2±9.5	9.4±6.6	ND	ND	—
大動脈	ND	ND	ND	ND	—
気管	ND	1.9±2.2	ND	ND	—
胸腺	4.4±2.7	2.9±0.9	2.5±1.2	ND	—
心臓	11.0±6.7	6.4±1.7	4.8±2.1	ND	—
肺	19.0±11.2	15.8±4.6	15.7±4.7	1.7±0.5	0.4±0.3
脾臓	13.5±7.0	12.1±4.3	5.1±2.0	ND	—
脾臓	9.1±6.4	5.0±2.0	4.4±2.1	ND	—
副腎	14.2±9.7	7.5±2.6	6.6±3.6	ND	—
精巣	1.1±0.5	1.8±0.4	4.5±1.7	2.6±2.5	0.9±0.3
皮膚	4.1±2.5	2.9±0.9	2.5±0.4	ND	—
骨格筋	5.2±3.6	3.3±0.6	2.3±1.3	ND	—
骨髄	5.3±7.2	ND	ND	ND	—
脂肪	12.4±2.8	7.2±1.8	2.9±2.5	ND	—
膀胱	10.3±7.7	6.3±4.4	3.2±1.3	ND	—
腎臓	126.1±39.0	91.9±54.9	43.7±22.5	2.0±0.8	0.4±0.3
胃	2154.7±1610.4	933.0±538.9	7.4±5.4	ND	—
小腸	246.6±104.8	65.7±26.6	13.2±1.3	ND	—
大腸	7.6±4.9	115.3±218.0	678.5±424.0	4.6±5.5	ND
肝臓	801.0±271.4	496.6±278.0	281.9±149.3	4.7±1.3	1.9±0.7

平均値±SD (ng eq./mL 又は g)、n=3～4、ND：定量下限以下、—：試料不採取
原著のフェキソフェナジン塩酸塩濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{*21)}

ほとんど代謝されず、ヒトでは大部分がフェキソフェナジンとして血漿、尿中に存在していた（外国人データ）。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし（フェキソフェナジン塩酸塩はほとんど代謝されない。）

＜参考＞^{*22)}

フェキソフェナジン塩酸塩を雌ラットに30、100又は300mg/kg、1日1回、1週間反復経口投与し、最終投与後24時間及び1週間の休薬後の CYP 含量等の各種薬物代謝酵素活性を測定した。最終投与後24時間において、いずれの投与群においても CYP 含量は対照群との間に差は認められなかった。

エトキシレゾルフィニン O-脱エチル化活性（CYP1A 活性の指標）は100及び300mg/kg 投与群でわずかに活性の低下がみられたが用量依存性はみられず、1週間の休薬で回復した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

(2) 排泄率

健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mg を単回経口投与した時の投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積尿中回収率は、11.1%であった^{*3)}。

外国人健康成人男子に¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mg を単回経口投与した時、投与後11日までの尿及び糞中の回収率は91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約80%、尿中に約11.5%排泄された^{*21)}。

注) 本項に示したカプセルとアレグラ錠60mg は生物学的に同等であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

＜参考：テルフェナジン＞

テルフェナジン120mg/日投与時の血液透析による血漿中フェキソフェナジンのクリアランスは約20mL/minであった²²⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

海外の添付文書にも同様の注意が記載されている。過敏症に対する一般的な注意事項である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

〈アレルギー性鼻炎〉

8.2 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

（解説）

8.1 フェキソフェナジン塩酸塩は、長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないよう、設定した。

8.2 日本アレルギー学会「アレルギー疾患治療ガイドライン」95年改訂版および「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」改訂第3版（1999）を参考として設定した。

なお、「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」2013年版（改訂第7版）では、「初期療法の開始時期は、使用する薬剤の効果発現に要する時間と、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、第2世代抗ヒスタミン薬は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で内服開始する。」旨が記載されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

フェキソフェナジン塩酸塩の動物実験（マウス、ラット）において催奇形性等の胎児毒性は報告されていないが、ヒトの胎児に対する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与を避けること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

フェキソフェナジン塩酸塩の動物実験（ラット）で授乳期にフェキソフェナジン塩酸塩を経口投与したところ乳汁中への移行が見られたので、授乳中の婦人にフェキソフェナジン塩酸塩を投与する場合には、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

アレグラ錠30mg、アレグラ錠60mg：

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アレグラドライシロップ5%：

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は6 ヶ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内で小児を対象に実施した試験は6ヵ月以上を対象にしており、それ未満の年齢の患児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。腎機能が低下していることが多く、血中濃度が上昇する場合がある。〔16.6.3 参照〕

（解説）

高齢者では若年者に比べ、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態で AUC 及び C_{max} が1.6倍に上昇するとの報告がある（外国人データ）。しかし、血中濃度の半減期に差はなく、血中濃度の上昇による有害な反応（副作用）は報告されていない。また、外国での市販後調査においても高齢者で用量の調節が必要であるとの情報は得られていない。しかし、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フェキソフェナジン塩酸塩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。

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)－3)」参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン 〔16.7.1、17.3.2 参照〕	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。	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。
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤 〔16.7.2 参照〕	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。	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。

（解説）

1. エリスロマイシン^{20),*3),*12),*13)}

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)－6－(1)」参照

2. 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤^{*15)}

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)－6－(4)」参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、意識消失、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。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -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。

アレグラ錠30mg、アレグラ錠60mg：

11.1.3 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%）、好中球減少（0.1%未満）

アレグラドライシロップ 5%：

11.1.3 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%^{注1}）、好中球減少（0.1%未満^{注1}）

注1）発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。

（解説）

11.1.1 外国における市販後調査でショック（血圧の低下を伴うアナフィラキシー反応）が報告されている。欧米の添付文書では全身性アナフィラキシーと記載されており、過敏反応によるものと考えられている。

11.1.2 市販後に、フェキソフェナジン塩酸塩と因果関係の否定できない肝機能障害、黄疸が報告されたことを受けて、2003年7月に「重大な副作用」に追記した。

11.1.3 市販後に、フェキソフェナジン塩酸塩と因果関係の否定できない無顆粒球症、白血球減少、好中球減少が報告されたことを受けて、2011年7月に「重大な副作用」に追記した。

初期症状

11.1.1 ショック、アナフィラキシー：呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅

11.1.2 肝機能障害、黄疸：全身倦怠感、発熱、食欲不振、腹痛、肝腫大、腹部不快感、そう痒感、褐色尿

11.1.3 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少：発熱、咽頭痛

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～ 5 %未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明
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、しびれ感	
消化器	嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘	
過敏症	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹	血管浮腫
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇		
腎臓・泌尿器		頻尿	排尿困難
循環器		動悸、血圧上昇	
その他		呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常	

注2) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。

(解説)

錠剤において認められた副作用にドライシロップの臨床試験成績を追加し設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

成人における副作用の種類別発現頻度一覧：国内臨床試験・使用成績調査

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	139	808	932
調査症例数	1,060	3,307	4,367
副作用等の発現症例数	238	50	288
副作用等の発現件数	359	67	426
副作用等の発現症例率	22.45%	1.51%	6.59%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
感染症および寄生虫症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
* 鼻咽頭炎	1 (0.09)	－	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	18 (1.70)	－	18 (0.41)
* 白血球増加症	8 (0.75)	－	8 (0.18)
白血球減少症	7 (0.66)	－	7 (0.16)
* リンパ節症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
* 血小板減少症	2 (0.19)	－	2 (0.05)
代謝および栄養障害	3 (0.28)	1 (0.03)	4 (0.09)
* 食欲不振	2 (0.19)	1 (0.03)	3 (0.07)
* 食欲減退	1 (0.09)	－	1 (0.02)
精神障害	4 (0.38)	2 (0.06)	6 (0.14)
* 無感情	2 (0.19)	－	2 (0.05)
不眠症	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
神経過敏	1 (0.09)	－	1 (0.02)
* 精神障害	－	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害	104 (9.81)	20 (0.60)	124 (2.84)
浮動性めまい	1 (0.09)	4 (0.12)	5 (0.11)
体位性めまい	1 (0.09)	－	1 (0.02)
頭痛	23 (2.17)	1 (0.03)	24 (0.55)
* 錯感覚	2 (0.19)	－	2 (0.05)
傾眠	89 (8.40)	15 (0.45)	104 (2.38)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

成人における副作用の種類別発現頻度一覧：国内臨床試験・使用成績調査（つづき）

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率 (%)		
眼障害	6 (0.57)	－	6 (0.14)
＊角膜びらん	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊眼乾燥	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊眼の炎症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊眼瞼そう痒症	2 (0.19)	－	2 (0.05)
＊眼部不快感	1 (0.09)	－	1 (0.02)
耳および迷路障害	－	1 (0.03)	1 (0.02)
＊耳鳴	－	1 (0.03)	1 (0.02)
心臓障害	1 (0.09)	2 (0.06)	3 (0.07)
動悸	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
＊発作性頻脈	－	1 (0.03)	1 (0.02)
血管障害	8 (0.75)	－	8 (0.18)
ほてり	8 (0.75)	－	8 (0.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.57)	2 (0.06)	8 (0.18)
＊咳嗽	1 (0.09)	－	1 (0.02)
呼吸困難	－	1 (0.03)	1 (0.02)
＊鼻出血	2 (0.19)	－	2 (0.05)
＊鼻閉	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊咽喉頭疼痛	2 (0.19)	－	2 (0.05)
＊鼻漏	－	1 (0.03)	1 (0.02)
＊くしゃみ	－	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	61 (5.75)	13 (0.39)	74 (1.69)
＊腹部膨満	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
腹痛	4 (0.38)	1 (0.03)	5 (0.11)
上腹部痛	5 (0.47)	6 (0.18)	11 (0.25)
便秘	2 (0.19)	－	2 (0.05)
下痢	19 (1.79)	2 (0.06)	21 (0.48)
口内乾燥	21 (1.98)	－	21 (0.48)
＊腸炎	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊鼓腸	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊胃炎	1 (0.09)	－	1 (0.02)
胃腸障害	1 (0.09)	－	1 (0.02)
悪心	9 (0.85)	2 (0.06)	11 (0.25)
＊口腔内痛	1 (0.09)	－	1 (0.02)
胃不快感	4 (0.38)	1 (0.03)	5 (0.11)
＊口内炎	2 (0.19)	－	2 (0.05)
嘔吐	2 (0.19)	1 (0.03)	3 (0.07)
口の感覚鈍麻	1 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.57)	4 (0.12)	10 (0.23)
紅斑	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊多汗症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊寝汗	2 (0.19)	－	2 (0.05)
そう痒症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊皮膚異常臭	－	1 (0.03)	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.09)	3 (0.09)	4 (0.09)
顔面感覚鈍麻	1 (0.09)	－	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.28)	1 (0.03)	4 (0.09)
＊関節痛	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊筋痙縮	1 (0.09)	－	1 (0.02)
＊シェーグレン症候群	－	1 (0.03)	1 (0.02)
＊筋骨格硬直	1 (0.09)	－	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	1 (0.09)	－	1 (0.02)
月経遅延	1 (0.09)	－	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

