

# アレグラドライシロップ5% に関する資料

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

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

## アレグラドライシロップ 5%

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Date:

Total number of pages: 6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
アレグラドライシロップ 5%

## 目 次

1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.2	開発の経緯.....	3
1.2.1	これまでのアレグラの開発の経緯.....	3
1.2.2	ドライシロップ製剤の開発の経緯.....	4

## 図 目 次

図 1	アレグラドライシロップ 5%に係る開発の経緯図.....	5
-----	------------------------------	---

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請は選択的ヒスタミン H<sub>1</sub>受容体拮抗作用を主作用とし、「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」を効能とする抗アレルギー薬アレグラ（一般名：フェキソフェナジン塩酸塩）製剤における 0.5～6 歳までの小児への適応拡大（用法・用量の追加）とドライシロップ製剤の剤形追加にかかる申請である。

### 1.1 起原又は発見の経緯

アレグラはアレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患の分野で、1990 年代に世界で最も多く処方されていた中枢神経系抑制作用が極めて低いことを特徴とする抗アレルギー薬であったテルフェナジンの主活性代謝物であるフェキソフェナジンを有効成分として開発された抗アレルギー薬である。テルフェナジンは当時全世界で 90 億名以上（patient-days）に投与されていたが、市販後安全性情報の蓄積により、心室性不整脈などの QTc 延長を伴う心疾患系の重篤な副作用がまれに現れることが明らかとなった。その原因についてはその後の研究でテルフェナジン未変化体に起因し、薬物相互作用や肝障害等によって代謝が阻害され、テルフェナジン未変化体の血中濃度が著しく上昇することによって起こることが判明した。一方、テルフェナジンの主活性代謝物であるフェキソフェナジンではこの QTc 延長がみられないことが種々の研究から明らかとなった。そこでフェキソフェナジンは、テルフェナジン同様に中枢神経系抑制作用が極めて低い特徴はそのままに抗アレルギー作用を有することから、テルフェナジンの QTc 延長に対する安全性を改善した代替薬として開発されたものである。

### 1.2 開発の経緯

#### 1.2.1 これまでのアレグラの開発の経緯

海外では 1993 年に第 I 相試験が開始され、成人（12 歳以上の小児を含む）の季節性アレルギー性鼻炎については欧州では 1996 年 3 月に、米国では 1996 年 7 月に承認を取得した。また慢性蕁麻疹についても欧州では 1996 年 12 月に、米国では 2000 年 2 月に効能追加として承認されている。その後、6 歳～11 歳の小児に対して、米国では季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を効能として 2000 年 2 月に、欧州では季節性アレルギー性鼻炎を効能として 2003 年 4 月に承認を取得した。その後、0.5～5 歳の小児用剤形として、経口懸濁液（シロップ製剤）が 2006 年 10 月に米国で承認された。

日本では 1995 年 9 月に第 I 相試験が開始され、まずは成人の慢性蕁麻疹患者、アレルギー性鼻炎患者を対象に開発を進め、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」の効能について、2000 年 9 月に承認を取得した。次いで、湿疹・皮膚炎群患者、皮膚そう痒症患者及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした開発を行い、「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」の追加効能について、2002 年 4 月に承認を取得した。その後、7 歳以上の小児を対象に、成人と同様の「アレルギー

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アレグラドライシロップ 5%

一性鼻炎、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」を効能とした開発を行い、2006年10月に承認を取得した。さらに、その後2010年12月14日に口腔内崩壊錠であるアレグラ OD 錠 60mg の剤形追加の承認を取得した。

### 1.2.2 ドライシロップ製剤の開発の経緯

小児開発を進めるに際しては、シロップ剤やドライシロップ製剤などの小児用製剤の開発も進めてきていたが、当初小児に対して臨床適用できる製剤の開発ができなかった。しかしながら、中高生に限らず、受験等を経験する小学生も増えてきていることから、成人に対する試験においてインペアード・パフォーマンスを示さないことが証明された鎮静作用の影響が非常に少ないアレグラを、これら学童期の小児に対して一日も早く市場に供することが有益と考え、低年齢層まで服用可能な小児用製剤を完成を待たずに錠剤の服用が可能な年齢層での小児に対してアレグラ錠 30 mg とアレグラ錠 60mg により開発を進め、上述したように7歳以上の小児に対する承認を2006年10月に取得した。

一方で、その間も小児用製剤の開発は継続して検討が進められ、Eurand 社（現 Aptalis 社：イタリア）の製造技術を用いて、乳児を含めた小児への適用要件を満たしたドライシロップ製剤ができた。そこで、この製剤を用いて国内で成人を用いた生物学的同等性試験（BEQ10716 試験）、0.5～11歳までの通年性アレルギー性鼻炎の小児患者及びアトピー性皮膚炎の小児患者に対して主に安全性と薬物動態を検討することを目的とし、副次目的で有効性を確認する試験（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）を行った結果に基づき、本邦での製造販売承認申請を行うこととした。

なお、海外では小児用製剤として経口懸濁液（シロップ製剤）が用いられているが、この経口懸濁液には国内で使用が認められていない添加剤が使用されていることから、日本にその経口懸濁液を適用することはできなかった。そのため、今回申請するドライシロップ製剤は日本国内のみで使用される製剤として開発されたものである。また、蕁麻疹を除く皮膚疾患は日本のみで効能を取得しているものであり、海外臨床成績においても小児低年齢層における有効性の評価は困難であると考えられたことから、有効性のブリッジングは企画せず、ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成12年12月15日医薬審第1334号別添）」に示された成人及びより高い年齢層での小児の成績を低年齢層に外挿する考えに基づき、国内の既承認内容を0.5～6歳までの小児に適用することを考え、評価資料は日本人小児だけの構成とし、海外小児に対する臨床成績は主に安全性確認に対する参考資料として提出することとした。

図1にドライシロップ製剤の開発の経緯を示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
アレグラドライシロップ 5%

図 1 アレグラドライシロップ 5%に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目	
第三部	物理的・化学的性質 規格及び試験方法	
	安定性	製剤
第四部	毒性	生殖に及ぼす影響
	薬物動態	その他
		分析方法 バリデーション

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
アレグラドライシロップ 5%

資料 区分	試験項目	
第五部	臨床	臨床薬理
		第Ⅲ相

■■■■■■■■■■

: 国内試験

■■■■■■■■■■

: 外国試験

\*

: 外国試験の報告日

数字は開始及び終了、あるいは報告月を示す。



サノフィ株式会社

## アレグラドライシロップ 5%

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Date:

Total number of pages: 4



1.6 外国における使用状況等に関する資料  
アレグラドライシロップ 5%

## 目 次

1	外国での承認（許可）及び使用状況 .....	3
---	------------------------	---

## 表 目 次

表 1	主要な国における承認・販売状況 (2012年3月調査) .....	3
-----	-----------------------------------	---

## 1 外国での承認（許可）及び使用状況

アレグラ（有効成分：フェキソフェナジン塩酸塩）は2012年3月現在、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。国際誕生日はイギリスでの承認日の1996年3月11日である。主要な国における承認状況を表1に示す。

6ヵ月以上2歳未満の小児に対する適応を有するのは表1に示した米国及びオーストラリア以外の国としてはブラジル、アルゼンチン、ジャマイカ、キューバなどの中南米が中心で、他にメキシコ、ニュージーランド、エジプト、インドなどの計27の国と地域で、2歳以上7歳未満の小児に対する適応を有する国はこれら27の国と地域にイスラエル、南アフリカを加えた29の国と地域である。

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、経口懸濁液については処方せん薬の承認も保持している。

海外で使用されている経口懸濁液は日本で使用が認められていない添加剤が使用されていることから、今回承認申請を行ったアレグラドライシロップ5%は、日本国内のみでの販売を目的として開発した製剤である。

この他、フェキソフェナジン塩酸塩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。

表1 主要な国における承認・販売状況 (2012年3月調査)

国名 承認年月日 <sup>a</sup>	販売名	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) <sup>b</sup>		慢性蕁麻疹	
	Children's Allegra Allergy (OTC)	30mg錠 30mgOD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) <sup>b</sup>		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) <sup>b</sup>		慢性蕁麻疹	
Allegra	30mg/5mL 経口懸濁液	季節性アレルギー性鼻炎	2歳以上11歳未満の小児 1回30mg 1日2回	
		慢性蕁麻疹	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	

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
アレグラドライシロップ 5%

国名 承認年月日 <sup>a</sup>	販売名	剤型	効能・効果	用法・用量
EU 加盟国 <sup>c</sup> 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
カナダ 1997 年 6 月 11 日	Allegra 12 Hour (OTC)	60mg 錠	通年性アレルギー性鼻炎 季節性アレルギー性鼻炎 特発性蕁麻疹	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 60mg 1 日 2 回
	Allegra 24 Hour (OTC)	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
オーストラリア 1997 年 1 月 10 日	Telfast (OTC)	30mg 錠	季節性アレルギー性鼻炎 通年性アレルギー性鼻炎 蕁麻疹	6 歳以上 11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 回
		60mg 錠	季節性アレルギー性鼻炎 通年性アレルギー性鼻炎	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 60mg 1 日 2 回又は
		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	季節性アレルギー性鼻炎 蕁麻疹	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 180mg 1 日 1 回
	Telfast Children's Elixir (OTC)	30mg/5mL エリキシル剤	季節性アレルギー性鼻炎 通年性アレルギー性鼻炎 蕁麻疹	2 歳以上 11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 回  6 か月以上 2 歳未満 1 回 15mg 1 日 2 回 2 歳以上 11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 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。

前述のとおり、今回承認申請を行ったアレグラドライシロップ 5%と同一処方剤の製剤は諸外国において開発されていない。そのため、企業中核安全性情報及び米国において販売されているアレグラ（錠剤、OD 錠、経口懸濁液）の添付文書と訳の概要を参考までに添付する。

**Sanofi Aventis**

*Corporate Regulatory Affairs  
Regulatory Labeling Department*

Approval Date: **Version**

## **FEXOFENADINE**

### **CORE SAFETY DATA SHEET**

## ALLEGRA<sup>®</sup> (fexofenadine hydrochloride) tablets, ODT (orally disintegrating tablets) and oral suspension

### 1 適応症及び用法

#### 1.1 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症状の緩和に適応される。

#### 1.2 慢性特発性蕁麻疹

成人及び6ヵ月以上の小児における慢性特発性蕁麻疹の単純皮膚症状に対する治療に適応される。

### 2 用法及び用量

#### 2.1 アレグラ錠

季節性アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹

*成人及び12歳以上の小児*：推奨用量は1回 60mg 1日2回、又は180mg 1日1回、水で服用する。腎機能が低下している患者は、開始用量として60mg 1日1回が推奨される。

*6～11歳の小児*：推奨用量は1回 30mg 1日2回、水で服用する。腎機能が低下している小児患者は、開始用量として30mg 1日1回が推奨される。

#### 2.2 アレグラ ODT

季節性アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹

*6～11歳の小児*：6～11歳の小児へのみ適用される。推奨用量は1回 30mg 1日2回。腎機能が低下している小児患者は、開始用量として30mg 1日1回が推奨される。

アレグラ ODT は舌の上で崩壊するよう設計されており、水であるいは水なしで飲み込む。アレグラ ODT は空腹時、嚙まずに服用する。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

アレグラ ODT 錠は服用時までにはブリスターシートから取り出してはいけない。

### 2.3 アレグラ経口懸濁液

#### 季節性アレルギー性鼻炎

2～11 歳の小児：推奨用量は 1 回 30mg 1 日 2 回。腎機能が低下している小児患者は、開始用量として 30mg (5mL) 1 日 1 回が推奨される。

使用前にボトルをよく振ること。

#### 慢性特発性蕁麻疹

6 ヶ月～11 歳の小児：推奨用量は 2～11 歳の小児患者は、1 回 30mg (5mL) 1 日 2 回、6 ヶ月～2 歳未満の小児患者へは 1 回 15mg (2.5mL) 1 日 2 回。腎機能が低下している 2～11 歳の小児患者は、開始用量として 30mg (5mL) 1 日 1 回、6 ヶ月～2 歳未満の小児患者は 15mg (2.5mL) 1 日 1 回が推奨される。

使用前にボトルをよく振ること。

## 3 剤型及び含量

省略

## 4 禁忌

フェキソフェナジン及びアレグラの成分に過敏症の既往歴のある患者への投与は禁忌である。血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、潮紅、全身性アナフィラキシーがまれではあるが報告されている。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 フェニルケトン尿症

アレグラ ODT はアスパルテームの成分であるフェニルアラニン含有している。アレグラ ODT 30mg は 5.3mg のフェニルアラニン含有している。アレグラ ODT 以外のアレグラ製品はフェニルアラニン含有していない。

## 6 副作用

### 6.1 臨床試験成績

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

臨床試験は広く様々な状況で実施されているため、各臨床試験での副作用発現率は直接的には比較できず、また医療現場で実際に観察されるものとは異なることがある。

5083名のアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹患者を対象に実施された臨床試験においてフェキソフェナジン塩酸塩を投与した際の安全性を下記に示す。これらの試験では、12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者 3010名がフェキソフェナジン塩酸塩 20～240mg を1日2回あるいは120～180mg を1日1回投与された。6～11歳の季節性アレルギー性鼻炎患者 646名がフェキソフェナジン塩酸塩 15～60mg を1日2回投与された。これらの試験での投与期間は2週間であった。6ヵ月～5歳のアレルギー性鼻炎患者 534名がフェキソフェナジン塩酸塩 15～30mg を1日2回投与された。これらの試験での投与期間は1日～2週間であった。12歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者 893名がフェキソフェナジン塩酸塩 20～240mg を1日2回あるいは180mg を1日1回投与された。これらの試験での投与期間は4週間であった。

### 季節性アレルギー性鼻炎

*成人及び小児*：12歳以上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臨床試験において、2439名の患者がフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回 20～240mg を1日2回投与された。フェキソフェナジン塩酸塩の推奨用量（60mgカプセルを1日2回）投与時に1%以上の頻度で発現した副作用を表1に示す。

米国で実施されたプラセボ対照比較臨床試験において、571名の12歳以上の患者がフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg あるいは180mg を1日1回投与された。フェキソフェナジン塩酸塩錠 180mg を1日1回投与時に2%以上の頻度で発現した副作用も表1に示す。

傾眠/疲労も含めた副作用の発現率は用量依存的でなく、年齢、性別、人種のサブグループ間でも同様であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
アレグラドライシロップ 5%

表 1-米国で実施された 12 歳以上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比較臨床試験  
において発現した副作用

フェキソフェナジンカプセル 60mg を 1 日 2 回投与時に 1%以上の頻度で発現した副作用

副作用	フェキソフェナジン 60mg1 日 2 回 (n=680)	プラセボ 1 日 2 回 (n=674)
月経困難症	1.5%	0.3%

フェキソフェナジン塩酸塩錠 180mg を 1 日 1 回投与時に 2%以上の頻度で発現した副作用

副作用	フェキソフェナジン 180mg1 日 1 回 (n=283)	プラセボ (n=293)
頭痛	10.3%	7.2%
背部痛	2.5%	1.4%

臨床検査値異常の発現率と程度はプラセボ投与群と同様であった。

小児：米国及びカナダで実施された季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照試験において、6～11 歳の小児患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg を 1 日 2 回投与時に 2%以上の頻度で発現した副作用を表 2 に示す。