成人における副作用の種類別発現頻度一覧：国内臨床試験・使用成績調査（つづき）

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
全身障害および投与局所様態	37 (3.49)	8 (0.24)	45 (1.03)
*無力症	1 (0.09)	－	1 (0.02)
胸部不快感	3 (0.28)	－	3 (0.07)
胸痛	1 (0.09)	－	1 (0.02)
疲労	5 (0.47)	1 (0.03)	6 (0.14)
*異常感	2 (0.19)	－	2 (0.05)
*熱感	1 (0.09)	－	1 (0.02)
*空腹	1 (0.09)	－	1 (0.02)
倦怠感	19 (1.79)	5 (0.15)	24 (0.55)
末梢性浮腫	1 (0.09)	－	1 (0.02)
*発熱	3 (0.28)	－	3 (0.07)
*腫脹	－	1 (0.03)	1 (0.02)
口渇	－	3 (0.09)	3 (0.07)
*異物感	1 (0.09)	－	1 (0.02)
臨床検査	64 (6.04)	4 (0.12)	68 (1.56)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.57)	2 (0.06)	8 (0.18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.57)	1 (0.03)	7 (0.16)
血中ビリルビン増加	6 (0.57)	－	6 (0.14)
*血中コレステロール減少	1 (0.09)	－	1 (0.02)
*血中コレステロール増加	3 (0.28)	－	3 (0.07)
*血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.09)	－	1 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (0.66)	1 (0.03)	8 (0.18)
*血中カリウム減少	1 (0.09)	－	1 (0.02)
*血中カリウム増加	5 (0.47)	－	5 (0.11)
*血中尿素増加	2 (0.19)	－	2 (0.05)
*血中尿酸増加	－	1 (0.03)	1 (0.02)
*心電図S T部分上昇	1 (0.09)	－	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.28)	－	3 (0.07)
*尿中ブドウ糖陽性	5 (0.47)	－	5 (0.11)
*尿中血陽性	9 (0.85)	－	9 (0.21)
*ヘモグロビン減少	－	1 (0.03)	1 (0.02)
*白血球数	1 (0.09)	－	1 (0.02)
白血球数減少	－	1 (0.03)	1 (0.02)
*血小板数増加	4 (0.38)	－	4 (0.09)
*尿中蛋白陽性	11 (1.04)	－	11 (0.25)
血中アルカリホスファターゼ増加	－	1 (0.03)	1 (0.02)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.11.0」に基づき分類し

小児における副作用の種類別発現頻度一覧：ドライシロップの国内臨床試験

	年齢			合計
	2歳未満	2～7歳未満	7歳～12歳未満	
安全性評価対象症例数	56	82	74	212
副作用発現例数 (%)	－	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (0.9)
副作用等の種類	発現症例数 (%)			
神経系障害	－	1 (1.2)	－	1 (0.5)
眠気	－	1 (1.2)	－	1 (0.5)
臨床検査	－	－	1 (1.4)	1 (0.5)
白血球減少	－	－	1 (1.4)	1 (0.5)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

小児における副作用の種類別発現頻度一覧：錠剤の国内臨床試験・使用成績調査

時 期	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合 計
調査施設数	34	823	854
調査症例数	158	3,313	3,471
副作用等の発現症例数	13	23	36
副作用等の発現件数	18	24	42
副作用等の発現症例率	8.23%	0.69%	1.04%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	—	4 (0.12)	4 (0.12)
* 胃腸炎	—	2 (0.06)	2 (0.06)
* 単純ヘルペス	—	1 (0.03)	1 (0.03)
* ウイルス性腸炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.63)	—	1 (0.03)
* リンパ節症	1 (0.63)	—	1 (0.03)
代謝および栄養障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
* 食欲減退	—	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
不眠症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	5 (3.16)	6 (0.18)	11 (0.32)
傾眠	5 (3.16)	6 (0.18)	11 (0.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.27)	3 (0.09)	5 (0.14)
* 喘息	2 (1.27)	1 (0.03)	3 (0.09)
* 鼻漏	—	1 (0.03)	1 (0.03)
* 上気道の炎症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	—	5 (0.15)	5 (0.14)
腹部不快感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
腹痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
上腹部痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	—	1 (0.03)	1 (0.03)
* 舌障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.63)	1 (0.03)	2 (0.06)
* ざ瘡	—	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒症	1 (0.63)	—	1 (0.03)
腎および尿路障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
頻尿	—	1 (0.03)	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
* 乳房硬結	—	1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	1 (0.63)	—	1 (0.03)
倦怠感	1 (0.63)	—	1 (0.03)
臨床検査	4 (2.53)	1 (0.03)	5 (0.14)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.90)	—	3 (0.09)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.63)	—	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.63)	—	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.27)	—	2 (0.06)
* 尿中血陽性	1 (0.63)	—	1 (0.03)
白血球数減少	—	1 (0.03)	1 (0.03)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.12,1」に基づき分類した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

成人における背景因子別副作用発現頻度：国内臨床試験(1)

背景因子		疾 患 別							
		慢性蕁麻疹		通年性アレルギー性鼻炎		季節性アレルギー性鼻炎		合 計	
		症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)
計		226	67(29.6)	305	78(25.6)	203	19(9.4)	734	164(22.3)
性別	男	101	30(29.7)	152	31(20.4)	108	11(10.2)	361	72(19.9)
	女	125	37(29.6)	153	47(30.7)	95	8(8.4)	373	92(24.7)
年齢(歳)	16～39	124	39(31.5)	261	71(27.2)	168	16(9.5)	553	126(22.8)
	40～64	85	22(25.9)	43	7(16.3)	34	3(8.8)	162	32(19.8)
	65以上	17	6(35.3)	1	0(0.0)	1	0(0.0)	19	6(31.6)
罹病期間(年)	1未満	130	36(27.7)	10	2(20.0)	0	—	140	38(27.1)
	1～4	61	23(37.7)	52	16(30.8)	38	2(5.3)	151	41(27.2)
	5～9	18	3(16.7)	54	12(22.2)	70	7(10.0)	142	22(15.5)
	10以上	14	4(28.6)	145	36(24.8)	88	10(11.4)	247	50(20.2)
	不明	3	1(33.3)	44	12(27.3)	7	0(0.0)	54	13(24.1)
合併症又は既往歴	あり	130	44(33.8)	100	23(23.0)	28	2(7.1)	258	69(26.7)
	なし	96	23(24.0)	205	55(26.8)	175	17(9.7)	476	95(20.0)
併用薬又は前治療薬	あり	106	31(29.2)	71	24(33.8)	15	2(13.3)	192	57(29.7)
	なし	120	36(30.0)	234	54(23.1)	188	17(9.0)	542	107(19.7)
発現時期	1週	226	53(23.5)	305	47(15.4)	203	2(1.0)	734	102(13.9)
	2週	87	14(6.2)	301	13(4.3)	200	17(8.4)	588	44(6.0)
	2週目以降			57	17(5.6)	192	0(0.0)	249	17(2.3)
1回用量(1日2回投与)	10mg	78	29(37.2)	99	23(23.2)	—	—	177	52(29.4)
	60mg	75	19(25.3)	101	27(26.7)	101	10(9.9)	277	56(20.2)
	120mg	73	19(26.0)	105	28(26.7)	102	9(8.8)	280	56(20.0)

成人における背景因子別副作用発現頻度：国内臨床試験(2)

背景因子		疾 患 別							
		湿疹・皮膚炎		皮膚そう痒症		アトピー性皮膚炎		合 計	
		症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)	症例数	副作用発現例数(%)
計		80	26(32.5)	39	21(53.8)	207	27(13.0)	326	74(22.7)
性別	男	38	11(28.9)	21	8(38.1)	110	12(10.9)	169	31(18.3)
	女	42	15(35.7)	18	13(72.2)	97	15(15.5)	157	3(27.4)
年齢(歳)	16～39	45	15(33.3)	14	5(35.7)	192	25(13.0)	251	5(17.9)
	40～64	19	7(36.8)	11	5(45.5)	15	2(13.3)	45	14(31.1)
	65以上	16	4(25.0)	14	11(78.6)	0		30	15(50.0)
罹病期間(年)	1未満	19	5(26.3)	20	8(40.0)	1		40	13(32.5)
	1～4	23	9(39.1)	10	7(70.0)	21	5(23.8)	54	21(38.9)
	5～9	7	3(42.9)	3	3(100)	14	2(14.3)	24	8(33.3)
	10以上	31	9(29.0)	4	3(75.0)	169	19(11.2)	204	31(15.2)
	不明	0		2		2	1(50.0)	4	125.0)
合併症又は既往歴	あり	61	21(34.4)	33	20(60.6)	130	21(16.2)	224	62(27.7)
	なし	19	5(26.3)	6	1(16.7)	77	6(7.8)	102	12(11.8)
発現時期	1週目	79	21(26.6)	39	19(48.7)	207	27(13.0)	325	67(20.6)
	2週目	75	3(3.8)	36	2(5.1)	3		114	5(1.5)
	3週目以降	1	1(1.3)	0		0		1	1(0.3)
	不明	1	1(1.3)	0		0		1	1(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

小児における背景因子別副作用発現頻度：ドライシロップの国内臨床試験

		年 齢			合 計		
		2歳未満	2～7歳未満	7歳～12歳未満	症例数	副作用 発現例数 (%)	副作用に よる中止 例数
計		56	82	74	212	2(0.9)	0
性別	男	30	54	48	132		0
	女	26	28	26	80		0
体重 (kg)	10.5kg以下	42	1	0	43		0
	10.5kg超	14	81	74	169		0
既往歴	あり	35	71	51	157		0
	なし	21	11	23	55		0
合併症	あり	32	49	57	138		0
	なし	24	33	17	74		0
併用薬	あり	56	81	70	207		0
	なし	0	1	4	5		0
発現時期	1～14日	—	1	0	1	1 (0.5)	0
	15～28日	—	0	0	0	0	0
	29～56日	—	0	1	1	1 (0.5)	0
	57～84日	—	0	0	0	0	0
1日投与量	15mg	56	1	0	57		0
	30mg	0	81	74	155		0

注）小児におけるドライシロップの承認された用法・用量は、6ヵ月以上2歳未満の小児には1回15mg、2歳以上12歳未満の小児には1回30mg、12歳以上の小児には1回60mgを1日2回である。

小児における背景因子別副作用発現頻度：錠剤の国内臨床試験

背景因子		疾 患 別					
		アレルギー性鼻炎		アトピー性皮膚炎		合 計	
		症例数	副作用 発現例数 (%)	症例数	副作用 発現例数 (%)	症例数	副作用に よる中止 例数
計		75	4(5.3)	83	9(10.8)	158	13(8.2)
性別	男	45	3(6.7)	40	4(10.0)	85	7(8.2)
	女	30	1(3.3)	43	5(11.6)	73	6(8.2)
年齢（歳）	11歳以下	55	3(5.5)	55	4(7.3)	110	7(6.4)
	12～15歳	20	1(5.0)	28	5(17.9)	48	6(12.5)
体重 (kg)	30未満	31	1(3.2)	30	1(3.3)	61	2(3.3)
	30～45未満	32	3(9.4)	33	4(12.1)	65	7(10.8)
	45以上	12	0	20	4(20.0)	32	4(12.5)
合併症	あり	28	2(7.1)	30	5(16.7)	58	7(12.1)
	なし	47	2(4.3)	53	4(7.5)	100	6(6.0)
併用薬	あり	22	2(9.1)	55	8(14.5)	77	10(13.0)
	なし	53	2(3.8)	28	1(3.6)	81	3(3.7)
発現時期	1週	75	3(4.0)	83	4(4.8)	158	7(4.4)
	2週	75	0	82	1(1.2)	157	1(0.6)
	3週	73	0	80	1(1.3)	153	1(0.7)
	4週以後	72	1(1.4)	79	3(3.8)	151	4(2.6)
1日投与量	60mg	55	3(5.5)	55	4(7.3)	110	7(6.4)
	120mg	20	1(5.0)	28	5(17.9)	48	6(12.5)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査における背景因子別副作用発現頻度

要因		解析対象 例数	副作用		発現症例率	
項目	カテゴリー		発現例数	発現件数		
合計		3307	50	67	1.51%	
性別	男	1200	11	12	0.92%	
	女	2107	39	55	1.85%	
年齢	0-15 歳	132	0	0	0.00%	
	16-64 歳	2704	42	56	1.55%	
	65 歳以上	471	8	11	1.70%	
入院・外来	入院	2	0	0	0.00%	
	外来	3299	50	67	1.52%	
	入院<->外来	2	0	0	0.00%	
	不明・調査不能	4	0	0	0.00%	
既往歴	無	2648	37	45	1.40%	
	有	578	13	22	2.25%	
	不明・調査不能	81	0	0	0.00%	
合併症	無	2764	36	45	1.30%	
	有	533	14	22	2.63%	
	不明・調査不能	10	0	0	0.00%	
肝機能障害	無	3243	48	65	1.48%	
	有	54	2	2	3.70%	
	不明・調査不能	10	0	0	0.00%	
腎機能障害	無	3284	50	67	1.52%	
	有	13	0	0	0.00%	
	不明・調査不能	10	0	0	0.00%	
使用理由	アレルギー性鼻炎	1789	24	32	1.34%	
	蕁麻疹	1516	26	35	1.72%	
	その他	2	0	0	0.00%	
	複数記載	0	0	0	-	
アレルギー性鼻炎 の種類	通年性	538	9	12	1.67%	
	季節性	1242	15	20	1.21%	
	複数記載	9	0	0	0.00%	
	該当せず	1518	26	35	1.71%	
アレルギー性鼻炎 の種類 2	くしゃみ・鼻漏型	1198	15	19	1.25%	
	鼻閉型	294	4	7	1.36%	
	充全型	267	4	5	1.50%	
	複数記載	7	0	0	0.00%	
	不明・調査不能	23	1	1	4.35%	
	該当せず	1518	26	35	1.71%	
蕁麻疹の種類	急性蕁麻疹	778	10	11	1.29%	
	慢性蕁麻疹	738	16	24	2.17%	
	複数記載	0	0	0	-	
	該当せず	1791	24	32	1.34%	
投 与 前 重 症 度	(アレル ギー性鼻 炎) 全般 的重症度	最重症	202	1	2	0.50%
		重症	617	6	10	0.97%
		中等症	736	13	15	1.77%
		軽症	207	4	5	1.93%
		無症状	25	0	0	0.00%
		複数記載	1	0	0	0.00%
		不明・調査不能	1	0	0	0.00%
		該当せず	1518	26	35	1.71%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査における背景因子別副作用発現頻度（つづき）

要因		解析対象 例数	副作用		発現症例率
項目	カテゴリー		発現例数	発現件数	
投与前重症度	(蕁麻疹) かゆみの 程度	4	135	1	0.74%
		3	783	15	1.92%
		2	532	7	1.32%
		1	47	3	6.38%
		0	8	0	0.00%
		不明・調査不能	11	0	0.00%
		該当せず	1791	24	1.34%
	(蕁麻疹) 発疹の程度	3	205	2	0.98%
		2	792	15	1.89%
		1	473	9	1.90%
		0	38	0	0.00%
		不明・調査不能	8	0	0.00%
		該当せず	1791	24	1.34%
罹病期間	1 ヶ月以下	1357	21	26	1.55%
	1 ヶ月超－6 ヶ月以下	375	10	15	2.67%
	6 ヶ月超－1 年以下	151	3	3	1.99%
	1 年超	577	11	16	1.91%
	不明・調査不能	847	5	7	0.59%
(薬物療法) 前治療歴	無	2696	38	49	1.41%
	有	597	11	17	1.84%
	不明・調査不能	14	1	1	7.14%
併用薬	無	1326	19	24	1.43%
	有	1971	31	43	1.57%
	不明・調査不能	10	0	0	0.00%
併用療法	無	3251	50	67	1.54%
	有	53	0	0	0.00%
	不明・調査不能	3	0	0	0.00%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

小児使用成績調査における背景因子別副作用発現頻度

要因		解析対象	副作用		発現症例率	
項目	カテゴリー	例数	発現例数	発現件数		
合計		3,313	23	24	0.69%	
性別	男	1,855	10	10	0.54%	
	女	1,458	13	14	0.89%	
年齢	0～6 歳	153	1	1	0.65%	
	7～11 歳	2,548	14	15	0.55%	
	12～15 歳	612	8	8	1.31%	
身長	100 cm未満	0	0	0	—	
	100cm～130cm	275	2	2	0.73%	
	130cm～160cm	622	8	8	1.29%	
	160cm 以上	71	2	2	2.82%	
	未測定	2,345	11	12	0.47%	
体重	30kg 未満	1,164	8	9	0.69%	
	30kg 以上 40kg 未満	846	8	8	0.95%	
	40kg 以上 50kg 未満	287	0	0	0.00%	
	50kg 以上 60kg 未満	109	1	1	0.92%	
	60kg 以上 70kg 未満	23	1	1	4.35%	
	70kg 以上	10	0	0	0.00%	
	未測定	874	5	5	0.57%	
入院・外来	入院	9	0	0	0.00%	
	外来	3,302	23	24	0.70%	
	複数記載	1	0	0	0.00%	
	未記載	1	0	0	0.00%	
既往歴	無	2,804	19	20	0.68%	
	有	449	4	4	0.89%	
	不明	60	0	0	0.00%	
合併症	無	2,102	12	12	0.57%	
	有	1,151	11	12	0.96%	
	不明	60	0	0	0.00%	
腎機能障害	無	3,252	23	24	0.71%	
	有	1	0	0	0.00%	
	不明	60	0	0	0.00%	
肝機能障害	無	3,253	23	24	0.71%	
	有	0	0	0	—	
	不明	60	0	0	0.00%	
使用理由	アレルギー性鼻炎	1,996	15	16	0.75%	
	蕁麻疹	246	1	1	0.41%	
	皮膚疾患に伴うそう痒	1,071	7	7	0.65%	
投与前重症度	アレルギー性鼻炎	重度	166	0	0	0.00%
		中等度	1,349	13	14	0.96%
		軽度	479	2	2	0.42%
		無症状	2	0	0	0.00%
		未記載または該当せず	1,317	8	8	0.61%
	蕁麻疹	重症	3	0	0	0.00%
		中等度	160	0	0	0.00%
		軽度	8	1	1	1.20%
		未記載または該当せず	3,067	22	23	0.72%
	皮膚疾患に伴うそう痒	重症	89	0	0	0.00%
		中等度	781	5	5	0.64%
		軽度	201	2	2	1.00%
未記載または該当せず		2,242	16	17	0.71%	
罹病期間	1 ヶ月以下	1,400	9	9	0.64%	
	1 ヶ月超～6 ヶ月以下	199	2	2	1.01%	
	6 ヶ月超～1 年以下	147	0	0	0.00%	
	1 年超	852	8	9	0.94%	
	不明	711	4	4	0.56%	
	未記載	4	0	0	0.00%	
前治療薬剤	無	2,870	17	17	0.59%	
	有	442	6	7	1.36%	
	未記載	1	0	0	0.00%	
併用薬	無	655	3	3	0.46%	
	有	2,658	20	21	0.75%	
併用療法	無	3,248	23	24	0.71%	
	有	64	0	0	0.00%	
	未記載	1	0	0	0.00%	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（皮膚疾患に伴うそう痒に関する調査）における背景因子別副作用発現頻度

要因		解析対象 例数	副作用		発現症例率
項目	カテゴリー		発現例数	発現件数	
合計		569	11	13	1.93%
性別	男	228	6	6	2.63%
	女	341	5	7	1.47%
年齢	0-15 歳	10	0	0	0.00%
	16-64 歳	363	3	3	0.83%
	65 歳以上	196	8	10	4.08%
入院・外来	入院	5	1	3	20.00%
	外来	564	10	10	1.77%
既往歴	無	403	4	4	0.99%
	有	121	7	9	5.79%
	不明・調査不能	45	0	0	0.00%
合併症	無	301	3	3	1.00%
	有	144	6	8	4.17%
	不明・調査不能	124	2	2	1.61%
肝機能障害	無	432	7	9	1.62%
	有	11	1	1	9.09%
	不明・調査不能	126	3	3	2.38%
腎機能障害	無	425	6	6	1.41%
	有	7	1	1	14.29%
	不明・調査不能	137	4	6	2.92%
皮膚疾患の種類	湿疹・皮膚炎	380	7	7	1.84%
	皮膚そう痒症	70	2	4	2.86%
	アトピー性皮膚炎	118	2	2	1.69%
	その他	1	0	0	0.00%
	複数記載	0	0	0	-
投与前 かゆみの程度	4	75	2	4	2.67%
	3	359	7	7	1.95%
	2	131	2	2	1.53%
	1	4	0	0	0.00%
	0	0	0	0	-
罹病期間	1 ヶ月以下	348	8	10	2.30%
	1 ヶ月超-6 ヶ月以下	60	0	0	0.00%
	6 ヶ月超-1 年以下	20	0	0	0.00%
	1 年超	72	2	2	2.78%
	不明・調査不能	69	1	1	1.45%
(薬物療法) 前治療歴	無	450	9	11	2.00%
	有	118	2	2	1.69%
	不明・調査不能	1	0	0	0.00%
併用薬	無	47	0	0	0.00%
	有	522	11	13	2.11%
併用療法	無	564	11	13	1.95%
	有	5	0	0	0.00%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>（海外）