表 2 -米国及びカナダで実施された 6～11 歳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試験において 2%以上の頻度で発現した副作用

副作用	フェキソフェナジン 30mg1 日 2 回 (n=209)	プラセボ (n=229)
咳嗽	3.8%	1.3%
上気道感染	2.9%	0.9%
発熱	2.4%	0.9%
中耳炎	2.4%	0.0%

6 ヶ月～5 歳の患者を対象とした 3 つの非盲検単回投与及び反復投与薬物動態試験及び 3 つのプラセボ対照安全性試験において、484 名の患者にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル、50 名の患者にフェ



1.6 外国における使用状況等に関する資料  
アレグラドライシロップ 5%

キソフェナジン塩酸塩懸濁液を投与した際に 2%以上の頻度で発現した副作用を表 3 に示す。フェキソフェナジン塩酸塩 15mg が 108 名に、フェキソフェナジン塩酸塩 30mg が 426 名の患者へ 1 日 2 回投与された。

表 3 - 6 ヲ月～5 歳のアレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照試験において 2%以上の頻度で発現した副作用

副作用	フェキソフェナジン 15mg1 日 2 回 (n=108)	フェキソフェナジン 30mg1 日 2 回 (n=426)	フェキソフェナジン 1 日 2 回 (合計) (n=534)	プラセボ (n=430)
嘔吐	12.0%	4.2%	5.8%	8.6%
下痢	3.7%	2.8%	3.0%	2.6%
傾眠/疲労	2.8%	0.9%	1.3%	0.2%
鼻漏	0.9%	2.1%	1.9%	0.9%

### 慢性特発性蕁麻疹

12 歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照比較臨床試験において報告された副作用は、季節性アレルギー性鼻炎のプラセボ対照比較臨床試験で報告されたものと同様であった。

慢性特発性蕁麻疹を対象としたプラセボ対照比較臨床試験において、フェキソフェナジン塩酸塩錠 20～240mg が 12 歳以上の患者 726 名に 1 日 2 回投与された。米国及びカナダで実施されたプラセボ対照比較試験において、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg を 1 日 2 回投与時に 2%以上の頻度で発現した副作用を表 4 に示す。

米国で実施されたプラセボ対照比較試験において、フェキソフェナジン塩酸塩錠 180mg が 12 歳以上の患者 167 名に投与された。フェキソフェナジン塩酸塩錠 180mg を 1 日 1 回投与時に 2%以上の頻度で発現した副作用も表 4 に示す。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
アレグラドライシロップ 5%

表 4 - 12 歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照試験において発現した副作用  
米国及びカナダで実施された試験においてフェキソフェナジン塩酸塩を 1 日 2 回投与時に 2%以上の頻度で  
発現した副作用

副作用	フェキソフェナジン 60mg1 日 2 回 (n=191)	プラセボ (n=183)
めまい	2.1%	1.1%
背部痛	2.1%	1.1%
胃不快感	2.1%	0.6%
四肢痛	2.1%	0.0%

米国で実施された試験においてフェキソフェナジン塩酸塩を 1 日 1 回投与時に 2%以上の頻度で発現した副  
作用

副作用	フェキソフェナジン 180mg1 日 1 回 (n=167)	プラセボ (n=92)
頭痛	4.8%	3.3%

6 ヶ月～11 歳の小児慢性特発性蕁麻疹の治療におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性は、推奨  
用量あるいはそれ以上の用量での成人及び小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性プロファ  
イルに基づいている。

## 6.2 市販後成績

上記の臨床試験で報告された副作用に加え、次の副作用がアレグラの承認後に確認されている。  
これらの事象は母数不明の集団から自発的に報告されているため、それらの頻度を確実に推定するこ  
とや薬剤との因果関係を判断することは必ずしも可能であるとは限らない。市販後に、不眠、神経過  
敏、睡眠障害あるいは悪夢及びアナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、潮紅、  
かゆみ、皮疹といった過敏反応がまれではあるが報告されている。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 制酸剤

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

フェキソフェナジン塩酸塩は、アルミニウム及びマグネシウムを含む制酸剤とほとんど同時に服用しないこと。健常成人では、アルミニウム及びマグネシウムを含む制酸剤(Maalox®)服用 15 分以内にフェキソフェナジン塩酸塩 120mg (60mg カプセル×2)を服用することで、フェキソフェナジンの AUC が 41%、Cmax が 43%減少した。

## 7.2 エリスロマイシン及びケトコナゾール

フェキソフェナジンはほとんど代謝されない（約 5%）ことが認められている。しかし、健常成人においてケトコナゾールやエリスロマイシンと併用した時には血漿中フェキソフェナジン濃度が上昇した。フェキソフェナジンはケトコナゾールやエリスロマイシンの薬物動態には影響を与えなかった。健常成人を対象とした 2つの試験（各試験 n=24）では、定常状態の条件下でフェキソフェナジン塩酸塩 120mg 1日 2回（1日量 240mg）とエリスロマイシン 500mg 8時間毎またはケトコナゾール 400mg を 1日 1回併用投与した。その結果、フェキソフェナジン塩酸塩を単独投与した場合にも、エリスロマイシン又はケトコナゾールと併用した場合にも、有害事象あるいはQTc間隔に差は見られなかった。次表にこれらの試験の結果を要約して示す。

表 5 - 健常成人（24 例）に対し、12 時間毎にフェキソフェナジン塩酸塩 120mg を 7 日間併用後の定常状態におけるフェキソフェナジンの薬物動態への影響

併用薬	Cmaxss (最高血漿中濃度)	AUC ss (0-12h) (全身暴露の程度)
エリスロマイシン (8 時間毎に 500mg)	+82%	+109%
ケトコナゾール (1 日 1 回 400mg)	+135%	+164%

血漿中濃度の変化は、適切にコントロールされた臨床試験で観察された濃度の範囲内であった。

これらの相互作用の機序は *in vitro*、*in situ*、*in vivo* 動物モデルで検討され、ケトコナゾールやエリスロマイシンとの併用はフェキソフェナジンの胃腸管吸収を促進することが示された。*In vivo* 動物試験では、吸収促進に加えてケトコナゾールはフェキソフェナジンの胃腸管分泌を減少させ、エリスロマイシンは胆汁排泄を減少させる可能性があることも示唆された。

## 7.3 フルーツジュース

グレープフルーツ、オレンジ、リンゴ等のフルーツジュースはフェキソフェナジンの生物学的利用能及び曝露を低下させることがある。これは、ヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果を

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

検討した3つの臨床試験のPPK解析結果に基づくものである。皮膚膨疹と紅斑の面積は、フェキソフェナジン塩酸塩をグレープフルーツジュース又はオレンジジュースと共に服用したときの方が、水と共に服用したときよりも明らかに大きかった。文献によると同様の影響がリンゴジュース等の他のフルーツジュースでも予測されると報告されている。これらの所見に対する臨床的意義は不明である。また、生物学的同等性試験及びフェキソフェナジン塩酸塩をグレープフルーツジュースあるいはオレンジジュースと共に服用した臨床試験のデータを統合したPPK解析の結果、フェキソフェナジンの生物学的利用能は36%低下した。従って、フェキソフェナジンの効果を最大にする為に、本剤は水で服用することが望ましい。

アレグラ ODT は水または水なしで服用すること。

## 8 特別な集団

### 8.1 妊婦への投与

**催奇形性：** カテゴリーC ラット及びウサギにおいてテルフェナジンを 300mg/kg（AUC の比較に基づく）と、フェキソフェナジン塩酸塩のヒトでの最大1日推奨量 180mg を投与した場合のそれぞれ約4倍及び約30倍に相当）まで経口投与したが、催奇形性は認められなかった。

妊娠マウスにフェキソフェナジン塩酸塩を 3730mg/kg（AUC の比較に基づく）と、フェキソフェナジン塩酸塩のヒトでの最大1日推奨量 180mg を投与した場合の約15倍に相当）まで経口投与したが、毒性症状及び催奇形性は認められなかった。

妊婦に対する適切で十分にコントロールされた試験は行われていない。妊娠中は潜在的なベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回ると判断される場合にのみフェキソフェナジン塩酸塩を投与すること。

**催奇形性以外の作用：** ラットにテルフェナジン 150mg/kg を経口投与したところ、出生仔の体重及び生存率が用量依存的に減少した（AUC の比較に基づく）と、フェキソフェナジン塩酸塩のヒトでの最大1日推奨量 180mg を投与した場合の約3倍に相当）。

### 8.3 授乳婦への投与

フェキソフェナジンの乳汁移行性については不明である。授乳婦に対する適切で十分にコントロールされた試験は行われていない。多くの薬物で乳汁移行が認められているので、フェキソフェナジン塩酸塩を授乳婦に投与する場合は注意すること。

### 8.4 小児への投与

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

6 ヶ月～11 歳の小児の推奨用量は成人及び小児患者のフェキソフェナジンの薬物動態試験の比較、ならびに推奨用量あるいはそれ以上の用量での成人及び小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性プロファイルに基づいている。6 ヶ月未満の小児患者に対するフェキソフェナジン塩酸塩の安全性及び有効性は確立されていない。

フェキソフェナジン塩酸塩の安全性は、アレグラ錠 30mg 1 日 2 回を 6～11 歳の小児季節性アレルギー性鼻炎患者 438 名に 2 週間投与した 2 つのプラセボ対照試験で証明されている。フェキソフェナジン塩酸塩 15mg 及び 30mg を 1 日 1 回及び 2 回投与した際の安全性は、6 ヶ月～5 歳のアレルギー性鼻炎患者 969 名に投与した 3 つの薬物動態試験と 3 つの安全性試験で証明されている。6 ヶ月～11 歳の小児慢性特発性蕁麻疹患者に対する安全性は、成人及び小児患者のアレグラの薬物動態試験の比較、ならびに推奨用量あるいはそれ以上の用量での成人及び小児におけるフェキソフェナジンの安全性プロファイルに基づいている。

6～11 歳の小児季節性アレルギー性鼻炎患者に対する有効性は、アレグラ錠 30mg を 1 日 2 回投与した 1 試験 (411 症例) で症状スコアの合計がプラセボと比較して有意に減少したことで証明された。また、12 歳以上の患者に対し有効性が証明されていることや成人と小児の薬物動態を比較した結果を外挿することでも証明されている。2～5 歳の小児季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にフェキソフェナジン塩酸塩 30mg を 1 日 2 回投与した際の有効性は、成人と小児の薬物動態の比較に基づいており、また、成人の季節性アレルギー性鼻炎患者でその有効性が証明されていることや、疾患の経過、病態生理学及び薬剤の効果は成人と小児ではおおむね類似しているという予測に基づいている。6 ヶ月～11 歳の慢性特発性蕁麻疹患者に対するフェキソフェナジン塩酸塩の有効性は、成人と小児の薬物動態の比較に基づいており、また、成人の慢性特発性蕁麻疹患者でその有効性が証明されていることや、疾患の経過、病態生理学及び薬剤の効果は成人と小児ではおおむね類似しているという予測に基づいている。6 ヶ月～2 歳未満の小児患者へフェキソフェナジン塩酸塩 15mg 及び 2～11 歳の小児患者へフェキソフェナジン塩酸塩 30mg を投与した際の薬物動態は、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg を成人へ投与した際の薬物動態と比較可能な範囲であった。

## 8.5 高齢者への投与

アレグラの錠剤及びカプセルの臨床試験では、65 歳以上の患者が若年患者と異なる反応性を示すかどうかを判断するのに十分な患者の参加がなかった。他の臨床からの報告では、高齢者及び若年者間での反応性における差は確認されていない。この薬剤はおおむね腎臓より排泄されることが知られており、腎機能障害の患者では本剤に対する毒性反応のリスクは大きいと考えられる。高齢者は腎機能が低下していることが多いので、用量選択の際には注意をすべきであり、腎機能をモニターすることが有用なこともある。

## 8.6 腎障害

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 アレグラドライシロップ 5%

生物学的利用能と半減期に基づけば、腎機能が低下（軽度、中等度あるいは高度腎障害）している成人患者での開始用量は 60mg 1 日 1 回が推奨されている。腎機能が低下（軽度、中等度あるいは高度腎障害）している小児患者での開始用量は、2～11 歳では 30mg 1 日 1 回、6 ヶ月～2 歳未満では 15mg 1 日 1 回が推奨されている。

## 8.7 肝障害

肝障害を有する患者でのフェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態は健常人とおおむね違いがない。

## 10 過量投与

フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与において、めまい、傾眠及び口渇が報告されている。フェキソフェナジン塩酸塩 800mg までの単回投与（健常人 6 例）、1 回 690mg までの 1 日 2 回 1 ヶ月間投与（健常人 3 例）、240mg 1 日 1 回 1 年間投与（健常人 234 例）が行われたが、プラセボと比較して臨床的に意義のある有害事象はみられなかった。

過量投与の場合には、未吸収の薬剤を除去するための標準的な方法を検討すること。対症的及び補助的な治療が推奨される。テルフェナジン投与後の血液透析は、テルフェナジンの主活性代謝物であるフェキソフェナジンを血液から除去するのに有効ではなかった（最高 1.7%の除去）。

マウスにフェキソフェナジン塩酸塩を経口投与した場合、5000 mg/kg（ $\text{mg}/\text{m}^2$ 換算で成人及び小児に対する 1 日最大推奨用量の 110 倍に相当）まで死亡は確認されていない。ラットに対して経口投与をした場合 5000 mg/kg（ $\text{mg}/\text{m}^2$ 換算で成人に対する 1 日最大推奨用量の 230 倍、小児の 1 日最大推奨用量の 210 倍）まで死亡は確認されていない。さらに毒性症状あるいは肉眼的な病理変化は観察されていない。イヌに対する経口投与では 2000 mg/kg（ $\text{mg}/\text{m}^2$ 換算で成人に対する 1 日最大推奨用量の 300 倍、あるいは小児の 1 日最大推奨用量の 280 倍）まで毒性は発現していない。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

**ALLEGRA® (fexofenadine hydrochloride) tablets, ODT (orally disintegrating tablets) and oral suspension**  
Initial U.S. Approval: 1996

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, ALLEGRA ODT (2.2) [7/2007]  
Dosage and Administration, ALLEGRA oral suspension (2.3) [10/2006]

### INDICATIONS AND USAGE

ALLEGRA is an H<sub>1</sub>-receptor antagonist indicated for:

- Relief of symptoms associated with seasonal allergic rhinitis in patients ≥ 2 years of age (1.1)
- Treatment of uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria in patients ≥ 6 months of age (1.2)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patient Population	ALLEGRA tablets (2.1)	ALLEGRA ODT (2.2)	ALLEGRA oral suspension (2.3)
Adults and children ≥ 12 years	60 mg twice daily <sup>1</sup> , or 180 mg once daily <sup>2</sup>	N/A	N/A
Children 6 to 11 years	30 mg twice daily <sup>1</sup>	30 mg twice daily <sup>1</sup>	30 mg twice daily <sup>1</sup>
Children 2 to 5 years	N/A	N/A	30 mg twice daily <sup>1</sup>
Children 6 months to less than 2 years	N/A	N/A	15 mg twice daily <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> starting dose in patients with decreased renal function should be the recommended dose indicated above but administered once daily

<sup>2</sup> dose not for use in patients with decreased renal function

<sup>3</sup> indicated for chronic idiopathic urticaria only

- ALLEGRA tablets: take with water (2.1)
- ALLEGRA ODT: take on an empty stomach; allow to disintegrate on

the tongue and swallow with or without water; do not remove from original blister package until time of administration; do not break or use partial tablets (2.2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- ALLEGRA tablets: 30 mg, 60 mg, and 180 mg (3)
- ALLEGRA ODT: 30 mg (3)
- ALLEGRA oral suspension: 30 mg/5 mL (6 mg/mL) (3)

### CONTRAINDICATIONS

Patients with known hypersensitivity to fexofenadine and any of the ingredients of ALLEGRA. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

ALLEGRA ODT contains phenylalanine, a component of aspartame. Other ALLEGRA products do not contain phenylalanine.

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 2%) in subjects age 12 years and older were headache, back pain, dizziness, stomach discomfort, and pain in extremity. In subjects aged 6 to 11 years, cough, upper respiratory tract infection, pyrexia and otitis media were more frequently reported. In subjects aged 6 months to 5 years, vomiting, diarrhea, somnolence/fatigue and rhinorrhea were more frequently reported. (6.1)  
Other adverse reactions have been reported. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Antacids: Do not take at the same time as aluminum and magnesium containing antacids (7.1)
- Fruit juice: Take with water; not fruit juice

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Use only if benefit justifies risk to fetus (8.1)
- Nursing Mothers: Use with caution (8.3)

### See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: [7/2007]

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Seasonal Allergic Rhinitis
- 1.2 Chronic Idiopathic Urticaria

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 ALLEGRA tablets
- 2.2 ALLEGRA ODT
- 2.3 ALLEGRA oral suspension

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Phenylketonurics

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Antacids
- 7.2 Erythromycin and Ketoconazole
- 7.3 Fruit Juices

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use

### 8.5 Geriatric Use

### 8.6 Renal Impairment

### 8.7 Hepatic Impairment

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 12.1 Mechanism of Action

#### 12.2 Pharmacodynamics

#### 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

#### 14.1 Seasonal Allergic Rhinitis

#### 14.2 Chronic Idiopathic Urticaria

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 16.1 ALLEGRA tablets

#### 16.2 ALLEGRA ODT

#### 16.3 ALLEGRA oral suspension

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Seasonal Allergic Rhinitis

ALLEGRA is indicated for the relief of symptoms associated with seasonal allergic rhinitis in adults and children 2 years of age and older.

#### 1.2 Chronic Idiopathic Urticaria

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

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 ALLEGRA tablets

Seasonal Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria

*Adults and Children 12 Years and Older:* The recommended dose of ALLEGRA tablets is 60 mg twice daily or 180 mg once daily with water. A dose of 60 mg once daily is recommended as the starting dose in patients with decreased renal function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

*Children 6 to 11 Years:* The recommended dose of ALLEGRA tablets is 30 mg twice daily with water. A dose of 30 mg once daily is recommended as the starting dose in pediatric patients with decreased renal function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### 2.2 ALLEGRA ODT

Seasonal Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria

*Children 6 to 11 Years:* ALLEGRA ODT is intended for use only in children 6 to 11 years of age. The recommended dose of ALLEGRA ODT is 30 mg twice daily. A dose of 30 mg once daily is recommended as the starting dose in pediatric patients with decreased renal function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

ALLEGRA ODT is designed to disintegrate on the tongue, followed by swallowing with or without water. ALLEGRA ODT should be taken on an empty stomach. ALLEGRA ODT is not intended to be chewed.

ALLEGRA ODT should not be removed from the original blister package until the time of administration.



### **2.3 ALLEGRA oral suspension**

#### **Seasonal Allergic Rhinitis**

*Children 2 to 11 Years:* The recommended dose of ALLEGRA oral suspension is 30 mg twice daily. A dose of 30 mg (5 mL) once daily is recommended as the starting dose in pediatric patients with decreased renal function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Shake bottle well, before each use.

#### **Chronic Idiopathic Urticaria**

*Children 6 Months to 11 years:* The recommended dose of ALLEGRA oral suspension is 30 mg (5 mL) twice daily for patients 2 to 11 years of age and 15 mg (2.5 mL) twice daily for patients 6 months to less than 2 years of age. For pediatric patients with decreased renal function, the recommended starting doses of ALLEGRA oral suspension are 30 mg (5 mL) once daily for patients 2 to 11 years of age and 15 mg (2.5 mL) once daily for patients 6 months to less than 2 years of age [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Shake bottle well, before each use.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

ALLEGRA tablets are available in 30 mg, 60 mg, and 180 mg strengths. ALLEGRA tablets are coated with a peach colored film coating. Tablets have the following unique shape and identifiers: 30 mg tablets are round, bi-convex and have 03 on one side and a scripted “e” on the other; 60 mg tablets are oval, bi-convex and have 06 on one side and a scripted “e” on the other; and 180 mg tablets are oblong, bi-convex and have 018 on one side and a scripted “e” on the other.

ALLEGRA ODT is available as a 30 mg orally disintegrating tablet and is white, flat-faced, ½-inch round shaped with beveled edges and debossed with a scripted “e” on one side and “311AV” on the other side.

ALLEGRA oral suspension is available as 30 mg/ 5 mL (6 mg/mL).

## **4 CONTRAINDICATIONS**

ALLEGRA tablets, ALLEGRA ODT and ALLEGRA oral suspension are contraindicated in patients with known hypersensitivity to fexofenadine and any of the ingredients of ALLEGRA. Rare cases of hypersensitivity reactions with manifestations such as angioedema, chest tightness, dyspnea, flushing and systemic anaphylaxis have been reported.

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Phenylketonurics**

ALLEGRA ODT contains phenylalanine, a component of aspartame. Each 30 mg ALLEGRA ODT contains 5.3 mg phenylalanine. ALLEGRA products other than ALLEGRA ODT do not contain phenylalanine.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Studies Experience

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

The safety data described below reflect exposure to fexofenadine hydrochloride in 5083 patients in trials for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. In these trials, 3010 patients 12 years of age and older with seasonal allergic rhinitis were exposed to fexofenadine hydrochloride at doses of 20 to 240 mg twice daily or 120 to 180 mg once daily. A total of 646 patients 6 to 11 years of age with seasonal allergic rhinitis were exposed to fexofenadine hydrochloride at doses of 15 to 60 mg twice daily. The duration of treatment in these trials was 2 weeks. A total of 534 patients 6 months to 5 years of age with allergic rhinitis were exposed to fexofenadine hydrochloride at doses of 15 to 30 mg twice daily. The duration of treatment in these trials ranged from 1 day to 2 weeks. There were 893 patients 12 years of age and older with chronic idiopathic urticaria exposed to fexofenadine hydrochloride at doses of 20 to 240 mg twice daily or 180 mg once daily. The duration of treatment in these trials was 4 weeks.

#### Seasonal Allergic Rhinitis

*Adults and Adolescents:* In placebo-controlled seasonal allergic rhinitis clinical trials in subjects 12 years of age and older, 2439 subjects received fexofenadine hydrochloride capsules at doses of 20 mg to 240 mg twice daily. All adverse reactions that were reported by greater than 1% of subjects who received the recommended daily dose of fexofenadine hydrochloride (60 mg capsules twice daily) are listed in Table 1.

In another placebo-controlled clinical study in the United States, 571 subjects aged 12 years and older received fexofenadine hydrochloride tablets at doses of 120 or 180 mg once daily. Table 1 also lists adverse reactions that were reported by greater than 2% of subjects treated with fexofenadine hydrochloride tablets at doses of 180 mg once daily.

The incidence of adverse reactions, including somnolence/fatigue, was not dose-related and was similar across subgroups defined by age, gender, and race.

**Table 1**  
**Adverse reactions in subjects aged 12 years and older reported in placebo-controlled seasonal allergic rhinitis clinical trials in the United States**

**Twice-daily dosing with fexofenadine capsules  
at rates of greater than 1%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 60 mg Twice Daily (n=680) Frequency</b>	<b>Placebo Twice Daily (n=674) Frequency</b>
Dysmenorrhea	1.5%	0.3%

**Once-daily dosing with fexofenadine hydrochloride tablets  
at rates of greater than 2%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 180 mg Once Daily (n=283) Frequency</b>	<b>Placebo (n=293) Frequency</b>
Headache	10.3%	7.2%
Back Pain	2.5%	1.4%

The frequency and magnitude of laboratory abnormalities were similar in fexofenadine hydrochloride- and placebo-treated subjects.

*Pediatrics:* Table 2 lists adverse reactions in subjects aged 6 years to 11 years of age which were reported by greater than 2% of subjects treated with fexofenadine hydrochloride tablets at a dose of 30 mg twice daily in placebo-controlled seasonal allergic rhinitis studies in the United States and Canada.

**Table 2**  
**Adverse reactions reported in placebo-controlled seasonal allergic rhinitis studies in pediatric subjects aged 6 years to 11 years in the United States and Canada at rates of greater than 2%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 30 mg Twice Daily (n=209) Frequency</b>	<b>Placebo (n=229) Frequency</b>
Cough	3.8%	1.3%
Upper Respiratory Tract Infection	2.9%	0.9%
Pyrexia	2.4%	0.9%
Otitis Media	2.4%	0.0%

Table 3 lists adverse reactions in subjects 6 months to 5 years of age which were reported by greater than 2% of subjects treated with fexofenadine hydrochloride in 3 open single- and multiple-dose pharmacokinetic studies and 3 placebo-controlled safety studies with fexofenadine hydrochloride capsule content (484 subjects) and suspension (50 subjects) at doses of 15 mg (108 subjects) and 30 mg (426 subjects) given twice a day.

**Table 3**  
**Adverse reactions reported in placebo-controlled studies in pediatric subjects with allergic rhinitis aged 6 months to 5 years of age at rates greater than 2%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 15 mg Twice Daily (n=108) Frequency</b>	<b>Fexofenadine 30 mg Twice Daily (n=426) Frequency</b>	<b>Fexofenadine Total Twice Daily (n=534) Frequency</b>	<b>Placebo (n=430) Frequency</b>
Vomiting	12.0%	4.2%	5.8%	8.6%
Diarrhea	3.7%	2.8%	3.0%	2.6%
Somnolence/Fatigue	2.8%	0.9%	1.3%	0.2%
Rhinorrhea	0.9%	2.1%	1.9%	0.9%

### Chronic Idiopathic Urticaria

Adverse reactions reported by subjects 12 years of age and older in placebo-controlled chronic idiopathic urticaria studies were similar to those reported in placebo-controlled seasonal allergic rhinitis studies.

In placebo-controlled chronic idiopathic urticaria clinical trials, 726 subjects 12 years of age and older received fexofenadine hydrochloride tablets at doses of 20 to 240 mg twice daily. Table 4 lists adverse reactions in subjects aged 12 years and older which were reported by greater than 2% of subjects treated with fexofenadine hydrochloride 60 mg tablets twice daily in controlled clinical studies in the United States and Canada.

In a placebo-controlled clinical study in the United States, 167 subjects aged 12 years and older received fexofenadine hydrochloride 180 mg tablets. Table 4 also lists adverse reactions that were reported by greater than 2% of subjects treated with fexofenadine hydrochloride tablets at doses of 180 mg once daily.

**Table 4**  
**Adverse reactions reported in subjects 12 years of age and older in placebo-controlled chronic idiopathic urticaria studies**  
**Twice-daily dosing with fexofenadine hydrochloride in studies in the United States and Canada at rates of greater than 2%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 60 mg Twice Daily (n=191) Frequency</b>	<b>Placebo (n=183) Frequency</b>
Dizziness	2.1%	1.1%
Back Pain	2.1%	1.1%
Stomach discomfort	2.1%	0.6%
Pain in extremity	2.1%	0.0%

**Once-daily dosing with fexofenadine hydrochloride in a study in the United States at rates of greater than 2%**

<b>Adverse reaction</b>	<b>Fexofenadine 180 mg Once Daily (n=167) Frequency</b>	<b>Placebo (n=92) Frequency</b>
Headache	4.8%	3.3%

The safety of fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria in pediatric patients 6 months to 11 years of age is based on the safety profile of fexofenadine hydrochloride in adults and pediatric patients at doses equal to or higher than the recommended dose [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

## 6.2 Postmarketing Experience

In addition to the adverse reactions reported during clinical studies and listed above, the following adverse events have been identified during post-approval use of ALLEGRA. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Events that have been reported rarely during postmarketing experience include: insomnia, nervousness, sleep disorders or paroniria, and hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, urticaria, angioedema, chest tightness, dyspnea, flushing, pruritus, and rash).

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Antacids

Fexofenadine hydrochloride should not be taken closely in time with aluminum and magnesium containing antacids. In healthy adult subjects, administration of 120 mg of fexofenadine hydrochloride (2 x 60 mg capsule) within 15 minutes of an aluminum and magnesium containing antacid (Maalox<sup>®</sup>) decreased fexofenadine AUC by 41% and C<sub>max</sub> by 43%.

### 7.2 Erythromycin and Ketoconazole

Fexofenadine has been shown to exhibit minimal (ca. 5%) metabolism. However, co-administration of fexofenadine hydrochloride with either ketoconazole or erythromycin led to increased plasma concentrations of fexofenadine in healthy adult subjects. Fexofenadine had no effect on the pharmacokinetics of either erythromycin or ketoconazole. In 2 separate studies in healthy adult subjects, fexofenadine hydrochloride 120 mg twice daily (240 mg total daily dose) was co-administered with either erythromycin 500 mg every 8 hours or ketoconazole 400 mg once daily under steady-state conditions to healthy adult subjects (n=24, each study). No differences in adverse events or QT<sub>c</sub> interval were observed when subjects were administered fexofenadine hydrochloride alone or in combination with either erythromycin or ketoconazole. The findings of these studies are summarized in the following table:

**Table 5**  
**Effects on steady-state fexofenadine pharmacokinetics**  
**after 7 days of co-administration with fexofenadine hydrochloride**  
**120 mg every 12 hours in healthy adult subjects (n=24)**

<i>Concomitant Drug</i>	<i>C<sub>maxSS</sub></i> <i>(Peak plasma concentration)</i>	<i>AUC<sub>ss(0-12h)</sub></i> <i>(Extent of systemic exposure)</i>
Erythromycin (500 mg every 8 hrs)	+82%	+109%
Ketoconazole (400 mg once daily)	+135%	+164%

The changes in plasma levels were within the range of plasma levels achieved in adequate and well-controlled clinical trials.

The mechanism of these interactions has been evaluated in *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* animal models. These studies indicate that ketoconazole or erythromycin co-administration enhances fexofenadine gastrointestinal absorption. This observed increase in the bioavailability of fexofenadine may be due to transport-related effects, such as p-glycoprotein. *In vivo* animal studies also suggest that in addition to enhancing absorption, ketoconazole decreases fexofenadine gastrointestinal secretion, while erythromycin may also decrease biliary excretion.