成人における背景因子別副作用発現頻度：海外臨床試験（1日2回投与集計）

背景因子		疾 患 別								
		慢性蕁麻疹			アレルギー性鼻炎			合 計		
		症例数	副作用発現例数 (%)	有害事象による中止例数 (%)	症例数	副作用発現例数 (%)	有害事象による中止例数 (%)	症例数	副作用発現例数 (%)	有害事象による中止例数 (%)
計		714	174(24.4)	26(3.6)	3131	389(12.4)	54(1.7)	3845	563(14.6)	80(2.1)
性別	男	200	50(25.0)	4(2.0)	1339	142(10.6)	21(1.6)	1539	192(12.5)	25(1.6)
	女	514	124(24.1)	22(4.3)	1792	247(13.8)	33(1.8)	2306	371(16.1)	55(2.4)
年齢 (歳)	16未満	15	4(26.7)	0(0.0)	237	17(7.2)	2(0.8)	252	21(8.3)	2(0.8)
	16～39	363	78(21.5)	11(3.0)	2052	260(12.7)	38(1.9)	2415	338(14.0)	49(2.0)
	40～64	328	89(27.1)	15(4.6)	830	112(13.5)	14(1.7)	1158	201(17.4)	29(2.5)
	65以上	8	3(37.5)	0(0.0)	12	0(0.0)	0(0.0)	20	3(15.0)	0(0.0)
人種	白人	629	154(24.5)	22(3.5)	2791	346(12.4)	47(1.7)	3420	500(14.6)	69(2.0)
	黒人	41	10(24.4)	2(4.9)	214	29(13.6)	6(2.8)	255	39(15.3)	8(3.1)
	アジア人	31	10(32.3)	2(6.5)	110	12(10.9)	1(0.9)	141	22(15.6)	3(2.1)
	その他	13	0 (0.0)	0(0.0)	16	2(12.5)	0(0.0)	29	2(6.9)	0(0.0)
罹病期間 (年)	1未満	212	57(26.9)	10(4.7)	0			212	57(26.9)	10(4.7)
	1～4	274	60(21.9)	6(2.2)	316	38(12.0)	5(1.6)	590	98(16.6)	11(1.9)
	5～9	100	26(26.0)	1(1.0)	565	59(10.4)	8(1.4)	665	85(12.8)	9(1.4)
	10以上	122	29(23.8)	8(6.6)	2245	291(13.0)	40(1.8)	2367	320(13.5)	48(2.0)
	不明	6	2(33.3)	1(16.7)	5	1(20.0)	1(20.0)	11	3(27.3)	2(18.2)
合併症又は既往歴	あり	713	174(24.4)	26(3.6)	2739	357(13.0)	48(1.8)	3452	531(15.4)	74(2.1)
	なし	1	0 (0.0)	0(0.0)	392	32(8.2)	6(1.5)	393	32(8.1)	6(1.5)
前治療薬又は併用薬	あり	546	151(27.7)	23(4.2)	1373	219(16.0)	32(2.3)	1919	370(19.3)	55(2.9)
	なし	168	23(13.7)	3(1.8)	1758	170(9.7)	22(1.3)	1926	193(10.0)	25(1.3)
発現時期	1週	714	105(14.7)	/	3121	254(8.1)	/	3835	359(9.3)	/
	2週	660	31(4.3)		3025	91(2.9)		3685	122(3.2)	
	3～4週	627	33(4.6)		1146	41(1.3)		1773	74(1.9)	
	5～8週	496	4(0.6)		165			661	4(0.1)	
	8週～	1	1(0.1)					1	1(0.0)	
	不明				10	3(0.1)		10	3(0.1)	
1回用量 (1日2回投与)	20mg	187	50(26.7)	8(4.3)	393	48(12.2)	10(2.5)	580	98(16.9)	18(3.1)
	40mg				542	71(13.1)	9(1.7)	542	71(13.1)	9(1.7)
	60mg	186	40(21.5)	9(4.8)	1367	174(12.7)	22(1.6)	1553	214(13.8)	31(2.0)
	80mg				393	46(11.7)	9(2.3)	393	46(11.7)	9(2.3)
	120mg	172	42(24.4)	7(4.1)	291	33(11.3)	1(0.3)	463	75(16.2)	8(1.7)
	180mg									
	240mg	169	42(24.9)	2(1.2)	145	17(11.7)	3(2.1)	314	59(18.8)	5(1.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

小児における背景因子別副作用発現頻度：海外臨床試験

背景因子		疾 患 別								
		アレルギー性鼻炎			慢性蕁麻疹			合 計		
		症例数	副作用発現例数 (%)	副作用による中止例数 (%)	症例数	副作用発現例数 (%)	副作用による中止例数 (%)	症例数	副作用発現例数 (%)	副作用による中止例数 (%)
計		1,498	87(5.8)	3(0.2)	15	4(26.7)	0	1,513	91(6.0)	3(0.2)
性別	男	892	41(4.6)	1(0.1)	6	3(50.0)	0	898	44(4.9)	1(0.1)
	女	606	46(7.6)	2(0.3)	9	1(11.1)	0	615	47(7.6)	2(0.3)
年齢 (歳)	11歳以下	1,107	58(5.2)	0	0	0	0	1,107	58(5.2)	0
	12～15歳	391	29(7.4)	3(0.8)	15	4(26.7)	0	406	33(8.1)	3(0.7)
人種	白人	1,290	73(5.7)	2(0.2)	15	4(26.7)	0	1,305	77(5.9)	2(0.2)
	黒人	111	8(7.2)	0	0	0	0	111	8(7.2)	0
	アジア人	25	2(8.0)	1(4.0)	0	0	0	25	2(8.0)	1(4.0)
	その他	72	4(5.6)	0	0	0	0	72	4(5.6)	0
体重 (kg)	30未満	421	22(5.2)	0	0	0	0	421	22(5.2)	0
	30～45未満	592	34(5.7)	1(0.2)	7	3(42.9)	0	599	37(6.2)	1(0.2)
	45以上	480	31(6.5)	2(0.4)	8	1(12.5)	0	488	32(6.6)	2(0.4)
	不明	5	0	0	0	0	0	5	0	0
発現時期	1週	1,496	54(3.6)	3(0.2)	15	2(13.3)	0	1,511	56(3.7)	3(0.2)
	2週	1,477	22(1.5)	0	14	0	0	1,491	22(1.5)	0
	3週	1,146	11(1.0)	0	14	2(14.3)	0	1,160	13(1.1)	0
	4週以後	23	0	0	12	0	0	35	0	0
	不明	2	0	0	0	0	0	2	0	0
1日投与量 (mg)	30以下	224	18(8.0)	0	0	0	0	224	18(8.0)	0
	60以下	713	32(4.5)	1(0.1)	5	1(20.0)	0	718	33(4.6)	1(0.1)
	120以下	454	32(7.0)	2(0.4)	3	2(66.7)	0	457	34(7.4)	2(0.4)
	120超	107	5(4.7)	0	7	1(14.3)	0	114	6(5.3)	0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。

(解説)

フェキソフェナジン塩酸塩服用中には選択的ヒスタミン H₁受容体拮抗作用及びヒスタミン、ロイコトリエン等のケミカルメディエーターの遊離抑制作用により、アレルゲン皮内反応が抑制されるため、検査結果が誤って陰性となる可能性がある。フェキソフェナジン塩酸塩投与を一時中断し、検査を実施すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国での過量投与症例として、高用量を服用した2例の報告があり、1800mgを服用した症例では症状はなく、3600mgを服用した症例では、めまい、眠気及び口渇がみられた。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。

(解説)

フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に対する特異的な治療方法はない。したがって通常行われる処置、即ち服用後の時間が短く、胃内に薬物が残っている場合には、吸引と洗浄により胃内容物を除去する。

11. 適用上の注意

アレグラ錠30mg、アレグラ錠60mg：

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

アレグラドライシロップ5%：

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

(解説)

アレグラドライシロップ5%は用時調製して服用する製剤であり、適正使用の観点から設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用一覧表

試験項目		実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動に対する作用	一般症状及び行動	多次元観察法	マウス雄(3)	腹腔内	50mg/kg 100 〃 200 〃 400 〃 800 〃	200mg/kg 以下：影響なし 400mg/kg 以上：自発運動抑制及び呼吸数減少
			ラット雄(4)	腹腔内	10mg/kg 30 〃 100 〃 300 〃	30mg/kg 以下：影響なし 100mg/kg：投与翌日に体重増加抑制 300mg/kg：耳介の白色化、体温下降及び苦悶反応発現、投与 3 時間以内に 1 例その後 2 例死亡
中枢・体性神経系に対する作用	自発運動量	水平移動運動量測定装置	マウス雄(9～10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	10mg/kg 以下：影響なし 30mg/kg：投与 20～30 分後自発運動量減少
	麻酔作用	ペントバルビタール睡眠時間	マウス雄(10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	影響なし
	痙攣作用	電撃、ペンチレンテトラゾール、ストリキニーネ及び 3-メルカプトプロピオン酸誘発痙攣	マウス雄(5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし
	鎮痛作用(痛覚)	ホットプレート法	マウス雄(3)	腹腔内	400mg/kg 800 〃	影響なし
		酢酸ライジング法	マウス雄(5)	皮下	200mg/kg	影響なし
	協調運動	回転棒遂行能	マウス雄(10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	影響なし
	抗うつ作用	Ro4-1284 誘発体温下降	マウス雄(5)	腹腔内	25mg/kg 50 〃	25mg/kg：影響なし 50mg/kg：体温下降抑制(5 例中 1 例)
		レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス雄(5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし
	抗ドーパミン作用	密集状態下でのアンフェタミン誘発致死	マウス雄(4)	腹腔内	25mg/kg	影響なし
	抗 5-HT ₂ 作用	ジメチルトリプタミン誘発頭振り行動	マウス雄(5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし
自発脳波	大脳皮質及び海馬	ウサギ雄(2)	静脈内	0.3mg/kg 1 〃 3 〃	影響なし	
局所麻酔作用	角膜反射	モルモット雄(4)	点眼	0.8% 1.6 〃 3.2 〃	影響なし	
	皮膚収縮反応	モルモット雄(4)	皮内	0.4% 0.8 〃 1.6 〃	0.4%：影響なし 0.8%以上：皮膚収縮反射抑制、24 時間後皮膚の硬化	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

一般薬理作用一覧表（つづき）

試験項目		実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸	自動運動	ウサギ雄(5)	<i>in vitro</i>	10μmol/L 30 " 100 "	30μmol/L 以下：影響なし 100μmol/L：自動運動収縮力の軽度抑制
		アセチルコリン、塩化カルシウム及び塩化バリウム収縮	モルモット雄(5)	<i>in vitro</i>	0.1 μmol/L 0.316 " 1 "	影響なし
	摘出気管	固有張力	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	1μmol/L 10 " 100 "	10μmol/L 以下：影響なし 100μmol/L：固有張力減少
		塩化カリウム(30mmol/L)収縮	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	3μmol/L 10 " 30 " 100 "	10μmol/L 以下：影響なし 30μmol/L 以上：軽度弛緩
		カルバコール収縮	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	3μmol/L 10 " 30 " 100 "	影響なし
	摘出血管	塩化カリウム(30mmol/L)収縮	ウサギ雄(5)	<i>in vitro</i>	10μmol/L 30 " 100 " 300 "	30μmol/L 以下：影響なし 100μmol/L 以上：軽度弛緩
	生体位子宮	未経産動物(未発情期)	ラット雌(5)	静脈内	3mg/kg	子宮自動運動（収縮力及び収縮頻度）の軽度増大
		妊娠動物	ラット雌(3)	静脈内	3mg/kg	妊娠中期子宮：自動運動（収縮力及び収縮頻度）軽度増大 妊娠後期子宮：影響なし
	瞳孔径	実体顕微鏡観察	マウス雄(8)	腹腔内	3mg/kg 10 " 30 "	影響なし
	フェニレフリン、チラミン、アセチルコリン、イソプロテレノール及び総頸動脈閉塞の循環反応	麻酔下自律神経作動性による血圧及び心拍数変化	イヌ雄(2) 雌(2)	静脈内	0.147mg/kg 0.346 " 1.182 " (1.5時間注入)	影響なし
	フェニレフリンによる灌流圧変化	麻酔下後肢血管灌流標本	イヌ雄・雌(計 16)	静脈内	0.03mg/kg 0.3 " 1 " 3 "	影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

一般薬理作用一覧表（つづき）

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
呼吸器・循環器系に対する作用	呼吸数及び呼吸深度、血圧、dp/dt max、心拍数及び大腿動脈血流量	麻酔下	イヌ雄(2) 雌(2)	静脈内 0.3mg/kg 1 " 3 "	影響なし
	血圧及び心拍数	麻酔下	イヌ雄(3) 雌(2)	静脈内 0.03mg/kg 0.3 " 1 " 3 "	影響なし
	摘出心臓	ランゲンドルフ法(心収縮力、冠血流量)心臓灌流標本	モルモット雄(5)	<i>in vitro</i> 30μg 100 " 300 "	100μg 以下：影響なし 30μg：冠血流量増加
	血圧、心電図	麻酔下 動脈圧、心拍数 PR/QT 間隔	ウサギ雄(5)	静脈内 0.1mg/kg 0.2 " 0.7 " 2.0 " 7.0 "	平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR 間隔及び QT 間隔に影響なし
消化器系に対する作用	胃液分泌	幽門結紮法	ラット雄(7)	腹腔内 3mg/kg 10 " 30 "	3mg/kg：影響なし 10mg/kg 以上：用量依存的に胃液分泌の抑制
	唾液分泌（ピロカルピン誘発）	ろ紙唾液スポット法	マウス雄(5)	皮下 3mg/kg	影響なし
	生体位胃腸管の自動運動	胃内バルーン法	モルモット雄(4)	静脈内 3mg/kg 10 "	影響なし
	生体位胃腸管の胃収縮運動	迷走神経電気刺激	モルモット雄(4)	静脈内 3mg/kg 10 "	影響なし
水滲及び電解質作用	尿量及び尿中電解質排出	尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排出量	ラット雄(5)	腹腔内 3mg/kg 10 " 30 "	10mg/kg 以下：影響なし 30mg/kg：Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄増加
その他の薬理作用	溶血作用	ヘパリン添加血液	ウサギ雄(5)	<i>in vitro</i> 0.1～0.2%	濃度依存的に溶血を惹起 (EC ₅₀ :0.15%、溶血作用としてはサポニンの 1/31)
	血液凝固系	プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット雄(5)	空腹内 <i>ex vivo</i> 3mg/kg 10 " 30 "	影響なし
	血小板凝集	ADP 凝集	ウサギ雄(4)	<i>in vitro</i> 1μmol/L 10 " 100 "	影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

フェキソフェナジンの QT 間隔延長の可能性に関する検討一覧表

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
循環器系に 対する 作用	遅延整流カリウム チャネル／一過性外 向きカリウムチャネル に対する阻害 作用 ^{*24}	ヒト胎児腎 培養細胞株 HEK-293 カリウムチャネルfHK (Kv1.5) を発 現	<i>in vitro</i>	10μmol/L 30 " 100 " 300 " 1000 "	Kv1.5 電流の不活性化を加速する (IC ₅₀ : 214μmol/L) が、可逆的でテルフェナジンの 0.0017 倍と極めて弱い
				アステミゾール 3μmol/L	アステミゾール IC ₅₀ : 1.0~2.0μmol/L
				ロラタジン 3μmol/L	ロラタジン IC ₅₀ : 1.0μM
				エバ ^ス チン 0.1μmol/L 0.3 "	エバ ^ス チン IC ₅₀ : 0.336μmol/L
				ロラタジン活性 代謝物 0.1μmol/L 0.3 "	ロラタジン活性代謝物 IC ₅₀ : 5.62μmol/L
				10 "	エピナスチン IC ₅₀ : 5.75μmol/L
				エピ ^ス チン 3μmol/L 10 "	
				10μmol/L 30 " 100 " 300 " 1000 "	(+)-フェキソフェナジン塩酸塩 IC ₅₀ : 121μmol/L (-)-フェキソフェナジン塩酸塩 IC ₅₀ : 102μmol/L 光学異性体間に差なし
				HERG 3μmol/L 10 " 300 " 1000 "	HERG 電流及び Kv4.3 電流を濃 度依存的に抑制 (IC ₅₀ : 30μmol/L 及び 112μmol/L)
				Kv4.3 0.3μmol/L 3 " 30 "	抑制の強さはテルフェナジンに 対して HERG で 0.0012 倍、 Kv4.3 で 0.0268 倍と極めて弱 い
		マウス培養L 細胞株カリウムチ ャネル (HERG 及び Kv4.3) を発現	<i>in vitro</i>	エバ ^ス チン 0.1μmol/L 0.3 "	HERG 電流阻害作用 エバ ^ス チン IC ₅₀ : 0.083μmol/L
				ロラタジン 1μmol/L 3 "	ロラタジン IC ₅₀ : 2.8μmol/L
				フェキソフェ ナジン塩酸塩 30μmol/L 100 "	フェキソフェナジン塩酸塩 IC ₅₀ : 22.8μmol/L

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

フェキソフェナジンの QT 間隔延長の可能性に関する検討一覧表（つづき）

試験項目	実験方法	動物種性、(例数)	投与経路	投与量	試験成績
内向き整流カリウムチャネル、Na ⁺ チャネル、Ca ²⁺ チャネル、遅延整流カリウムチャネルに対する阻害作用	パッチクランプ法	成熟モルモット及びラット新生児心室筋細胞膜	<i>in vitro</i>	0.01μmol/L 0.1 " 1 " 10 "	内向き整流カリウムチャネル (I _{K1}) 10μmol/L : フェキソフェナジン塩酸塩はわずかに阻害 10μmol/L : テルフェナジンは完全阻害 (可逆的) Na ⁺ チャネル (I _{Na})、Ca ²⁺ チャネル (I _{Ca})、遅延 K ⁺ チャネル (I _K) フェキソフェナジン塩酸塩は影響せず、テルフェナジンは 10μmol/L で阻害 (不可逆的)
変異 HERG チャネルに対する作用	ホールデンクランプ法	アフリカツメカ [®] エル卵母細胞 (変異 HERG 及び wild-type HERG チャネルを発現)	<i>in vitro</i>	100μmol/L	変異 HERG 及び Wild-type HERG のいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかった
循環器系に対する作用 心電図	無麻酔下 (無拘束) 心電図心拍数	イヌ雄 (5)	経口	3mg/kg 10 " 30 " (1 日 2 回 5 日間)	3mg/kg : 影響なし 10mg/kg : 5 日目に PR 間隔延長 30mg/kg : 3 日目以降 QTc 間隔短縮 テルフェナジン 3mg/kg : 5 日目に QTc 間隔延長
	1 ヶ月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 4)	経口	80mg/kg 268 " 803 "	影響なし
	1 ヶ月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 3)	経口	90mg/kg 300 " 900 "	影響なし
	6 ヶ月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 3)	経口	100mg/kg 300 " 900 "	影響なし
	麻酔下 QTc 間隔、心拍数、血圧	ウサギ雄 (4)	静脈内	3mg/kg 10 " (1 時間注入)	影響なし テルフェナジン 1mg/kg では QTc 間隔延長
	麻酔下 動脈圧、心拍数 PR/QT 間隔	ウサギ雄 (5)	静脈内	0.1mg/kg 0.2 " 0.7 " 2.0 " 7.0 "	平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR 間隔及び QT 間隔に影響なし
	QTc 間隔 ^{23),24)}	モルモット	静脈内	100mg/kg 50mg/kg	QTc 間隔に影響なし フェキソフェナジン塩酸塩 ノルアステミゾール カレバステチン セチリジン QTc 間隔を延長 テルフェナジン アステミゾール エバステチン QTc 間隔に影響なし フェキソフェナジン塩酸塩 QTc 間隔を延長 テルフェナジン ロラタジン (延長傾向) DC-ロラタジン*

* : デスカルボキシロラタジン

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験^{*23)}

フェキソフェナジン塩酸塩は、テルフェナジンのカルボン酸型代謝物の塩酸塩として開発された薬剤である。健康成人にテルフェナジンを経口投与した場合、消化管から吸収された後、肝臓で薬物代謝酵素の作用により大部分が速やかに代謝される。ラット及びイヌにおいてもテルフェナジンは経口投与すると速やかに代謝され、血漿中にはフェキソフェナジンが主代謝物として存在した。すなわち、テルフェナジンを投与した毒性試験の結果にはフェキソフェナジンの毒性が含まれ、フェキソフェナジン塩酸塩の毒性試験の一部をテルフェナジン毒性試験で補うことが科学的に可能と考えられた。

(1) 単回投与毒性試験

臨床投与経路である経口投与では死亡は認められず、概略の致死量はマウス、ラットで5146mg/kg以上、イヌで450mg/kg以上であった。ラットの静脈内投与試験での概略の致死量は25mg/kg以上、50mg/kg以下であった。

単回投与毒性試験

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日) 又は処置濃度	試験結果(mg/kg/日)	
フェキソフェナジン 塩酸塩	マウス	経口	4465、5146	致死量	5146 以上
	ラット	経口	4310、5146	致死量	5146 以上
	イヌ	経口	270、450	致死量	450 以上
	ラット	静脈内	10、25、50、200、 400、800、2000	致死量	25 以上、 50 以下