### **7.3 Fruit Juices**

Fruit juices such as grapefruit, orange and apple may reduce the bioavailability and exposure of fexofenadine. This is based on the results from 3 clinical studies using histamine induced skin wheals and flares coupled with population pharmacokinetic analysis. The size of wheal and flare were significantly larger when fexofenadine hydrochloride was administered with either grapefruit or orange juices compared to water. Based on the literature reports, the same effects may be extrapolated to other fruit juices such as apple juice. The clinical significance of these observations is unknown. In addition, based on the population pharmacokinetics analysis of the combined data from grapefruit and orange juices studies with the data from a bioequivalence study, the bioavailability of fexofenadine was reduced by 36%. Therefore, to maximize the effects of fexofenadine, it is recommended that ALLEGRA tablets should be taken with water [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.1)*].

ALLEGRA ODT can be taken with or without water [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.2)*].

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

**Teratogenic Effects:** Pregnancy Category C. There was no evidence of teratogenicity in rats or rabbits at oral doses of terfenadine up to 300 mg/kg (which led to fexofenadine exposures that were approximately 4 and 30 times, respectively, the exposure at the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg of fexofenadine hydrochloride based on comparison of AUCs).

In mice, no adverse effects and no teratogenic effects during gestation were observed with fexofenadine hydrochloride at oral doses up to 3730 mg/kg (which led to fexofenadine exposures that were approximately 15 times the exposure at the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg of fexofenadine hydrochloride based on comparison of AUCs).

There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Fexofenadine hydrochloride should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Nonteratogenic Effects:** Dose-related decreases in pup weight gain and survival were observed in rats exposed to an oral dose of 150 mg/kg of terfenadine (which led to fexofenadine exposures that were approximately 3 times the exposure at the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg of fexofenadine hydrochloride based on comparison of AUCs).

### **8.3 Nursing Mothers**

It is not known if fexofenadine is excreted in human milk. There are no adequate and well-controlled studies in women during lactation. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when fexofenadine hydrochloride is administered to a nursing woman.

### **8.4 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.

The safety of fexofenadine hydrochloride is based on the administration of ALLEGRA tablets at a dose of 30 mg twice daily demonstrated in 438 pediatric subjects 6 years to 11 years of age in 2 placebo-controlled 2-week seasonal allergic rhinitis trials. The safety of fexofenadine hydrochloride at doses of 15mg and 30 mg given once and twice a day has been demonstrated in 969 pediatric subjects (6 months to 5 years of age) with allergic rhinitis in 3 pharmacokinetic studies and 3 safety studies. The safety of fexofenadine hydrochloride for the treatment of chronic idiopathic urticaria in subjects 6 months to 11 years of age is based on cross-study comparison of the pharmacokinetics of ALLEGRA in adult and pediatric subjects and on the safety profile of fexofenadine in both adult and pediatric subjects at doses equal to or higher than the recommended dose.

The effectiveness of fexofenadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis in subjects 6 to 11 years of age was demonstrated in 1 trial (n=411) in which ALLEGRA tablets 30 mg twice daily significantly reduced total symptom scores compared to placebo, along with extrapolation of demonstrated efficacy in subjects aged 12 years and above, and the pharmacokinetic comparisons in adults and children. The effectiveness of fexofenadine hydrochloride 30 mg twice daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis in patients 2 to 5 years of age is based on the pharmacokinetic comparisons in adult and pediatric subjects and an extrapolation of the demonstrated efficacy of fexofenadine hydrochloride in adult subjects with this condition and the likelihood that the disease course, pathophysiology, and the drug's effect are substantially similar in pediatric patients to those in adult patients. The effectiveness of fexofenadine hydrochloride for the treatment of chronic idiopathic urticaria in patients 6 months to 11 years of age is based on the pharmacokinetic comparisons in adults and children and an extrapolation of the demonstrated efficacy of ALLEGRA in adults with this condition and the likelihood that the disease course, pathophysiology and the drug's effect are substantially similar in children to that of adult patients. Administration of a 15 mg dose of fexofenadine hydrochloride to pediatric subjects 6 months to less than 2 years of age and a 30 mg dose to

pediatric subjects 2 to 11 years of age produced exposures comparable to those seen with a dose of 60 mg administered to adults.

### **8.5 Geriatric Use**

Clinical studies of ALLEGRA tablets and capsules did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether this population responds differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the geriatric and younger subjects. This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **8.6 Renal Impairment**

Based on increases in bioavailability and half-life, a dose of 60 mg once daily is recommended as the starting dose in adult patients with decreased renal function (mild, moderate or severe renal impairment). For pediatric patients with decreased renal function (mild, moderate or severe renal impairment), the recommended starting dose of fexofenadine is 30 mg once daily for patients 2 to 11 years of age and 15 mg once daily for patients 6 months to less than 2 years of age. [*See Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **8.7 Hepatic Impairment**

The pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride in subjects with hepatic impairment did not differ substantially from that observed in healthy subjects.

## **10 OVERDOSAGE**

Dizziness, drowsiness, and dry mouth have been reported with fexofenadine hydrochloride overdose. Single doses of fexofenadine hydrochloride up to 800 mg (6 healthy subjects at this dose level), and doses up to 690 mg twice daily for 1 month (3 healthy subjects at this dose level) or 240 mg once daily for 1 year (234 healthy subjects at this dose level) were administered without the development of clinically significant adverse events as compared to placebo.

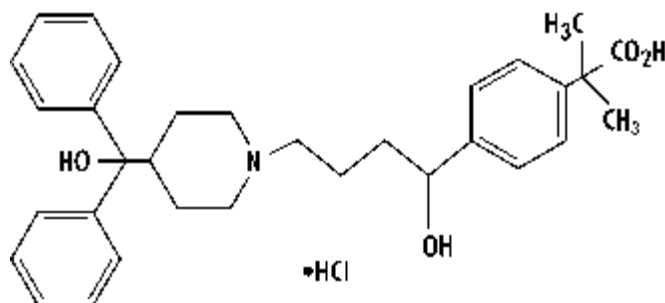
In the event of overdose, consider standard measures to remove any unabsorbed drug. Symptomatic and supportive treatment is recommended. Following administration of terfenadine, hemodialysis did not effectively remove fexofenadine, the major active metabolite of terfenadine, from blood (up to 1.7% removed).

No deaths occurred at oral doses of fexofenadine hydrochloride up to 5000 mg/kg in mice (110 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children based on mg/m<sup>2</sup>) and up to 5000 mg/kg in rats (230 times the maximum recommended daily oral dose in adults and 210 times the maximum recommended daily oral dose in children based on mg/m<sup>2</sup>). Additionally, no clinical signs of toxicity or gross pathological findings were observed. In dogs, no evidence of toxicity was observed at oral doses up to 2000 mg/kg (300 times the maximum recommended daily oral dose in adults and 280 times the maximum recommended daily oral dose in children based on mg/m<sup>2</sup>).



## 11 DESCRIPTION

Fexofenadine hydrochloride, the active ingredient of ALLEGRA tablets, ALLEGRA ODT and ALLEGRA oral suspension, is a histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist with the chemical name (±)-4-[1 hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidiny]-butyl]-α, α-dimethyl benzeneacetic acid hydrochloride. It has the following chemical structure



The molecular weight is 538.13 and the empirical formula is C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>•HCl.

Fexofenadine hydrochloride is a white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in methanol and ethanol, slightly soluble in chloroform and water, and insoluble in hexane. Fexofenadine hydrochloride is a racemate and exists as a zwitterion in aqueous media at physiological pH.

ALLEGRA is formulated as a tablet for oral administration. Each tablet contains 30, 60, or 180 mg fexofenadine hydrochloride (depending on the dosage strength) and the following excipients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and pregelatinized starch. The aqueous tablet film coating is made from hypromellose, iron oxide blends, polyethylene glycol, povidone, silicone dioxide, and titanium dioxide.

ALLEGRA ODT is formulated for disintegration in the mouth immediately following administration. Each orally disintegrating tablet contains 30 mg fexofenadine hydrochloride and the following excipients: citric acid anhydrous, crospovidone, magnesium stearate, mannitol, methacrylate copolymer, microcrystalline cellulose, povidone K-30, sodium bicarbonate, sodium starch glycolate, aspartame, natural and artificial orange flavor, artificial cream flavor, and alcohol anhydrous; the alcohol is predominantly removed during the manufacturing process.

ALLEGRA oral suspension, a white uniform suspension, contains 6 mg fexofenadine hydrochloride per mL and the following excipients: propylene glycol, edetate disodium, propylparaben, butylparaben, xanthan gum, poloxamer 407, titanium dioxide, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, artificial raspberry cream flavor, sucrose, xylitol and purified water.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Fexofenadine hydrochloride, the major active metabolite of terfenadine, is an antihistamine with selective H<sub>1</sub>-receptor antagonist activity. Both enantiomers of fexofenadine hydrochloride displayed approximately equipotent antihistaminic effects. Fexofenadine hydrochloride inhibited antigen-induced bronchospasm in sensitized guinea pigs and histamine release from peritoneal mast cells in rats. The clinical significance of these findings is unknown. In laboratory animals, no anticholinergic or alpha<sub>1</sub>-adrenergic blocking effects were observed. Moreover, no sedative or other central nervous system effects were observed. Radiolabeled tissue distribution studies in rats indicated that fexofenadine does not cross the blood-brain barrier.

### 12.2 Pharmacodynamics

*Wheal and Flare:* Human histamine skin wheal and flare studies in adults following single and twice daily doses of 20 and 40 mg fexofenadine hydrochloride demonstrated that the drug exhibits an antihistamine effect by 1 hour, achieves maximum effect at 2 to 3 hours, and an effect is still seen at 12 hours. There was no evidence of tolerance to these effects after 28 days of dosing. The clinical significance of these observations is unknown.

Histamine skin wheal and flare studies in 7 to 12 year old subjects showed that following a single dose of 30 or 60 mg, antihistamine effect was observed at 1 hour and reached a maximum by 3 hours. Greater than 49% inhibition of wheal area, and 74% inhibition of flare area were maintained for 8 hours following the 30 and 60 mg dose.

No statistically significant increase in mean QT<sub>c</sub> interval compared to placebo was observed in 714 adult subjects with seasonal allergic rhinitis given fexofenadine hydrochloride capsules in doses of 60 to 240 mg twice daily for 2 weeks. Pediatric subjects from 2 placebo-controlled trials (n=855) treated with up to 60 mg fexofenadine hydrochloride twice daily demonstrated no significant treatment- or dose-related increases in QT<sub>c</sub>. In addition, no statistically significant increase in mean QT<sub>c</sub> interval compared to placebo was observed in 40 healthy adult subjects given fexofenadine hydrochloride as an oral solution at doses up to 400 mg twice daily for 6 days, or in 230 healthy adult subjects given fexofenadine hydrochloride 240 mg once daily for 1 year. In subjects with chronic idiopathic urticaria, there were no clinically relevant differences for any ECG intervals, including QT<sub>c</sub>, between those treated with fexofenadine hydrochloride 180 mg once daily (n = 163) and those treated with placebo (n = 91) for 4 weeks.

### 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride in subjects with seasonal allergic rhinitis and subjects with chronic urticaria were similar to those in healthy subjects.

#### Absorption:

*ALLEGRA tablets:* Fexofenadine hydrochloride was absorbed following oral administration of a single dose of two 60 mg capsules to healthy male subjects with a mean time to maximum plasma concentration occurring at 2.6 hours post-dose. After administration of a

single 60 mg capsule to healthy adult subjects, the mean maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) was 131 ng/mL. Following single dose oral administrations of either the 60 and 180 mg tablet to healthy adult male subjects, mean C<sub>max</sub> were 142 and 494 ng/mL, respectively. The tablet formulations are bioequivalent to the capsule when administered at equal doses. Fexofenadine hydrochloride pharmacokinetics are linear for oral doses up to a total daily dose of 240 mg (120 mg twice daily). The administration of the 60 mg capsule contents mixed with applesauce did not have a significant effect on the pharmacokinetics of fexofenadine in adults. Co-administration of 180 mg fexofenadine hydrochloride tablet with a high fat meal decreased the mean area under the curve (AUC) and (C<sub>max</sub>) of fexofenadine by 21 and 20% respectively.

**ALLEGRA ODT:** Fexofenadine hydrochloride was absorbed following single-dose oral administration of ALLEGRA ODT 30 mg to healthy adult subjects with a mean time to maximum plasma concentration occurring at approximately 2.0 hours post-dose. After single-dose administration of ALLEGRA 30 mg ODT to healthy adult subjects, the mean maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) was 88.0 ng/mL. ALLEGRA ODT 30 mg tablets are bioequivalent to the 30 mg ALLEGRA tablets. The administration of ALLEGRA ODT 30 mg with a high-fat meal decreased the AUC and C<sub>max</sub> by approximately 40% and 60% respectively and a 2-hour delay in the time to peak exposure (T<sub>max</sub>) was observed. ALLEGRA ODT should be taken on an empty stomach. The bioavailability of ALLEGRA ODT was comparable whether given with or without water [*see Dosage and Administration (2.2)*].

**ALLEGRA oral suspension:** A dose of 5 mL of ALLEGRA oral suspension containing 30 mg of fexofenadine hydrochloride is bioequivalent to a 30 mg dose of ALLEGRA tablets. Following oral administration of a 30 mg dose of ALLEGRA oral suspension to healthy adult subjects, the mean C<sub>max</sub> was 118 ng/mL and occurred at approximately 1 hour. The administration of 30 mg ALLEGRA oral suspension with a high fat meal decreased the AUC and the mean C<sub>max</sub> by approximately 30 and 47%, respectively in healthy adult subjects.

**Distribution:**

Fexofenadine hydrochloride is 60% to 70% bound to plasma proteins, primarily albumin and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein.

**Metabolism:**

Approximately 5% of the total dose of fexofenadine hydrochloride was eliminated by hepatic metabolism.

**Elimination:**

The mean elimination half-life of fexofenadine was 14.4 hours following administration of 60 mg twice daily in healthy adult subjects.

Human mass balance studies documented a recovery of approximately 80% and 11% of the [<sup>14</sup>C] fexofenadine hydrochloride dose in the feces and urine, respectively. Because the absolute bioavailability of fexofenadine hydrochloride has not been established, it is unknown if the fecal component represents primarily unabsorbed drug or is the result of biliary excretion.

### Special Populations:

Pharmacokinetics in renally and hepatically impaired subjects and geriatric subjects, obtained after a single dose of 80 mg fexofenadine hydrochloride, were compared to those from healthy subjects in a separate study of similar design.

#### *Renally Impaired:*

In subjects with mild to moderate (creatinine clearance 41-80 mL/min) and severe (creatinine clearance 11-40 mL/min) renal impairment, peak plasma concentrations of fexofenadine were 87% and 111% greater, respectively, and mean elimination half-lives were 59% and 72% longer, respectively, than observed in healthy subjects. Peak plasma concentrations in subjects on dialysis (creatinine clearance  $\leq 10$  mL/min) were 82% greater and half-life was 31% longer than observed in healthy subjects. Based on increases in bioavailability and half-life, a dose of 60 mg once daily is recommended as the starting dose in adult patients with decreased renal function. For pediatric patients with decreased renal function, the recommended starting dose of fexofenadine is 30 mg once daily for patients 2 to 11 years of age and 15 mg once daily for patients 6 months to less than 2 years of age [*see Dosage and Administration (2.2, 2.3)*].

#### *Hepatically Impaired:*

The pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride in subjects with hepatic impairment did not differ substantially from that observed in healthy subjects.

#### *Geriatric Subjects:*

In older subjects ( $\geq 65$  years old), peak plasma levels of fexofenadine were 99% greater than those observed in younger subjects ( $< 65$  years old). Mean fexofenadine elimination half-lives were similar to those observed in younger subjects.

#### *Pediatric Subjects:*

A population pharmacokinetic analysis was performed with data from 77 pediatric subjects (6 months to 12 years of age) with allergic rhinitis and 136 adult subjects. The individual apparent oral clearance estimates of fexofenadine were on average 44% and 36% lower in pediatric subjects 6 to 12 years ( $n=14$ ) and 2 to 5 years of age ( $n=21$ ), respectively, compared to adult subjects.

Administration of a 15 mg dose of fexofenadine hydrochloride to pediatric subjects 6 months to less than 2 years of age and a 30 mg dose to pediatric subjects 2 to 11 years of age produced exposures comparable to those seen with a dose of 60 mg administered to adults.

#### *Effect of Gender:*

Across several trials, no clinically significant gender-related differences were observed in the pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of fexofenadine was assessed using terfenadine studies with adequate fexofenadine exposure (based on plasma area-under-the-concentration vs. time [AUC] values). No evidence of carcinogenicity was observed in an 18-month study in mice and in a 24-month study in rats at oral doses up to 150 mg/kg of terfenadine (which led to fexofenadine exposures that were approximately 3 and 5 times the exposure at the maximum recommended daily oral dose of fexofenadine hydrochloride in adults [180 mg] and children [60 mg] respectively).

In *in vitro* (Bacterial Reverse Mutation, CHO/HGPRT Forward Mutation, and Rat Lymphocyte Chromosomal Aberration assays) and *in vivo* (Mouse Bone Marrow Micronucleus assay) tests, fexofenadine hydrochloride revealed no evidence of mutagenicity.

In rat fertility studies, dose-related reductions in implants and increases in postimplantation losses were observed at an oral dose of 150 mg/kg of terfenadine (which led to fexofenadine exposures that were approximately 3 times the exposure at the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg of fexofenadine hydrochloride based on comparison of AUCs). In mice, fexofenadine hydrochloride produced no effect on male or female fertility at average oral doses up to 4438 mg/kg (which led to fexofenadine exposures that were approximately 13 times the exposure at the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg of fexofenadine hydrochloride based on comparison of AUCs).

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In dogs (30 mg/kg/orally twice daily for 5 days) and rabbits (10 mg/kg, intravenously over 1 hour), fexofenadine hydrochloride did not prolong QT<sub>c</sub>. In dogs, the plasma fexofenadine concentration was approximately 9 times the therapeutic plasma concentrations in adults receiving the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg. In rabbits, the plasma fexofenadine concentration was approximately 20 times the therapeutic plasma concentration in adults receiving the maximum recommended human daily oral dose of 180 mg. No effect was observed on calcium channel current, delayed K<sup>+</sup> channel current, or action potential duration in guinea pig myocytes, or on the delayed rectifier K<sup>+</sup> channel cloned from human heart at concentrations up to 1 x 10<sup>-5</sup> M of fexofenadine.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Seasonal Allergic Rhinitis

*Adults:* In three 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in subjects 12 to 68 years of age with seasonal allergic rhinitis (n=1634), fexofenadine hydrochloride 60 mg twice daily significantly reduced total symptom scores (the sum of the individual scores for sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/throat, itchy/watery/red eyes) compared to placebo. Statistically significant reductions in symptom scores were observed following the first 60 mg dose, with the effect maintained throughout the 12-hour interval. In these studies, there was no additional reduction in total symptom scores with higher doses of fexofenadine hydrochloride up to 240 mg twice daily.

In one 2-week, multicenter, randomized, double-blind clinical trial in subjects 12 to 65 years of age with seasonal allergic rhinitis (n=863), fexofenadine hydrochloride 180 mg once daily significantly reduced total symptom scores (the sum of the individual scores for sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/throat, itchy/watery/red eyes) compared to placebo. Although the number of subjects in some of the subgroups was small, there were no significant differences in the effect of fexofenadine hydrochloride across subgroups of subjects defined by gender, age, and race. Onset of action for reduction in total symptom scores, excluding nasal congestion, was observed at 60 minutes compared to placebo following a single 60 mg fexofenadine hydrochloride dose administered to subjects with seasonal allergic rhinitis who were exposed to ragweed pollen in an environmental exposure unit. In 1 clinical trial conducted with ALLEGRA 60 mg capsules, and in 1 clinical trial conducted with ALLEGRA-D 12 Hour extended release tablets, onset of action was seen within 1 to 3 hours.

*Pediatrics:* Two 2-week, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trials in 877 pediatric subjects 6 to 11 years of age with seasonal allergic rhinitis were conducted at doses of 15, 30, and 60 mg (tablets) twice daily. In 1 of these 2 studies, conducted in 411 pediatric subjects, all 3 doses of fexofenadine hydrochloride significantly reduced total symptom scores (the sum of the individual scores for sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/throat, itchy/watery/red eyes) compared to placebo, however, a dose-response relationship was not seen. The 60 mg twice daily dose did not provide any additional benefit over the 30 mg twice daily dose in pediatric subjects 6 to 11 years of age.

Administration of a 30 mg dose to pediatric subjects 2 to 11 years of age produced exposures comparable to those seen with a dose of 60 mg administered to adults. [See *Clinical Pharmacology* (12.3)].

#### **14.2 Chronic Idiopathic Urticaria**

Two 4-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials compared four different doses of fexofenadine hydrochloride tablet (20, 60, 120, and 240 mg twice daily) to placebo in subjects aged 12 to 70 years with chronic idiopathic urticaria (n=726). Efficacy was demonstrated by a significant reduction in mean pruritus scores (MPS), mean number of wheals (MNW), and mean total symptom scores (MTSS, the sum of the MPS and MNW score). Although all 4 doses were significantly superior to placebo, symptom reduction was greater and efficacy was maintained over the entire 4-week treatment period with fexofenadine hydrochloride doses of  $\geq 60$  mg twice daily. However, no additional benefit of the 120 or 240 mg fexofenadine hydrochloride twice daily dose was seen over the 60 mg twice daily dose in reducing symptom scores. There were no significant differences in the effect of fexofenadine hydrochloride across subgroups of subjects defined by gender, age, weight, and race.

In one 4-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in subjects 12 years of age and older with chronic idiopathic urticaria (n=259), fexofenadine hydrochloride 180 mg once daily significantly reduced the mean number of wheals (MNW), the mean pruritus score (MPS), and the mean total symptom score (MTSS, the sum of the MPS and MNW scores). Similar reductions were observed for mean number of wheals and mean pruritus score at the end of the 24-hour dosing interval. Symptom reduction was greater with

fexofenadine hydrochloride 180 mg than with placebo. Improvement was demonstrated within 1 day of treatment with fexofenadine hydrochloride 180 mg and was maintained over the entire 4-week treatment period. There were no significant differences in the effect of fexofenadine hydrochloride across subgroups of subjects defined by gender, age, and race.

## **16 HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING**

### **16.1 ALLEGRA tablets**

ALLEGRA 30 mg tablets are available in: high-density polyethylene (HDPE) bottles of 100 (NDC 0088-1106-47) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal and HDPE bottles of 500 (NDC 0088-1106-55) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal.

ALLEGRA 60 mg tablets are available in: HDPE bottles of 100 (NDC 0088-1107-47) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal; HDPE bottles of 500 (NDC 0088-1107-55) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal; and aluminum foil-backed clear blister packs of 100 (NDC 0088-1107-49).

ALLEGRA 180 mg tablets are available in: HDPE bottles of 100 (NDC 0088-1109-47) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal and HDPE bottles of 500 (NDC 0088-1109-55) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal.

ALLEGRA tablets are coated with a peach colored film coating. Tablets have the following unique shape and identifiers: 30 mg tablets are round, bi-convex and have 03 on one side and a scripted “e” on the other; 60 mg tablets are oval, bi-convex and have 06 on one side and a scripted “e” on the other; and 180 mg tablets are oblong, bi-convex and have 018 on one side and a scripted “e” on the other.

Store ALLEGRA tablets at controlled room temperature 20-25°C (68-77°F). (See USP Controlled Room Temperature). Foil-backed blister packs containing ALLEGRA tablets should be protected from excessive moisture.

### **16.2 ALLEGRA ODT**

ALLEGRA ODT 30 mg orally disintegrating tablets are available in aluminum-foil blister packs of 60 (NDC 0088-1113-30).

Each ALLEGRA ODT is white, flat-faced, ½-inch round shaped with beveled edges and debossed with a scripted “e” on one side and “311AV” on the other side.

Store ALLEGRA ODT at controlled room temperature 20-25°C (68-77°F). (See USP Controlled Room Temperature). Foil-backed blister packs containing ALLEGRA ODT should be protected from moisture. ALLEGRA ODT should not be removed from the original blister package until the time of administration.

### 16.3 ALLEGRA oral suspension

ALLEGRA oral suspension (fexofenadine hydrochloride, 30 mg/5 mL (6 mg/mL)) is available in an amber PET bottle containing 300 mL (NDC 0088-1097-20) of suspension.

Store ALLEGRA oral suspension at controlled room temperature 20-25°C (68-77°F). (See USP Controlled Room Temperature).

Shake bottle well, before each use.

## 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Provide the following information to patients and parents/caregivers of pediatric patients taking ALLEGRA tablets, ALLEGRA ODT or ALLEGRA oral suspension:

- ALLEGRA tablets, ALLEGRA ODT or ALLEGRA oral suspension are prescribed for the relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis or for the relief of symptoms of chronic idiopathic urticaria (hives). Instruct patients to take ALLEGRA only as prescribed. **Do not exceed the recommended dose.** If any untoward effects occur while taking ALLEGRA, discontinue use and consult a doctor.
- Patients who are hypersensitive to any of the ingredients should not use these products.
- Patients who are pregnant or nursing should use these products only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant.
- Advise patients and parents/caregivers of pediatric patients to store the medication in a tightly closed container in a cool, dry place, away from small children.
- Advise patients and parents/caregivers not to take ALLEGRA with fruit juices.

For ALLEGRA tablets: Advise patients to take the ALLEGRA tablets with water.

For ALLEGRA ODT: Advise patients to take their dose on an empty stomach. Allow ALLEGRA ODT to disintegrate on the tongue before swallowing, with or without water. ALLEGRA ODT is not intended to be chewed. Store ALLEGRA ODT in its original blister package. Do not remove ALLEGRA ODT from the original blister package until the time of administration.

*Phenylketonurics:* ALLEGRA ODT contains phenylalanine, a component of aspartame. Each 30-mg ALLEGRA ODT contains 5.3 mg phenylalanine. ALLEGRA products other than ALLEGRA ODT do not contain phenylalanine.

For ALLEGRA oral suspension: Advise patients and parents/caregivers of pediatric patients to shake the ALLEGRA oral suspension bottle well, before each use.



sanofi-aventis U.S. LLC  
Bridgewater, NJ 08807

ALLEGRA ODT manufactured for:  
sanofi-aventis U.S. LLC  
Bridgewater, NJ 08807

©2007 sanofi-aventis U.S. LLC

## アレグラドライシロップ 5%

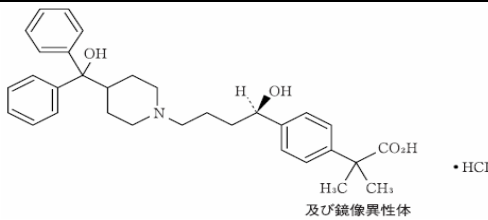
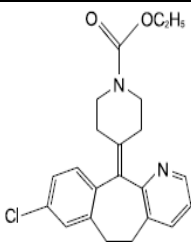
### 1.7 同種同効品一覧

---

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩	ロラタジン
販売名	アレグラドライシロップ 5%	クラリチンドライシロップ 1%
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	MSD 株式会社
承認年月日	-	2007年 10月
再評価年月	-	-
再審査年月	-	-
規制区分	-	処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	ドライシロップ剤・1g 中日局フェキソフェナジン塩酸塩 50mg	ドライシロップ剤・1g 中ロラタジン 10mg
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
用法・用量	<p>&lt;成人&gt;</p> <p>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。</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>成人：通常、ロラタジンとして1回 10mg（ドライシロップとして1g）を1日1回、食後に用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>小児：通常、3歳以上7歳未満の小児にはロラタジンとして1回 5mg（ドライシロップとして0.5g）、7歳以上の小児にはロラタジンとして1回 10mg（ドライシロップとして1g）を1日1回、食後に用時溶解して経口投与する。</p>
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意		<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者〔ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者〔ロラタジン及び活性代謝物 descarboethoxyloratadine (DCL) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>(3) 高齢者（「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照）</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩	ロラタジン															
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。</p>															
	<p>2. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="507 723 956 1413"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 723 655 797">薬剤名等</th> <th data-bbox="660 723 809 797">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="813 723 956 797">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 804 655 1144">制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)</td> <td data-bbox="660 804 809 1144">本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 [【薬物動態】の項参照]</td> <td data-bbox="813 804 956 1144">水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1151 655 1413">エリスロマイシン</td> <td data-bbox="660 1151 809 1413">本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。[【薬物動態】の項参照]</td> <td data-bbox="813 1151 956 1413">P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 [【薬物動態】の項参照]	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。[【薬物動態】の項参照]	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。	<p>3. 相互作用</p> <p>ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝にはCYP3A4及びCYP2D6の関与が確認されている。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="983 819 1430 1440"> <thead> <tr> <th data-bbox="983 819 1131 893">薬剤名等</th> <th data-bbox="1136 819 1284 893">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1289 819 1430 893">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="983 900 1131 1440">エリスロマイシン、シメチジン</td> <td data-bbox="1136 900 1284 1440">ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 [【薬物動態】の項参照]</td> <td data-bbox="1289 900 1430 1440">薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明]</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 [【薬物動態】の項参照]	薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明]
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 [【薬物動態】の項参照]	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。															
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。[【薬物動態】の項参照]	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 [【薬物動態】の項参照]	薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。[活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明]															