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

フェキシソフェナジン塩酸塩投与毒性試験においてはマウスの試験で軽度の体重増加抑制、軽度の摂餌量減少、イヌの試験で流涎、嘔吐、黄白変色便が認められたのみであった。

反復投与毒性試験

	動物種	試験項目	結 果
フェキシソフェナジン塩酸塩	マウス ラット	1 ヶ月間混餌投与 TK 試験	マウスで約 10,000mg/kg/日、ラットで約 4,000mg/kg 日まで投与したが、一般状態に変化は認められなかった。
	イヌ	1 ヶ月間反復経口投与 毒性試験	900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、変色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は 900mg/kg/日と判断された。
	マウス	3 ヶ月間混餌投与毒性 比較試験	10,000mg/kg/日前後まで投与したが、軽度の体重増加抑制作用あるいは軽度の摂餌量減少が認められた以外、一般状態、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査の各項目には異常は認められなかったため、無毒性量は雄で 8,722mg/kg/日、雌で 10,324mg/kg/日と判断された。
	イヌ	6 ヶ月間反復経口投与 毒性試験	900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、被験物質を含む黄白色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は 900mg/kg/日と判断された。
テルフェナジン	ラット	3 ヶ月間反復経口投与 毒性試験	300mg/kg/日で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。
	ラット	6 ヶ月間反復経口投与 毒性試験	300mg/kg/日で摂餌量減少、体重増加抑制、Al-P と GOT の上昇、肝細胞の小葉中心性細胞肥大が認められたが、回復試験では回復傾向が認められた。無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。
	イヌ	24 ヶ月間反復経口投与 毒性試験	100mg/kg/日で振戦、運動失調が認められ、また一部の動物で摂餌量減少、体重減少が認められた。無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

マウスの受胎能試験と出生前及び出生後発生試験（単一試験）において毒性変化は認められず、無毒性量は、F₀親動物の一般毒性と受胎能、F₀雌親動物の母体機能、F₁胚・胎児発生及び出生児の発生への影響に対して混餌で2.5%（雄：4101～4842mg/kg/日、雌：3594～11587mg/kg/日）と判断された。また、本試験での曝露量は国内で小児を対象に実施した臨床試験での曝露量を上回っており、毒性評価に十分であったことが示された。

テルフェナジンのラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラットの器官形成期投与試験、ラットの周産期及び授乳期投与試験において母動物に対する毒性とともに、胎児、出生児に対する影響が認められた。この影響がテルフェナジンによるものかフェキシソフェナジン塩酸塩によるものか明確に区別することは困難であるため、フェキシソフェナジン塩酸塩投与においてもテルフェナジンと同様の生殖発生毒性が発現する可能性は否定できない。よって、妊娠している可能性のある女性、妊娠中の女性、授乳中の女性に投与する際は、テルフェナジンと同様の使用上の注意が必要であると判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 変異原性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験を実施したが、結果は全て陰性であり、変異原性はないものと判断された。

2. がん原性

テルフェナジンのマウス及びラットがん原性試験結果を評価した結果、がん原性はないものと判断された。

3. 抗原性²⁵⁾

フェキソフェナジン塩酸塩を静脈内投与して感作したマウスより得られた抗血清でラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を調べた結果、PCA 反応は認められなかった。また、フェキソフェナジン塩酸塩を腹腔内投与して感作したモルモットにフェキソフェナジン塩酸塩を静脈内投与してアナフィラキシー症状の有無を観察した結果、全身性アナフィラキシー（ASA）反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アレグラ錠30mg：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

アレグラ錠60mg：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [ボトル、バラ]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

1000錠 [10錠 (PTP) × 100]

アレグラドライシロップ5%：

30g (0.3g×100包)

60g (0.6g×100包)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

アレグラ錠30mg：

〔PTP 包装〕

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

PTP バンド：ポリプロピレン

外装ファイル（樹脂フィルム）：ポリエチレン、ポリプロピレン

箱：紙

アレグラ錠60mg：

〔PTP 包装〕

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

PTP バンド：ポリプロピレン

外装ファイル（樹脂フィルム）：ポリエチレン、ポリプロピレン

箱：紙

〔プラスチックボトル包装〕

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

箱：紙

アレグラドライシロップ5%：

〔アルミ分包包装〕

アルミラミネートフィルム（アルミニウム+ポリエチレン+ポリエチレンテレフタレート）

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、メキタジン、
エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、
オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩、
等

9. 国際誕生年月日

1996年3月11日（英国での承認日）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アレグラ錠30mg	2006年（平成18年）10月20日	21800AMY10127000
アレグラ錠60mg	2000年（平成12年）9月22日	21200AMY00202000
アレグラドライシロップ5%	2014年（平成26年）1月17日	22600AMX00016000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

アレグラ錠30mg：2006年（平成18年）12月 1日

アレグラ錠60mg：2000年（平成12年）11月17日

アレグラドライシロップ5%：2014年（平成26年）4月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

アレグラ錠60mg

効能・効果追加年月日：2002年（平成14年）4月15日

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

アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg

用法・用量追加年月日：2006年（平成18年）10月20日

追加用法及び用量

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。

アレグラドライシロップ 5%

用法・用量追加年月日：2014年（平成26年）1月17日

追加用法及び用量

<成人>

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

<小児>

通常、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（ドライシロップとして1.2g）、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（ドライシロップとして0.6g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

通常、2歳以上7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（ドライシロップとして0.6g）、6ヵ月以上2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15mg（ドライシロップとして0.3g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

アレグラ錠 30mg・アレグラ錠 60mg

再審査結果公表年月日：2011年（平成23年）9月29日（成人）

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

再審査結果公表年月日：2013年（平成25年）4月4日（小児；7歳以上）

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

アレグラドライシロップ 5%

再審査結果公表年月日：2019年（令和元年）9月11日（小児；6ヵ月以上7歳未満）

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

アレグラ錠 30mg・アレグラ錠 60mg

小児（7歳以上）4年：2006年（平成18年）10月20日～2010年（平成22年）10月19日（終了）

成人8年：2000年（平成12年）9月22日～2008年（平成20年）9月21日（終了）

アレグラドライシロップ 5%

小児（6ヵ月以上7歳未満）4年：2014年（平成26年）1月17日～2018年（平成30年）1月16日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

アレグラ錠 30mg・アレグラ錠 60mg

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

アレグラドライシロップ 5%

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アレグラ錠30mg	117703901	4490023F2020	620004412
アレグラ錠60mg	113807801	4490023F1024	610443040
アレグラドライシロップ5%	123396401	4490023R2027	622339601

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124 (1-3) : 343-345, 2001 | [ALE0184] |
| 2) Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148 (6) : 1212-1221, 2003 | [ALE0408] |
| 3) 川島 眞 他 : 臨床医薬 18 (2) : 297-317, 2002 | [ALE0266] |
| 4) 川島 眞 他 : 臨床医薬 18 (2) : 319-334, 2002 | [ALE0267] |
| 5) 眞弓 光文 他 : アレルギー・免疫 21 (2) : 306-319, 2014 | [ALE1593] |
| 6) 眞弓 光文 他 : 臨床医薬 29 (12) : 1043-1055, 2013 | [ALE1592] |
| 7) 中川秀己 他 : 西日本皮膚科 68 (5) : 553-565, 2006 | [ALE0727] |
| 8) 馬場廣太郎 : 耳鼻咽喉科臨床 100 (2)補冊(119) : 1-20, 2007 | [ALE0887] |
| 9) Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79 (5) : 443-448, 1997 | [ALE0002] |
| 10) Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104 (5) : 1071-1078, 1999 | [ALE0006] |
| 11) 浦江明憲 他 : 臨床薬理 31 (5) : 649-658, 2000 | [ALE0005] |
| 12) Tashiro M., et al. : J. Clin. Pharmacol. 44 (8) : 890-900, 2004 | [ALE0693] |
| 13) Weiler J. M., et al. : Ann. Intern. Med. 132 (5) : 354-363, 2000 | [ALE0004] |
| 14) Pratt C. M., et al. : Am. J. Cardiol. 83 (10) : 1451-1454, 1999 | [ALE0007] |
| 15) Pratt C., et al. : Clin. Exp. Allergy 29 (suppl.3) : 212-216, 1999 | [ALE0008] |
| 16) Wahn U., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 111 (4) : 763-769, 2003 | [ALE0477] |
| 17) Nathan R. A., et al. : Clin. Drug Invest. 18 (4) : 317-328, 1999 | [ALE0009] |
| 18) Abdelaziz M. M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 101 (3) : 410-420, 1998 | [ALE0010] |
| 19) Day J. H., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79 (6) : 533-540, 1997 | [ALE0001] |
| 20) 浦江明憲 他 : 臨床薬理 31 (5) : 639-648, 2000 | [ALE0011] |
| 21) Lucas B.D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 57 (4) : 398-402, 1995 | [ALE0619] |
| 22) 石黒源之 他 : 日本透析医学会雑誌 25 (12) : 1329-1336, 1992 | [ALE0026] |
| 23) Hey J. A., et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 46 (1) : 153-158, 1996 | [ALE0016] |
| 24) Gras J., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 78 (1) : 142, Abstract 159, 1997 | [ALE0017] |
| 25) 島田典招 他 : 基礎と臨床 22 (5) : 929-936, 1988 | [ALE0012] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アレグラ（有効成分：フェキソフェナジン塩酸塩）は、米国及び欧州各国を含む世界100 カ国以上において承認を取得し、販売されている（2012年3月現在）。なお、米国では2011年1月にスイッチ OTC 薬として承認され、現在は OTC 薬として販売されているが、米国では2歳未満の年齢に対して OTC 薬の使用を推奨していないことから、経口懸濁液（国内で承認された製剤とは処方異なる）については処方せん薬の承認も保持している。主要な国における承認状況を以下に示す。

主要な国における承認状況（2012年3月調査）

国名 承認年月日 ^a	販売名	販売剤型	効能・効果	用法・用量
米 国 1996年 7月25日	Allegra Allergy (OTC)	60mg錠 180mg錠	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び12歳以上の小児 1回60mg 1日2回又は 1回180mg 1日1回
	Allegra Hives (OTC) ^b		慢性蕁麻疹	
	Children's Allegra Allergy (OTC)	30mg錠 30mg OD錠	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び12歳以上の小児 1回60mg 1日2回 6歳以上～11歳以下の小児 1回30mg 1日2回
	Children's Allegra Hives (OTC) ^b		慢性蕁麻疹	
	Children's Allegra Allergy Oral Suspension (OTC)	30mg/5mL 経口懸濁液	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び12歳以上の小児 1回60mg 1日2回 2歳以上～11歳以下の小児 1回30mg 1日2回 2歳未満は医師に相談
	Children's Allegra Hives Oral Suspension (OTC) ^b		慢性蕁麻疹	
	Allegra	30mg/5mL 経口懸濁液	季節性アレルギー性鼻炎 慢性蕁麻疹	2歳以上～11歳未満の小児 1回30mg 1日2回 2歳以上～11歳未満の小児 1回30mg 1日2回 6ヵ月以上2歳未満の小児 1回15mg 1日2回
EU加盟国 ^c 1996年 3月11日	Telfast	30mg錠	季節性アレルギー性鼻炎	6歳以上11歳以下の小児 1回30mg 1日2回
		120mg錠	季節性アレルギー性鼻炎	成人及び12歳以上の小児 1回120mg 1日1回
		180mg錠	慢性蕁麻疹	成人及び12歳以上の小児 1回180mg 1日1回

a：初回承認時の承認日

b：承認されたが販売していない。

c：相互認証方式により、イギリス、スペイン、スウェーデン、フィンランド、オーストリア、デンマーク、ルクセンブルグ、ドイツ、アイルランド、ベルギー、イタリア、ポルトガルにおいて承認された。承認年月日は基準国（イギリス）における承認年月日。なお、フランス及びオランダにおいては、国別審査方式によりそれぞれ1997年11月5日及び1997年10月27日に承認を取得し、販売中である。

この他、フェキソフェナジン塩酸塩（60mg 又は180mg）とプソイドエフェドリン塩酸塩の配合剤（錠剤）が米国等で承認・販売されている。

XII. 参考資料

米国の添付文書（2007年7月）抄訳

販売名	ALLEGRA®
承認年月	1996年7月
剤型	OD錠：30mg、錠剤：30、60、180mg、経口懸濁液：30mg/5mL（6mg/mL）
効能又は効果	季節性アレルギー性鼻炎： 成人及び2歳以上の小児における季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和に適応される。 慢性蕁麻疹： 成人及び6ヵ月以上の小児における慢性蕁麻疹の単純皮膚症状に対する治療に適応される。
用法及び用量	<アレグラ錠> 季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹 成人及び12歳以上の小児： 推奨用量は1回60mg1日2回、又は180mg1日1回、水で服用する。腎機能低下患者には開始用量として60mg1日1回が推奨される。 6～11歳の小児： 推奨用量は1回30mg1日2回、水で服用する。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg1日1回が推奨される。 <アレグラ OD錠> 季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹 6～11歳の小児： OD錠は6～11歳の小児にのみ使用する。推奨用量は1回30mg1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg1日1回が推奨される。 OD錠は舌の上で崩壊するように設計されており、水あり又は水なしで服用する。嚙まずに空腹時に服用する。 服用時までブリスター包装から取り出さないこと。 <アレグラ経口懸濁液> 季節性アレルギー性鼻炎 2～11才の小児： 推奨用量は1回30mg1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg（5mL）1日1回が推奨される。使用する前には、ボトルをよく振ること。 慢性蕁麻疹 6ヵ月～11歳の小児： 経口懸濁液の推奨用量は2～11歳の小児には1回30mg（5mL）1日2回。6ヵ月～2歳未満の患者には15mg（2.5mL）1日2回。腎機能低下小児患者には2～11歳には開始用量として30mg（5mL）1日1回、6ヵ月～2歳未満には開始用量として15mg（2.5mL）1日1回が推奨される。 使用する前には、ボトルをよく振ること。

XII. 参考資料

欧州の添付文書（2008年1月）抄記

販売名	TELFAST®
承認年月	1996年7月
剤型	錠剤：30、120、180mg
効能又は効果	<30、120mg> 季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和 <180mg> 慢性蕁麻疹に伴う諸症状の緩和
用法及び用量	<30mg> 6～11歳の小児： 推奨用量は1回30mg1日2回。 6歳未満の小児： 6歳未満の小児における有効性は確立していない。 特別なリスク集団： 小児の腎・肝機能障害患者における有効性及び安全性は確立していない。 成人を対象とした特殊なリスク集団（腎・肝機能障害患者）に対する試験により、成人において用量を調整する必要はないことが示されている。 <120mg> 成人及び12歳以上の小児： 推奨用量は1回120mg1日1回食前投与。 フェキソフェナジンはテルフェナジンの薬理活性代謝物である。 12歳未満の小児： 12歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。 特別なリスク集団： 特殊なリスク集団（高齢者、腎・肝機能障害患者）に対する試験により、これらの患者において用量を調整する必要はないことが示されている。 <180mg> 成人及び12歳以上の小児： 推奨用量は1回180mg1日1回食前投与。 フェキソフェナジンはテルフェナジンの薬理活性代謝物である。 12歳未満の小児： 12歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。 特別なリスク集団： 特殊なリスク集団（高齢者、腎・機能障害患者）に対する試験により、これらの患者において用量を調整する必要はないことが示されている。

本邦におけるアレグラ錠・ドライシロップ5%の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	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
用法及び用量	アレグラ錠30mg・アレグラ錠60mg： 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。 アレグラドライシロップ5%： 〈成人〉 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 〈小児〉 通常、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（ドライシロップとして1.2g）、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（ドライシロップとして0.6g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 通常、2歳以上7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（ドライシロップとして0.6g）、6ヵ月以上2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15mg（ドライシロップとして0.3g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分 類
FDA: Pregnancy Category	C（2007 年 7 月）
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2（2010 年 7 月）

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国、欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国 (2007年7月 添付文書)	Pediatric use The recommended doses of fexofenadine hydrochloride in pediatric patients 6 months to 11 years of age are based on cross-study comparison of the pharmacokinetics of fexofenadine in adults and pediatric subjects and on the safety profile of fexofenadine hydrochloride in both adult and pediatric subjects at doses equal to or higher than the recommended doses. The safety and effectiveness of fexofenadine hydrochloride in pediatric patients under 6 months of age have not been established.
欧州 (30mg) (2008年1月 添付文書)	Posology and method of administration <i>Children 6 to 11 years of age</i> The recommended dose of fexofenadine hydrochloride in children aged 6 to 11 years is 30 mg twice daily. <i>Children under 6 years of age</i> The efficacy of fexofenadine hydrochloride has not been established in children under 6 years of age. <i>Special risk groups</i> The safety and efficacy of fexofenadine hydrochloride in renally or hepatically impaired children have not been established (see section 4.4). Studies conducted in adults in special risk groups (renally or hepatically impaired patients) indicate that it is not necessary to adjust the dose of fexofenadine hydrochloride in adults.
欧州 (120mg) (2008年1月 添付文書)	Posology and method of administration <i>Adults and children aged 12 years and over</i> The recommended doses of fexofenadine hydrochloride for adults and children aged 12 years and over is 120mg once daily taken before a meal. Fexofenadine is a pharmacologically active metabolite of terfenadine. <i>Children under 12 years of age</i> The efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride has not been studied in children under 12. <i>Special risk groups</i> Studies in special risk groups (elderly, renally or hepatically impaired patients) indicate that it is not necessary to adjust the dose of fexofenadine hydrochloride in these patients.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋 9.7 小児等 アレグラ錠30mg、アレグラ錠60mg： 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 アレグラドライシロップ5%： 低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
--

XII. 備 考

その他の関連資料

社内資料引用一覧

- *1) 社内資料：季節性アレルギー鼻炎患者における用量比較試験（2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅱ.2.（2）） [ALE-02]
- *2) 社内資料：小児通年性アレルギー性鼻炎患者における無対照試験（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2） [ALE-28]
- *3) 社内資料：高用量における心電図の検討試験（2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅰ.5.（4）） [ALE-03]
- *4) 社内資料：健康成人における薬物動態（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.1.（1）） [ALE-04]
- *5) 社内資料：高齢者における薬物動態（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.3.（2）） [ALE-05]
- *6) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.3.（4）） [ALE-06]
- *7) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.3.（3）） [ALE-07]
- *8) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- *9) 社内資料：フェキソフェナジン塩酸塩の薬理作用 [ALE-21]
- *10) 社内資料：健康成人における生物学的同等性（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2） [ALE-29]
- *11) 社内資料：小児における薬物動態（2006年10月20日承認、CTD2.5.3（2）） [ALE-23]
- *12) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.2.（1）、ト.Ⅰ.5.（1）） [ALE-10]
- *13) 社内資料：ラットにおけるフェキソフェナジン塩酸塩の薬物相互作用試験 [ALE-11]
- *14) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.2.（2）） [ALE-12]
- *15) 社内資料：オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.2.（3）（4）） [ALE-13]
- *16) 社内資料：食事の影響（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.1.（1）.2）） [ALE-09]
- *17) 社内資料：小児における母集団薬物動態解析（2014年1月17日承認、CTD2.5.3.1） [ALE-30]
- *18) 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- *19) 社内資料：フェキソフェナジン塩酸塩の吸収部位の検討試験 [ALE-15]
- *20) 社内資料：フェキソフェナジン塩酸塩のラットにおける組織内濃度分布試験 [ALE-16]
- *21) 社内資料：健康成人における代謝（2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ.Ⅲ.1.（2）） [ALE-17]
- *22) 社内資料：フェキソフェナジン塩酸塩の肝薬物代謝酵素系に対する作用の検討 [ALE-18]
- *23) 社内資料：フェキソフェナジン塩酸塩の毒性 [ALE-19]
- *24) 社内資料：QTc 間隔延長の可能性に関する検討（2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅱ.2.（1）） [ALE-31]

XII. 備 考

アレグラドライシロップ5%の他剤との配合変化

1. 試験方法

保 存 条 件	室温（遮光しない）
包 装 形 態	チャック付低密度ポリエチレン袋
配 合 量	アレグラドライシロップ 5% の成人の 1 回最大投与量（＝小児の 1 日最大投与量）（1.2g）/他剤の 1 日最大投与量 ^{※1)}
保 存 期 間	配合直後、1 日
試 験 項 目	性状、定量（残存率）

※1)：配合薬剤の1日最大投与量は以下に従う。添付文書に基づく各配合薬剤の配合量は配合試験結果の表に記載する。

①年齢区分別用量設定の場合：小児の最高年齢区分の用量

②体重換算による用量設定の場合：

小児上限がある場合は上限用量

小児の上限用量がない場合は15歳の男女平均体重55.4kg^{※2)}を用いた用量算定（ただし、最大用量は成人の最低用量とする）

※2)：平成24年学校保健統計調査（文部科学省）より

なお、配合薬剤の1日最大投与量の算出にあたり、小児用量と成人用量があるものは小児の上限量で揃えており、適宜増減の有無で算出法は変えていない。また、小児の一番上の年齢層の用量がないものは、成人用量の下限（下限が無いものは標準用量）とした。

性状の判定基準：下表に示す判定基準に従った。

スコア	観察結果
－	全く変化のないもの
±	変化の有無が疑わしいもの
＋	明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えないもの（膨潤が認められたり、流動性の変化などがある）
＋＋	調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの（潮解あるいは凝集などがある）