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩	ロラタジン
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 副作用</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例 212 例中、2 例 (0.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、眠気 1 例 (0.5%)、白血球減少 1 例 (0.5%) であった。(承認時)</p> <p>錠剤の国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例 (8.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は眠気 5 例 (3.2%)、ALT (GPT) 上昇 3 例 (1.9%)、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 2 例 (1.3%)、喘息増悪 2 例 (1.3%) 等であった。(用法・用量追加承認時)</p> <p>錠剤の使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例 (0.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は眠気 6 例 (0.2%)、腹痛 2 例 (0.1%)、胃腸炎 2 例 (0.1%) 等であった。4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中、10 例 (3.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は AST (GOT) 上昇 5 例 (1.6%)、ALT (GPT) 上昇 2 例 (0.7%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>&lt;成人&gt;</p> <p>錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例 (国内 1,060 例、海外 5,749 例) 中、1,093 例 (16.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は頭痛 310 例 (4.6%)、眠気 158 例 (2.3%)、嘔気 83 例 (1.2%) 等であった。(効能・効果追加承認時)</p> <p>錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例 (1.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は眠気 19 例 (0.5%)、腹痛 8 例 (0.2%)、めまい、倦怠感各 5 例 (各 0.1%) 等であった。(再審査終了時)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>&lt;成人&gt;</p> <p>クラリチン錠 10mg 承認時までの臨床試験で、副作用は 1653 例中 173 例 (10.5%) に認められた。主なものは、眠気 105 件 (6.4%)、倦怠感 23 件 (1.4%)、腹痛 15 件 (0.9%)、口渇 15 件 (0.9%)、嘔気・嘔吐 9 件 (0.5%) であった。</p> <p>また、臨床検査値の異常変動は 1482 例中、72 例 (4.9%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 13 件 (0.9%)、AST (GOT) 上昇 10 件 (0.7%) であった。</p> <p>製造販売後調査 (使用成績調査及び特別調査) では 7049 例中 110 例 (1.6%) に副作用が認められた。主なものは、眠気 52 件 (0.7%)、腹痛 7 件 (0.1%)、口渇 6 件 (0.1%)、便秘 5 件 (0.1%) であった。[再審査申請時]</p> <p>製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例 (4.8%) に副作用が認められた。主なものは、眠気 2 件 (1.9%) であった。[再審査申請時]</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中 10 例 (5.1%) に認められた。主なものは、眠気 7 件 (3.6%)、腹痛 2 件 (1.0%) であった。</p> <p>また、臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例 (3.0%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 2 件 (1.0%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (1.0%) であった。</p> <p>特定使用成績調査では 774 例中 6 例 (0.8%) に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件 (0.3%) であった。(再審査申請時)</p> <p>製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例 (3.8%) に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件 (1.3%) であった。(再審査申請時)</p>
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明<sup>注1)</sup>) …ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明<sup>注1)</sup>) …AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、AI-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 無顆粒球症 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、白血球減少 (0.2%<sup>注2)</sup>)、好中球減少 (0.1%未満<sup>注2)</sup>) …無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注 1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。</p> <p>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。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック (頻度不明) : ショックを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) てんかん (頻度不明) : てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、AI-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩				ロラタジン							
使用上の注意	(2)その他の副作用				(2)その他の副作用							
		頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満 <sup>注4)</sup>	0.1%未満 <sup>注4)</sup>	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。							
	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	1%以上	1%～1%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛	
	消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘			咽頭痛、鼻の乾燥感		呼吸器			
	過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤	消化器	腹痛、口渇、嘔気・嘔吐	下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎	胃炎
	肝臓 <sup>注2)</sup>		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		皮膚			脱毛	過敏症			
	腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン値上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇			皮膚			
	循環器			動悸、血圧上昇	腎臓	蛋白尿、BUN 上昇		尿閉	循環器		動悸、頻脈	
	その他			呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常	血液	好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多			その他	尿糖	眼球乾燥、耳鳴、難聴、ほてり、浮腫 (顔面・四肢)、味覚障害、月経不順、胸部不快感	不正子宮出血、胸痛
	注1)	このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。										
注2)	このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。											
注3)	錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。											
注4)	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。											

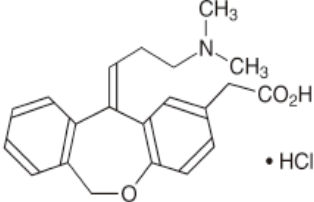
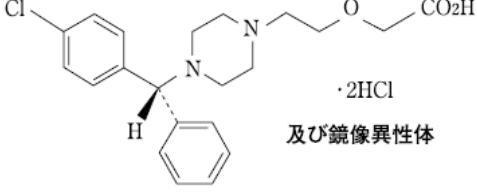
\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩	ロラタジン
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。（【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。</p> <p>9. 過量投与</p> <p>徴候、症状：海外において、過量投与（40mgから180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。</p> <p>処置：一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。</p> <p>10. 適用上の注意</p> <p>調製時：用時調製して用いる製剤であるため、調製後は速やかに使用すること。</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>-</p>	<p>2013年8月改訂（第4版）</p>
<p>備考</p>		

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩
販売名	アレロック顆粒 0.5%	ジルテックドライシロップ 1.25%
会社名	協和発酵キリン株式会社	ユーシービージャパン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2011年7月	2005年10月
再評価年月	-	-
再審査年月	-	-
規制区分	-	-
構造式		
剤形・含量	顆粒剤・1g中オロパタジン塩酸塩 5mg	ドライシロップ剤・1g中日局セチリジン塩酸塩 12.5mg
効能・効果	<p>成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）</p> <p>小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒</p>	<p>〔成人〕</p> <p>アレルギー性鼻炎</p> <p>蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症</p> <p>〔小児〕</p> <p>アレルギー性鼻炎</p> <p>蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒</p>
用法・用量	<p>成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒剤として1g）を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mg（顆粒剤として1g）を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の小児には1回オロパタジン塩酸塩として2.5mg（顆粒剤として0.5g）を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。</p>	<p>〔成人〕</p> <p>通常、成人には1回0.8g（セチリジン塩酸塩として10mg）を1日1回、就寝前に用時溶解して経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1.6g（セチリジン塩酸塩として20mg）とする。</p> <p>〔小児〕</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の小児には1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。</p> <p>通常、7歳以上15歳未満の小児には1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること



同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩														
用法・用量に関連する使用上の注意	-	<p>腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が增大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の患者への投与は禁忌である。</p> <p>成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）</p> <table border="1" data-bbox="981 622 1431 797"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥80</th> <th>50~79</th> <th>30~49</th> <th>10~29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推奨用量</td> <td>10mgを1日1回</td> <td>10mgを1日1回</td> <td>5mgを1日1回</td> <td>5mgを2日に1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。</p>		クレアチニンクリアランス (mL/min)				≥80	50~79	30~49	10~29	推奨用量	10mgを1日1回	10mgを1日1回	5mgを1日1回	5mgを2日に1回
	クレアチニンクリアランス (mL/min)															
	≥80	50~79	30~49	10~29												
推奨用量	10mgを1日1回	10mgを1日1回	5mgを1日1回	5mgを2日に1回												
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<p>(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</p>														
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕</p>														

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩															
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。</p> <p>2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>4) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。</p> <p>(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。</p>															
		<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="981 882 1430 1807"> <thead> <tr> <th data-bbox="981 882 1129 947">薬剤名等</th> <th data-bbox="1129 882 1273 947">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1273 882 1430 947">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="981 947 1129 1133">テオフィリン</td> <td data-bbox="1129 947 1273 1133">併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。</td> <td data-bbox="1273 947 1430 1133">機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが 16%減少する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="981 1133 1129 1368">リトナビル</td> <td data-bbox="1129 1133 1273 1368">併用により、本剤の曝露量の増加 (40%) 及びリトナビルの曝露量のわずかな変化 (-11%) が報告されている。</td> <td data-bbox="1273 1133 1430 1368">リトナビルにより本剤の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="981 1368 1129 1603">中枢神経抑制剤 アルコール</td> <td data-bbox="1129 1368 1273 1603">中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。</td> <td data-bbox="1273 1368 1430 1603">中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="981 1603 1129 1807">ビルシカイニド塩酸塩水和物</td> <td data-bbox="1129 1603 1273 1807">併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。</td> <td data-bbox="1273 1603 1430 1807">機序は明らかではない。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン	併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが 16%減少する。	リトナビル	併用により、本剤の曝露量の増加 (40%) 及びリトナビルの曝露量のわずかな変化 (-11%) が報告されている。	リトナビルにより本剤の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。	ビルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
テオフィリン	併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが 16%減少する。															
リトナビル	併用により、本剤の曝露量の増加 (40%) 及びリトナビルの曝露量のわずかな変化 (-11%) が報告されている。	リトナビルにより本剤の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。															
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。															
ビルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。															

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 副作用</p> <p>〔成人〕</p> <p>アレロック錠の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。</p> <p>主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件（0.7%）、倦怠感53件（0.6%）、AST（GOT）上昇46件（0.5%）、口渇36件（0.4%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>〔小児〕</p> <p>アレロック錠及び顆粒の国内臨床試験において621例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は69例（発現率11.1%）で、87件であった。主な副作用は眠気24件（3.9%）、ALT（GPT）上昇20件（3.2%）、AST（GOT）上昇9件（1.4%）、白血球増多7件（1.1%）等であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>〔成人〕</p> <p>ジルテック錠の承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例（10.0%）にみられ、主なものは眠気84例（6.0%）、倦怠感12例（0.9%）、口渇9例（0.6%）、嘔気7例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST（GOT）上昇1.4%（17/1,182例）、ALT（GPT）上昇1.5%（18/1,181例）、好酸球増多0.8%（9/1,114例）、総ビリルビン上昇0.5%（6/1,133例）であった。</p> <p>ジルテック錠の成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例（小児163例を含む）中207例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件（2.6%）、倦怠感9件（0.2%）、口渇9件（0.2%）、浮動性めまい8件（0.1%）、頭痛6件（0.1%）等であった。（ジルテック錠再審査終了時）</p> <p>〔小児〕</p> <p>承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT（GPT）上昇8例（1.3%）、眠気6例（1.0%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>※</sup>）</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 痙攣（0.1%未満）</p> <p>異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>※</sup>）</p> <p>AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 血小板減少（頻度不明<sup>※</sup>）</p> <p>血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	オロパジン塩酸塩				セチリジン塩酸塩				
使用上の注意	2) その他の副作用				(2) その他の副作用				
	下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。				次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>	
	過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）	痒痒、呼吸困難		眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、無力症、錯感覚、幻覚、不随意運動、意識消失、健忘、自殺念慮	
	精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	しびれ感、集中力低下	不随意運動（顔面・四肢等）				
	消化器		腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
	肝臓		肝機能異常〔AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、ALP、総ビリルビン上昇〕			循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）	
	血液		白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少	血小板減少		血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
	腎臓・泌尿器		尿潜血、BUN上昇	尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿		過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑
	循環器			動悸、血圧上昇		眼		結膜充血、霧視	眼球回転発作
	その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	ALP 上昇	
						腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難、遺尿、尿閉
						その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛
		注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。				注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。			

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

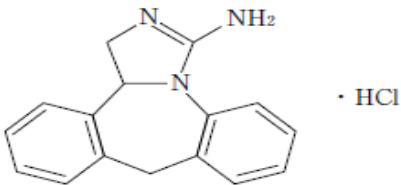
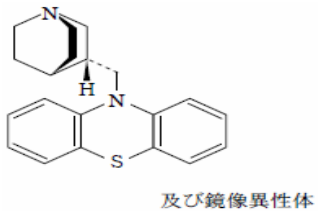
同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	オロパタジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤の投与は、アレルギー皮内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>因果関係は明らかではないが、アレロック錠投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 5mg）から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p> <p>9. 過量投与</p> <p>徴候、症状：本剤の過量投与により錯乱、散瞳、落ち着きのなさ、鎮静、傾眠、昏迷、尿閉があらわれることがある。</p> <p>処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>2013年8月改訂（第2版）</p>	<p>2013年6月改訂（第23版）</p>
<p>備考</p>		

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン	
販売名	アレジオンドライシロップ 1%	ゼスラン小児用シロップ 0.03% ゼスラン小児用細粒 0.6%	ニボラジン小児用シロップ 0.03% ニボラジン小児用細粒 0.6%
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	旭化成ファーマ株式会社	アルフレッサファーマ株式会社
承認年月日	2005年1月	ゼスラン小児用シロップ 0.03% : 2008年3月 ゼスラン小児用細粒 0.6% : 2001年3月	ニボラジン小児用シロップ 0.03% : 2008年3月 ニボラジン小児用細粒 0.6% : 2001年3月
再評価年月	-	-	
再審査年月	2011年7月	2005年1月	
規制区分	-	-	
構造式			
剤形・含量	ドライシロップ剤・1g 中エピナスチン塩酸塩 10mg	ゼスラン小児用シロップ 0.03% : シロップ剤・1mL 中メキタジン 0.3mg ゼスラン小児用細粒 0.6% : 散剤・1g 中メキタジン 6mg	ニボラジン小児用シロップ 0.03% : シロップ剤・1mL 中日局メキタジン 0.3mg ニボラジン小児用細粒 0.6% : 散剤・1g 中日局メキ タジン 6mg
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）	

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン																																												
<p>用法・用量</p>	<p>1. アレルギー性鼻炎</p> <p>通常、小児には1日1回0.025～0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として0.25～0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>ただし、1日投与量はドライシロップとして2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="507 680 954 981"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上 7歳未満</td> <td>14kg以上 24kg未満</td> <td>0.5～1g（エピナスチン塩酸塩として5～10mg）</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>1～2g（エピナスチン塩酸塩として10～20mg）</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒</p> <p>通常、小児には1日1回0.05g/kg（エピナスチン塩酸塩として0.5mg/kg）を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>ただし、1日投与量はドライシロップとして2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）を超えないこと。年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="507 1335 954 1635"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上 7歳未満</td> <td>14kg以上 24kg未満</td> <td>1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	標準体重	1日用量	3歳以上 7歳未満	14kg以上 24kg未満	0.5～1g（エピナスチン塩酸塩として5～10mg）	7歳以上	24kg以上	1～2g（エピナスチン塩酸塩として10～20mg）	年齢	標準体重	1日用量	3歳以上 7歳未満	14kg以上 24kg未満	1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）	7歳以上	24kg以上	2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）	<p>【ゼスラン小児用シロップ0.03%、ニボラジン小児用シロップ0.03%】</p> <p>〔気管支喘息の場合〕</p> <p>通常小児1回メキタジンとして0.12mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）の場合〕</p> <p>通常小児1回メキタジンとして0.06mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とする。</p> <table border="1" data-bbox="983 810 1430 1626"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th rowspan="2">標準体重</th> <th colspan="2">シロップ1回投与量 mL（メキタジンとしてmg）</th> </tr> <tr> <th>気管支喘息</th> <th>アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上 2歳未満</td> <td>8kg以上 12kg未満</td> <td>4mL (1.2mg)</td> <td>2mL (0.6mg)</td> </tr> <tr> <td>2歳以上 4歳未満</td> <td>12kg以上 17kg未満</td> <td>6mL (1.8mg)</td> <td>3mL (0.9mg)</td> </tr> <tr> <td>4歳以上 7歳未満</td> <td>17kg以上 25kg未満</td> <td>8mL (2.4mg)</td> <td>4mL (1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上 11歳未満</td> <td>25kg以上 40kg未満</td> <td>12mL (3.6mg)</td> <td>6mL (1.8mg)</td> </tr> <tr> <td>11歳以上 16歳未満</td> <td>40kg以上</td> <td>20mL (6.0mg)</td> <td>10mL (3.0mg)</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	標準体重	シロップ1回投与量 mL（メキタジンとしてmg）		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒	1歳以上 2歳未満	8kg以上 12kg未満	4mL (1.2mg)	2mL (0.6mg)	2歳以上 4歳未満	12kg以上 17kg未満	6mL (1.8mg)	3mL (0.9mg)	4歳以上 7歳未満	17kg以上 25kg未満	8mL (2.4mg)	4mL (1.2mg)	7歳以上 11歳未満	25kg以上 40kg未満	12mL (3.6mg)	6mL (1.8mg)	11歳以上 16歳未満	40kg以上	20mL (6.0mg)	10mL (3.0mg)
年齢	標準体重	1日用量																																												
3歳以上 7歳未満	14kg以上 24kg未満	0.5～1g（エピナスチン塩酸塩として5～10mg）																																												
7歳以上	24kg以上	1～2g（エピナスチン塩酸塩として10～20mg）																																												
年齢	標準体重	1日用量																																												
3歳以上 7歳未満	14kg以上 24kg未満	1g（エピナスチン塩酸塩として10mg）																																												
7歳以上	24kg以上	2g（エピナスチン塩酸塩として20mg）																																												
年齢	標準体重	シロップ1回投与量 mL（メキタジンとしてmg）																																												
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒																																											
1歳以上 2歳未満	8kg以上 12kg未満	4mL (1.2mg)	2mL (0.6mg)																																											
2歳以上 4歳未満	12kg以上 17kg未満	6mL (1.8mg)	3mL (0.9mg)																																											
4歳以上 7歳未満	17kg以上 25kg未満	8mL (2.4mg)	4mL (1.2mg)																																											
7歳以上 11歳未満	25kg以上 40kg未満	12mL (3.6mg)	6mL (1.8mg)																																											
11歳以上 16歳未満	40kg以上	20mL (6.0mg)	10mL (3.0mg)																																											