XII. 備 考

2. 結果及び考察

以下の表に示すとおり、性状は、全ての配合薬剤で1日後に全く変化がなかった。また、残存率は97.3%～104.4%であった。

配合試験結果

薬効分類	配合薬剤			項目	保存期間	
	製品名※)	製造販売元※)	配合量(g)		配合直後	1 日後
抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬	アイピーディ ドライシロップ 5%	大鵬薬品工業	6.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.7%
	アゼブチン顆粒 0.2%	エーザイ	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	アタラックス-P ドライシロップ 2.5%	ファイザー	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.2%
	アレギサル ドライシロップ 0.5%	田辺三菱製薬	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.0%
	アレジオン ドライシロップ 1%	日本ベーリンガー インゲルハイム	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	アレロック顆粒 0.5%	協和発酵 キリン	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.3%
	インターール細粒 10%	サノフィ	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	オノン ドライシロップ 10%	小野薬品工業	4.5	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.3%
	クラリチン ドライシロップ 1%	MSD	1.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.6%
	ザジテンドライシロップ 0.1%	ノバルティス ファーマ	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.2%
	ジルテック ドライシロップ 1.25%	ユーシービー ジャパン	0.8	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.8%
	シングレア細粒 4mg	MSD	1.25	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	ゼスラン小児用 細粒 0.6%	旭化成 ファーマ	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	セルテクト ドライシロップ 2%	協和発酵 キリン	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.7%
	タベジール散 1%	ノバルティス ファーマ	0.2	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.9%
	テルギン G ドライシロップ 0.1%	高田製薬	1.3	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	102.8%
	ヒベルナ散 10%	田辺三菱製薬	0.75	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	ピレチア細粒 10%	塩野義製薬	0.75	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.0%
	ペリアクチン散 1%	日医工	1.2	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.8%
	ポララミン ドライシロップ 0.2%	高田製薬	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	104.4%
	ポララミン散 1%	MSD	0.8	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	103.5%
	リザベン ドライシロップ 5%	キッセイ薬品	5.5	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.2%
	リザベン細粒 10%	キッセイ薬品	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.6%
	ロメット細粒小児用 10%	田辺三菱製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.9%

※)：製品名、製造販売元名は試験実施時のもの

—：全く変化がなかった

XII. 備 考

配合試験結果（つづき）

配合薬剤				項目	保存期間	
薬効分類	製品名※)	製造販売元※)	配合量 (g)		配合直後	1 日後
気管支拡張剤	スピロペント顆粒 0.002%	帝人ファーマ	1.7	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.5%
	テオドール ドライシロップ 20%	田辺三菱製薬	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	テオドール 顆粒 20%	田辺三菱製薬	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.6%
	ベラチン ドライシロップ 小児用 0.1%	田辺三菱製薬	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.3%
	ホクナリン ドライシロップ 0.1%小児用	アボット ジャパン	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.0%
	メプチン ドライシロップ 0.005%	大塚製薬	1.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
去たん剤	ビスルボン細粒 2%	日本ベーリンガー インゲルハイム	0.6	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	ムコサル ドライシロップ 1.5%	日本ベーリンガー インゲルハイム	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	小児用 ムコソルバン DS1.5%	帝人ファーマ	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.9%
	ムコダイン DS50%	杏林製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
	ムコダイン細粒 50%	杏林製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.4%
鎮咳去たん剤	アスベリン ドライシロップ 2%	田辺三菱製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	アスベリン散 10%	田辺三菱製薬	0.6	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	コデインリン酸塩 散 1% 「第一三共」	第一三共	6.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.2%
鎮咳剤	ニチコデ配合散	日医工	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.6%
	メジコン散 10%	塩野義製薬	1.2	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.7%
抗生物質	エリスロシン ドライシロップ 10%	アボット ジャパン	8.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.6%
	エリスロシン ドライシロップ W20%	アボット ジャパン	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.4%
	オラスポア 小児用ドライシロップ 10%	アルフレッサ ファーマ	16.6	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.4%
	オラベネム 小児用細粒 10%	MeijiSeika ファルマ	6.6	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	102.2%
	クラリス ドライシロップ 10%小児用	大正製薬	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.2%
	ケフラール細粒 小児用 100mg	塩野義製薬	7.5	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.7%
	ケフレックス シロップ用細粒 100	塩野義製薬	10.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.5%
	ケフレックス シロップ用細粒 200	塩野義製薬	5.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.9%
	ジスロマック 細粒小児用 10%	ファイザー	5.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.0%
	セフゾン細粒 小児用 10%	アステラス 製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.4%
	トミロン 細粒小児用 10%	富山化学工業	1.5	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.3%

※)：製品名、製造販売元名は試験実施時のもの

—：全く変化がなかった

XII. 備 考

配合試験結果（つづき）

薬効分類	配合薬剤			項目	保存期間	
	製品名※)	製造販売元※)	配合量 (g)		配合直後	1 日後
抗生物質	パセトシン細粒 10%	協和発酵 キリン	7.5	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.8%
	バナン ドライシロップ 5%	第一三共	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.9%
	ファロム ドライシロップ 小児用 10%	マルホ	9.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	102.2%
	フロモックス 小児用細粒 100mg	塩野義製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.1%
	ホスミシン ドライシロップ 200	MeijiSeika ファルマ	10.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.9%
	ホスミシン ドライシロップ 400	MeijiSeika ファルマ	5.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.3%
合成抗菌剤	メイアクト MS 小児用細粒 10%	MeijiSeika ファルマ	6.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.6%
	オゼックス 細粒小児用 15%	富山化学工業	2.4	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.1%
抗ウイルス剤	クラビット細粒 10%	第一三共	5.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.2%
	総合感冒剤 幼児用 PL 配合顆粒	塩野義製薬	24.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
止しゃ剤、 整腸剤	ゾピラックス 顆粒 40%	グラクソ・ スミスクライン	8.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.0%
	ビオフェルミン 配合散	ビオフェルミン 製薬	9.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.7%
	ビオフェルミン R 散	ビオフェルミン 製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.8%
	ミヤ BM 細粒	ミヤリサン 製薬	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	103.6%
	ラックビーR 散	興和	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.5%
	ラックビー微粒 N	興和	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.9%
健胃消化剤	ミルラクト細粒 50%	高田製薬	1.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.4%
	ナウゼリン ドライシロップ 1%	協和発酵 キリン	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.1%
消化管運動 機能改善剤	ナウゼリン細粒 1%	協和発酵 キリン	3.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	97.3%
	アクディーム 細粒 10%	あすか製薬	2.7	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.9%
酵素製剤	アクディーム 細粒 45%	あすか製薬	0.6	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.7%
	ノイチーム顆粒 10%	サンノーバ	2.7	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.1%
副腎ホルモン剤	ブレドニゾロン散 「タケダ」 1%	武田薬品工業	6.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	98.8%
	リンデロン散 0.1%	塩野義製薬	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.3%
ビタミン剤	ビオチン散 0.2% 「ホエイ」	東洋製薬化成	1.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	101.0%
	ビオチン・ドライシロップ 0.1% 「ホエイ」	東洋製薬化成	2.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	99.4%
止血剤	トランサミン散 50%	第一三共	4.0	性状	白色顆粒	—
				残存率	100.0%	100.8%

※)：製品名、製造販売元名は試験実施時のもの

—：全く変化がなかった

XII. 備 考

アレグラドライシロップ5%の各種飲料・食品との配合変化

1. 試験方法

本剤1包をとり、内容物の全量を容器に入れ、飲料約25mLまたは食品約25gを加えて配合し、試験検体とした。配合直後及び1時間保存後（室温）の試験検体につき、性状、pH、定量（残存率）の測定を行った。

① 性状（外観及びにおい。飲料との配合においては再分散性*1)についても確認）

② pH（飲料との配合のみ）

③ 定量（残存率*2)

*1)：再分散性は10回の転倒混和で懸濁液が均質化した場合を良好、均質化しなかった場合を不良とした。

*2)：配合直後のフェキソフェナジン塩酸塩含量を100%としたときの1時間保存後の残存率%を示した。

2. 試験結果

以下の表に配合試験結果を示す。いずれの飲料及び食品との配合においても、室温で1時間保存後まで著しい品質（性状・pH・定量）の変化は認められなかった

配合試験結果（飲料）

対象 (商品名) ※)	配合量	配合前外観 におい	測定項目	配合直後	1 時間後（室温）
水 (南アルプスの天然水)	25mL	無色澄明 においなし	性状/外観	白色懸濁	白色懸濁
			性状/におい	なし	なし
			再分散性	良好	良好
			pH	4.49	4.14
			残存率(%)	100	95.9
麦茶 (健康ミネラル むぎ茶)	25mL	淡褐色澄明 むぎ茶のにおい	性状/外観	微褐白色懸濁	微褐白色懸濁
			性状/におい	むぎ茶のにおい	むぎ茶のにおい
			再分散性	良好	良好
			pH	6.82	6.37
			残存率(%)	100	99.1
オレンジ ジュース (ドールオレンジ ジュース)	25mL	黄色懸濁 オレンジの におい	性状/外観	黄色懸濁	黄色懸濁
			性状/におい	オレンジのにおい	オレンジのにおい
			再分散性	良好	良好
			pH	3.88	3.87
			残存率(%)	100	98.4
リンゴジュース (ドールりんご ジュース)	25mL	淡黄色澄明 りんごのにおい	性状/外観	淡黄白色懸濁	淡黄白色懸濁
			性状/におい	りんごのにおい	りんごのにおい
			再分散性	良好	良好
			pH	3.82	3.81
			残存率(%)	100	95.9
スポーツ飲料 (アクエリアス)	25mL	うすい白色懸濁 アクエリアスの におい	性状/外観	白色懸濁	白色懸濁
			性状/におい	アクエリアスの におい	アクエリアスの におい
			再分散性	良好	良好
			pH	3.55	3.50
			残存率(%)	100	101.0
ココア (バンホーテン ココア)	25mL	茶白色懸濁 ココアのにおい	性状/外観	茶白色懸濁	茶白色懸濁
			性状/におい	ココアのにおい	ココアのにおい
			再分散性	良好	良好
			pH	6.72	6.66
			残存率(%)	100	100.2

※)：製品名、製造販売元名は試験実施時のもの

XII. 備 考

配合試験結果（食品）

対象 (商品名) ※)	配合量	配合前外観 におい	測定項目	配合直後	1 時間後（室温）
アイスクリーム ＜バニラ＞ (レディーボーデン バニラ)	25 g	淡黄白色 バニラのおい	性状/外観	淡黄白色	淡黄白色
			性状/におい	バニラのおい	バニラのおい
			残存率(%)	100	100.7
アイスクリーム ＜チョコ＞ (レディーボーデン チョコレート)	25 g	茶白色 チョコレートのおい	性状/外観	茶白色	茶白色
			性状/におい	チョコレートのおい	チョコレートのおい
			残存率(%)	100	99.1
プリン (森永の焼きプリン)	25 g	黄白色 プリンのおい	性状/外観	黄白色	黄白色
			性状/におい	プリンのおい	プリンのおい
			残存率(%)	100	100.2
コンデンスミルク (森永ミルク)	25 g	白色 コンデンスミルクのおい	性状/外観	白色	白色
			性状/におい	コンデンスミルクのおい	コンデンスミルクのおい
			残存率(%)	100	101.9
メープルシロップ (メイプルシロップ)	25 g	茶色 メープルシロップのおい	性状/外観	茶色	茶色
			性状/におい	メープルシロップのおい	メープルシロップのおい
			残存率(%)	100	99.7
嚥下補助ゼリー (おくすり飲めたね いちご味)	25 g	淡赤色 いちごのおい	性状/外観	淡赤色	淡赤色
			性状/におい	いちごのおい	いちごのおい
			残存率(%)	100	103.2

※)：製品名、製造販売元名は試験実施時のもの