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (14)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン																											
用法・用量		<p>【ゼスラン小児用細粒 0.6%、ニボラジン小児用細粒 0.6%】</p> <p>[気管支喘息の場合]</p> <p>通常小児 1回メキタジンとして 0.12mg/kg を 1日 2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>[アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）の場合]</p> <p>通常小児 1回メキタジンとして 0.06mg/kg を 1日 2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>年齢別の標準投与量は、通常下記の用量を 1回量とする。</p> <table border="1" data-bbox="979 808 1434 1619"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢</th> <th rowspan="2">標準体重</th> <th colspan="2">本剤 1回投与量 g (メキタジンとして mg)</th> </tr> <tr> <th>気管支喘息</th> <th>アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1歳以上 2歳未満</td> <td>8kg以上 12kg未満</td> <td>0.2g (1.2mg)</td> <td>0.1g (0.6mg)</td> </tr> <tr> <td>2歳以上 4歳未満</td> <td>12kg以上 17kg未満</td> <td>0.3g (1.8mg)</td> <td>0.15g (0.9mg)</td> </tr> <tr> <td>4歳以上 7歳未満</td> <td>17kg以上 25kg未満</td> <td>0.4g (2.4mg)</td> <td>0.2g (1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上 11歳未満</td> <td>25kg以上 40kg未満</td> <td>0.6g (3.6mg)</td> <td>0.3g (1.8mg)</td> </tr> <tr> <td>11歳以上 16歳未満</td> <td>40kg以上</td> <td>1g (6.0mg)</td> <td>0.5g (3.0mg)</td> </tr> </tbody> </table>		年齢	標準体重	本剤 1回投与量 g (メキタジンとして mg)		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒	1歳以上 2歳未満	8kg以上 12kg未満	0.2g (1.2mg)	0.1g (0.6mg)	2歳以上 4歳未満	12kg以上 17kg未満	0.3g (1.8mg)	0.15g (0.9mg)	4歳以上 7歳未満	17kg以上 25kg未満	0.4g (2.4mg)	0.2g (1.2mg)	7歳以上 11歳未満	25kg以上 40kg未満	0.6g (3.6mg)	0.3g (1.8mg)	11歳以上 16歳未満	40kg以上	1g (6.0mg)	0.5g (3.0mg)
年齢	標準体重	本剤 1回投与量 g (メキタジンとして mg)																											
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒																										
1歳以上 2歳未満	8kg以上 12kg未満	0.2g (1.2mg)	0.1g (0.6mg)																										
2歳以上 4歳未満	12kg以上 17kg未満	0.3g (1.8mg)	0.15g (0.9mg)																										
4歳以上 7歳未満	17kg以上 25kg未満	0.4g (2.4mg)	0.2g (1.2mg)																										
7歳以上 11歳未満	25kg以上 40kg未満	0.6g (3.6mg)	0.3g (1.8mg)																										
11歳以上 16歳未満	40kg以上	1g (6.0mg)	0.5g (3.0mg)																										

\*各製品の最新の添付文書を参照すること



1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン
禁 忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<p>1.本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.緑内障のある患者〔抗コリン作用により緑内障を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3.下部尿路に閉塞性疾患のある患者〔抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。〕</p>
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害が悪化又は再燃することがある。〕	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 腎障害のある患者〔長期投与例で臨床検査値異常として BUN 上昇がみられることがある。〕
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には危険を伴う機械の操作に注意させること。また、保護者に対しても注意を与えること。</p> <p>(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。</p> <p>(3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により眠気を催すことがあるので保護者に対し注意を与えること。また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。</p> <p>(2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。</p> <p>【ゼスラン小児用シロップ 0.03%、ニボラジン小児用シロップ 0.03%】</p> <p>(3) 本剤は甘みがあるので、誤飲を避けるため、保護者に対し保管および取扱いについて十分注意を与えること。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン		
使用上の注意		3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等) フェノバルビタール等	眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。
		抗コリン作用を有する薬剤 (三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等) イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等	口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。
		メトキサレン	光線過敏症を起こすおそれがある。	これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。
アルコール	眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。		

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 副作用</p> <p>臨床試験での調査例 519 例中副作用が報告された症例は 39 例 (7.51%) であった。主な副作用は眠気 15 件 (2.89%) 等であった。</p> <p>使用成績調査ならびに特定使用成績調査 (小児蕁麻疹を有する患者に対する調査) での調査例 3,328 例中副作用が報告された症例は 28 例 (0.84%) であった。主な副作用は眠気 3 件 (0.09%)、にがみ 3 件 (0.09%)、嘔気 3 件 (0.09%) 等であった。15 歳未満の安全性集計対象は 3,306 例であり、年齢区分別の副作用発現頻度は、1 歳未満で 42 例中 0 例 (0.00%)、1 歳以上 2 歳未満で 94 例中 1 例 (1.06%)、2 歳以上 3 歳未満で 158 例中 2 例 (1.27%)、3 歳以上 8 歳未満で 2,399 例中 15 例 (0.63%)、8 歳以上 15 歳未満が 613 例中 10 例 (1.63%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) <sup>注)</sup></p> <p>AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害 (初期症状: 全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 血小板減少 (頻度不明) <sup>注)</sup></p> <p>血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告のため、頻度不明</p>	<p>4. 副作用</p> <p>ゼスランシロップ及びニボラジンシロップ (共同開発品目)、総症例 9,417 例中、52 例 (0.55%) に副作用が認められた。その主なものは、眠気 15 例 (0.16%)、下痢 10 例 (0.11%)、発疹 8 例 (0.09%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明): AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 血小板減少 (頻度不明): 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (18)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩				メキタジン																																																																																							
<p>使用上の注意</p>	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>				<p>(2) その他の副作用</p>																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1%以上</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注3)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>顔面浮腫、発疹、蕁麻疹、かゆみ</td> <td>浮腫（手足等）、そう痒性紅斑</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気</td> <td>頭痛、倦怠感、不快気分</td> <td>めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ、幻覚、幻聴</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気</td> <td>腹痛、腹鳴、下痢、咽頭痛、嘔吐、便秘</td> <td>胃部不快感、口渇、口内炎、食欲不振、胃重感、胃もたれ感、口唇乾燥感、腹部膨満感</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>鼻出血、鼻閉</td> <td>呼吸困難、去痰困難</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能異常、ALT（GPT）上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>尿蛋白、BUN上昇、尿中赤血球、尿中白血球陽性</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心悸亢進</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>白血球数減少</td> <td>血小板減少、白血球数増加</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>にがみ</td> <td></td> <td>女性型乳房、乳房腫大、月経異常、ほてり、味覚低下、胸痛</td> </tr> </tbody> </table>					0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>	過敏症 <sup>注1)</sup>		顔面浮腫、発疹、蕁麻疹、かゆみ	浮腫（手足等）、そう痒性紅斑	精神神経系	眠気	頭痛、倦怠感、不快気分	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ、幻覚、幻聴	消化器	嘔気	腹痛、腹鳴、下痢、咽頭痛、嘔吐、便秘	胃部不快感、口渇、口内炎、食欲不振、胃重感、胃もたれ感、口唇乾燥感、腹部膨満感	呼吸器		鼻出血、鼻閉	呼吸困難、去痰困難	肝臓		肝機能異常、ALT（GPT）上昇		腎臓		尿蛋白、BUN上昇、尿中赤血球、尿中白血球陽性		泌尿器 <sup>注2)</sup>			頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉	循環器			心悸亢進	血液 <sup>注2)</sup>		白血球数減少	血小板減少、白血球数増加	眼		眼痛		その他	にがみ		女性型乳房、乳房腫大、月経異常、ほてり、味覚低下、胸痛	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>発疹、光線過敏症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇</td> <td>黄疸</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>好中球減少</td> <td>血小板減少</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気</td> <td>倦怠感</td> <td>ふらふら感、頭痛、めまい、興奮</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛</td> <td>胃部不快感、便秘、腹痛</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心悸亢進</td> <td>胸部苦悶感</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td></td> <td>排尿困難</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>味覚異常</td> <td>浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感</td> </tr> </tbody> </table>					0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、光線過敏症		肝臓 <sup>注2)</sup>		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	黄疸	血液 <sup>注1)</sup>		好中球減少	血小板減少	精神神経系	眠気	倦怠感	ふらふら感、頭痛、めまい、興奮	消化器	下痢	嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛	胃部不快感、便秘、腹痛	循環器		心悸亢進	胸部苦悶感	泌尿器			排尿困難	その他		味覚異常	浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感
		0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>																																																																																								
	過敏症 <sup>注1)</sup>		顔面浮腫、発疹、蕁麻疹、かゆみ	浮腫（手足等）、そう痒性紅斑																																																																																								
	精神神経系	眠気	頭痛、倦怠感、不快気分	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ、幻覚、幻聴																																																																																								
	消化器	嘔気	腹痛、腹鳴、下痢、咽頭痛、嘔吐、便秘	胃部不快感、口渇、口内炎、食欲不振、胃重感、胃もたれ感、口唇乾燥感、腹部膨満感																																																																																								
	呼吸器		鼻出血、鼻閉	呼吸困難、去痰困難																																																																																								
	肝臓		肝機能異常、ALT（GPT）上昇																																																																																									
	腎臓		尿蛋白、BUN上昇、尿中赤血球、尿中白血球陽性																																																																																									
	泌尿器 <sup>注2)</sup>			頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉																																																																																								
	循環器			心悸亢進																																																																																								
	血液 <sup>注2)</sup>		白血球数減少	血小板減少、白血球数増加																																																																																								
	眼		眼痛																																																																																									
	その他	にがみ		女性型乳房、乳房腫大、月経異常、ほてり、味覚低下、胸痛																																																																																								
		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																								
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、光線過敏症																																																																																										
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	黄疸																																																																																									
血液 <sup>注1)</sup>		好中球減少	血小板減少																																																																																									
精神神経系	眠気	倦怠感	ふらふら感、頭痛、めまい、興奮																																																																																									
消化器	下痢	嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛	胃部不快感、便秘、腹痛																																																																																									
循環器		心悸亢進	胸部苦悶感																																																																																									
泌尿器			排尿困難																																																																																									
その他		味覚異常	浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感																																																																																									
<p>注1) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>				<p>注1) 発現した場合には投与を中止すること。</p>																																																																																								
<p>注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>				<p>注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																																																								
<p>注3) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告等のため、頻度不明</p>																																																																																												

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (19)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから、定期的に副作用・臨床症状（発疹、口渇、胃部不快感等）の観察を行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠前及び妊娠初期試験（ラット）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児には使用経験は少ない。「副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 小児気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>本剤は、小児用製剤である。</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児（使用経験がない）及び乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>徴候・症状：誤って過量服用したときに眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。</p> <p>処置：通常、早期には催吐、胃洗浄を行う。必要に応じ補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。</p> <p>【ゼスラン小児用細粒 0.6%、ニボラジン小児用細粒 0.6%】</p> <p>8. その他の注意</p> <p>動物実験（ラット）でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

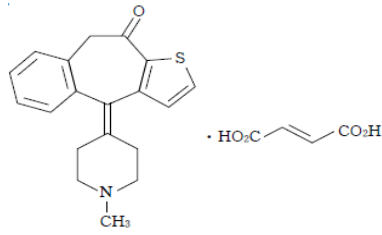
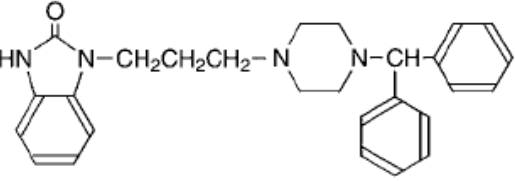
同種同効品一覧表 (20)

一般的名称	エピナスチン塩酸塩	メキタジン
<p>使用上の注意</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に溶かした後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合は、冷蔵庫内に保存し、できるかぎり速やかに使用すること。</p> <p>(2) 配合変化</p> <p>本剤は、他剤と配合した場合に、本剤の含量低下等の変化が認められているので、原則として他剤との配合は行わないこと。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>成人に錠剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。(アレルギー性鼻炎患児に対しては就寝前投与、湿疹・皮膚炎の代表的疾患であるアトピー性皮膚炎患児に対しては朝食後投与で有効性、安全性が確認されている。)</p>	<p>【ゼスラン小児用シロップ 0.03%、ニボラジン小児用シロップ 0.03%】</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤は防腐剤を添加していないので、他の容器に分割して使用する場合には、微生物汚染等を考慮して取扱いに注意すること。</p> <p>(2) 本剤は強い光にあたると着色することがあるので、他の容器に分割して使用する場合には、取扱いに注意すること。</p> <p>(3) 他剤との配合についてはできるだけ避けることが望ましいが、やむを得ず配合する場合には、配合変化を起こすことがあるので注意すること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>動物実験（ラット）でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>2012年4月改訂（第7版）</p>	<p>ゼスラン小児用シロップ 0.03%：2008年6月改訂（第12版）、ゼスラン小児用細粒 0.6%：2008年5月改訂（第9版）</p> <p>ニボラジン小児用シロップ 0.03%：2009年6月改訂（第10版）、ニボラジン小児用細粒 0.6%：2009年6月改訂（第9版）</p>
<p>備考</p>		

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (21)

一般的名称	ケトチフェンマル酸塩	オキサトミド								
販売名	ザジテンドライシロップ 0.1%	セルテクトドライシロップ 2%								
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	協和発酵キリン株式会社								
承認年月日	1987年2月	2007年8月								
再評価年月	-	-								
再審査年月	1990年9月	1994年9月								
規制区分	-	-								
構造式										
剤形・含量	ドライシロップ剤・1g中ケトチフェンマル酸塩(日局) 1.38mg (ケトチフェンとして1mg)	ドライシロップ剤・1g中オキサトミド 20mg								
効能・効果	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症	気管支喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹								
用法・用量	<p>通常、小児には1日量0.06g/kg (ケトチフェンとして0.06mg/kg) を2回、朝食後及び就寝前に分け、用時溶解して経口投与する。</p> <p>なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日2回、朝食後及び就寝前に分け、経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="338 1375 785 1639"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6カ月以上3歳未満</td> <td>0.8g (ケトチフェンとして0.8mg)</td> </tr> <tr> <td>3歳以上7歳未満</td> <td>1.2g (ケトチフェンとして1.2mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>2.0g (ケトチフェンとして2.0mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ただし、1歳未満の乳児に使用する場合には体重、症状などを考慮して適宜投与量を定めること。</p>	年齢	1日用量	6カ月以上3歳未満	0.8g (ケトチフェンとして0.8mg)	3歳以上7歳未満	1.2g (ケトチフェンとして1.2mg)	7歳以上	2.0g (ケトチフェンとして2.0mg)	<p>通常、小児には1回オキサトミドとして0.5mg/kg (ドライシロップとして25mg/kg) を用時水で懸濁して、朝及び就寝前の1日2回経口投与する。</p> <p>なお、年齢・症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量はオキサトミドとして0.75mg/kg (ドライシロップとして37.5mg/kg) を限度とする。</p>
年齢	1日用量									
6カ月以上3歳未満	0.8g (ケトチフェンとして0.8mg)									
3歳以上7歳未満	1.2g (ケトチフェンとして1.2mg)									
7歳以上	2.0g (ケトチフェンとして2.0mg)									
禁忌	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕</p>	<p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>								

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5%

同種同効品一覧表 (22)

一般的名称	ケトチフェンマル酸塩	オキサトミド											
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) てんかんを除く痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕（【禁忌】の項参照）</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害が悪化又は再燃するおそれがある。〕 2) 幼児〔「小児等への投与」の項参照〕</p>											
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 気管支喘息に用いる場合、本剤はすでに起こっている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことを患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(3) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。</p> <p>2) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤と異なり、既に起こっている喘息発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分注意しておく必要がある。</p> <p>3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>4) 本剤により、末梢血中好酸球が増加することがあるので、このような場合には経過観察を十分に行うこと。</p>											
	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="507 1104 951 1413"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤（鎮静剤、催眠剤等） 抗ヒスタミン剤 アルコール</td> <td>眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。 アルコール性飲料の摂取を制限すること。</td> <td>いずれも中枢神経抑制作用を有するため。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤（鎮静剤、催眠剤等） 抗ヒスタミン剤 アルコール	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。 アルコール性飲料の摂取を制限すること。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="983 1104 1426 1375"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤等</td> <td>眠気、倦怠感等が強くあらわれるおそれがある。</td> <td>相加的に作用する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤等	眠気、倦怠感等が強くあらわれるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
中枢神経抑制剤（鎮静剤、催眠剤等） 抗ヒスタミン剤 アルコール	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。 アルコール性飲料の摂取を制限すること。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤等	眠気、倦怠感等が強くあらわれるおそれがある。	相加的に作用する。											

\*各製品の最新の添付文書を参照すること



1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5% -

同種同効品一覧表 (23)

一般的名称	ケトチフェンマル酸塩	オキサトミド
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総例 11,620 例中何らかの副作用が報告されたのは 136 例 (1.2%) であった。</p> <p>主な副作用は眠気 (0.8%) であった。(再審査終了時までの集計)</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>1) 痙攣、興奮：痙攣、興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと (乳児、幼児では特に注意すること)。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、<math>\gamma</math>-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>〈小児〉</p> <p>主としてドライシロップによる承認時及び使用成績調査において、4,094 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 65 例 (発現率 1.6%) で、74 件であった。主な副作用は眠気 37 件 (0.9%)、下痢 4 件 (0.1%)、AST (GOT) 上昇 4 件 (0.1%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (0.05%)、肝機能障害 2 件 (0.05%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>〈成人〉</p> <p>主として錠剤による承認時及び使用成績調査において、8,188 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 625 例 (発現率 7.6%) で、788 件であった。主な副作用は眠気 394 件 (4.8%)、倦怠感 43 件 (0.5%)、AST (GOT) 上昇 31 件 (0.4%)、ALT (GPT) 上昇 39 件 (0.5%)、肝機能障害 6 件 (0.07%)、口渴 29 件 (0.4%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 肝炎、肝機能障害 (0.5%)、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン、ALP、LDH の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸 (初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身紅潮、咽頭・喉頭浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5% -

同種同効品一覧表 (24)

一般的名称	ケトチフェンマル酸塩				オキサトミド							
<p>使用上の注意</p>	(2) その他の副作用				2) その他の副作用							
		頻度不明	0.1~5% 未満	0.1%未満	<p>下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。また、錐体外路症状が発現した場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>							
	泌尿器 <sup>注)</sup>	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等の膀胱炎様症状	-	-								
	過敏症 <sup>注)</sup>	浮腫、多形紅斑	-	発疹、蕁麻疹								
	精神神経系	一過性の意識消失 <sup>注)</sup> 、頭痛、味覚異常、しびれ感、易刺激性、不眠、神経過敏、鎮静	眠気	めまい、ふらつき、けん怠感、口渇								
	消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、口内炎	-	悪心、下痢、嘔吐、便秘								
	肝臓	LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALPの上昇								
	その他	ほてり、鼻出血、動悸、月経異常	-	体重増加								
	注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。											
		0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明								
錐体外路症状		硬直(口周囲、四肢)、眼球偏位、後屈頸、攣縮、振戦										
過敏症	発疹	浮腫(顔面、手足等)										
内分泌		月経障害、乳房痛	女性化乳房									
精神神経系	眠気、倦怠感、口渇	頭痛・頭重、めまい・ふらつき・立ちくらみ、しびれ感										
泌尿器			膀胱炎様症状(頻尿、排尿痛、血尿、残尿感等)、排尿困難									
消化器	嘔気・嘔吐、胃部不快感、下痢	便秘、胃痛、腹痛、食欲不振、食欲亢進、にがみ、腹部不快感、口内炎、舌のあれ										
循環器		動悸										
その他	好酸球増多	ほてり、鼻出血	発熱									
(頻度は錠剤とドライシロップの合計)												

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧  
アレグラドライシロップ 5% -

同種同効品一覧表 (25)

一般的名称	ケチフェンマル酸塩	オキサトミド
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〔痙攣、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある。〕</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：傾眠、見当識障害、チアノーゼ、呼吸困難、発熱、錯乱、痙攣、頻脈、徐脈、低血圧、眼振、可逆性昏睡等。特に小児では、興奮性亢進、痙攣。</p> <p>処置：一般的な薬物除去法（催吐、胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また必要に応じて対症療法を行う。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で口蓋裂、合指症、指骨の形成不全等の催奇形作用が報告されている。〕</p> <p>2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（イヌ）で乳汁移行が認められている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>幼児（特に2歳以下）において錐体外路症状が発現するおそれがあるため、過量投与を避けること。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。</p> <p>9. 過量投与</p> <p>頸部硬直等の錐体外路症状、痙攣、意識障害、傾眠、血圧低下、洞性徐脈、縮瞳等が発現した例があるので、過量に服用した場合には、支持・対症療法等適切な処置を行うこと。</p> <p>10. 適用上の注意</p> <p>他の液シロップ剤との混合</p> <p>本剤は、他の液シロップ剤と混合した場合に分散性が低下するので、配合しないこと（正確な用量調整が困難である）。</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>2012年2月改訂（第12版）</p>	<p>2009年11月改訂（第11版）</p>
<p>備考</p>		

\*各製品の最新の添付文書を参照すること

## アレグラドライシロップ 5%

### 1.8 添付文書（案）

---

\* 最新の添付文書を参照すること

---

Date:

## \* 最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

8 7 4 4 9

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996年 3月

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

## アレルギー性疾患治療剤

## アレグラ®ドライシロップ5%

allegra®

フェキソフェナジン塩酸塩製剤

SANOFI 

## 【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

## 【組成・性状】

販売名	アレグラドライシロップ5%
有効成分 (1g中)	日局フェキソフェナジン塩酸塩50mg
添加物	エチルセルロース、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、含水二酸化ケイ素、精製白糖、キサンタンガム、香料
色・剤形	白色の顆粒

## 【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】

## 〈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。

## 【使用上の注意】

## 1. 重要な基本的注意

- (1)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (2)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

## 2. 相互作用

## 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。

## 3. 副作用

## 〈小児〉

ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例212例中、2例（0.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、眠気1例（0.5%）、白血球減少1例（0.5%）であった。（承認時）

錠剤の国内臨床試験において、総症例158例中、13例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気5例（3.2%）、ALT（GPT）上昇3例（1.9%）、γ-GTP上昇2例（1.3%）、喘息増悪2例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）

錠剤の使用成績調査において、総症例3,313例中、23例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気6例（0.18%）、腹痛2例（0.06%）、胃腸炎2例（0.06%）等であった。4週間を超える長期投与症例174例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例304例中、10例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はAST（GOT）上昇5例（1.6%）、ALT（GPT）上昇2例（0.7%）等であった。（再審査終了時）

## 〈成人〉

錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例6,809例（国内1,060例、海外5,749例）中、1,093例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛310例（4.6%）、眠気158例（2.3%）、嘔気83例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）

錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例3,876例中、61例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気19例（0.5%）、腹痛8例（0.2%）、めまい、倦怠感各5例（各0.1%）等であった。（再審査終了時）

## (1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）… ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>注1)</sup>）…AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 無顆粒球症（頻度不明<sup>注1)</sup>）、白血球減少（0.2%<sup>注2)</sup>）、好中球減少（0.1%未満<sup>注2)</sup>）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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。

## (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満 <sup>注4)</sup>	0.1%未満 <sup>注4)</sup>
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 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
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1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注4) 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。

## 4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮膚内反応を抑制するため、アレルギー皮膚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。

## 8. 過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量

服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

## 9. 適用上の注意

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

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

(1) 6ヵ月～6歳小児<sup>1)</sup>（フェキソフェナジン塩酸塩15mg、30mg）

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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ1090ng・h/mL及び130ng/mL、並びに1060ng・h/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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>（1110ng・h/mL及び175ng/mL）に比べて大きな差はみられなかった。

血漿中濃度パラメータ

年齢	投与量 (mg)	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	CL/F (L/h)
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（変動係数%）

(2) 7～15歳小児<sup>2)</sup>（フェキソフェナジン塩酸塩30mg、60mg）

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<sub>0-∞</sub>はそれぞれ851ng・hr/mL及び1215ng・hr/mL、C<sub>max</sub>は150ng/mL及び185ng/mLであった。

血漿中濃度パラメータ

対象患者	年齢	投与量 (mg)	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
日本人小児患者 <sup>a)</sup>	7～11歳	30	50	851±325	150±77	15.8±10.8	40.1±14.6
	12～15歳	60	19	1215±269	185±77	12.3±9.2	51.6±10.9
外国人小児患者 <sup>b)</sup> (参考)	7～12歳	30	14	1091±400	184±88	8.8±3.0	29.1±10.5

（平均±SD）

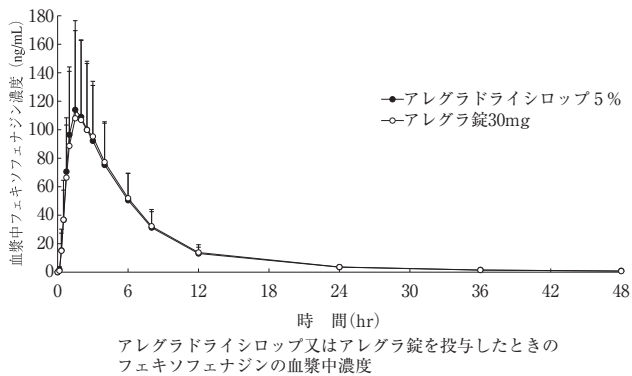
（注）各パラメータの算出方法

a：NONMEMによるベイズ推定、b：ノンコンパートメント解析

(3) 成人<sup>3)</sup>（アレグラドライシロップ5%とアレグラ錠30mgとの生物学的同等性）

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30mg1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。





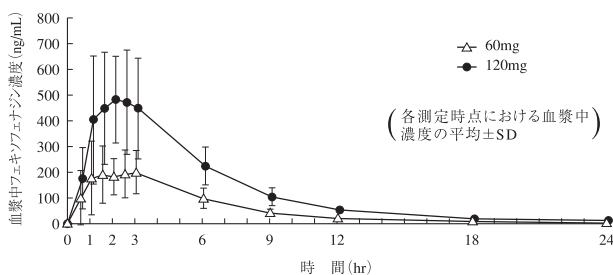
血漿中濃度パラメータ

投与製剤	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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 ± SD, t<sub>max</sub>は中央値)

#### (4)成人<sup>4)</sup> (フェキソフェナジン塩酸塩60mg)

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。血漿中濃度消失半減期は9.6時間であった。反復投与時には蓄積傾向はみられなかった。



フェキソフェナジン塩酸塩カプセル単回投与後のフェキソフェナジンの血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/h)
60	1445 ± 517	2.2 ± 0.8	248 ± 112	9.6 ± 5.7	44.4 ± 18.2
120	3412 ± 969	1.9 ± 0.7	564 ± 221	13.8 ± 8.9	35.0 ± 9.3

(平均 ± SD)

## 2. 吸収・代謝・排泄

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ときの投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は、11.1%であった<sup>4)</sup>。

外国人健康成人男子に<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mgを単回経口投与したとき、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<sup>5)</sup>。

## 3. 蛋白結合率<sup>6)</sup>

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。

## 4. 高齢者での体内動態 (外国人データ)<sup>7)</sup>

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<sub>0-∞</sub>は2906ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は418ng/mL、t<sub>1/2</sub>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) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

## 5. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>8)</sup>

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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

## 6. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>9)</sup>

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<sub>0-∞</sub>は2176ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は281ng/mL、t<sub>1/2</sub>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) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

## 7. 食事の影響 (外国人データ)<sup>10)</sup>

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) 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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>から外国人と同様の食事の影響が推察された。

## 8. 薬物相互作用

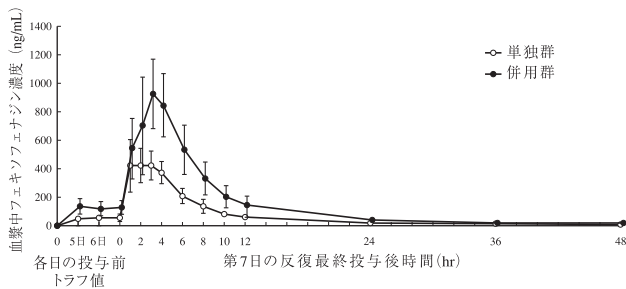
健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においてもQTcなどの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。C<sub>max</sub>が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討<sup>11)</sup>も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

### (1) エリスロマイシン<sup>12,13)</sup>

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<sub>max</sub>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。

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。



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円錠120mg1日2回とエリスロマイシン300mg1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の血漿中濃度

## (2)ケトコナゾール<sup>14)</sup>

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120mg1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<sup>15)</sup>

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<sup>15)</sup>

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<sub>0-30</sub>及びC<sub>max</sub>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) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。なお、【薬物動態】の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。

## 【臨床成績】

### 〈小児〉

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、本剤(6ヵ月～1歳は1回15mg1日2回、2～11歳は1回30mg1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<sup>16)</sup>。

国内主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SE)

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。

2. 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、フェキソフェナジン塩酸塩錠(7～11歳は1回30mg1日2回、12～15歳は1回60mg1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1g1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(参考)<sup>17,18)</sup>。

国内主要試験成績(参考)(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	64	6.09±0.20	-2.06±0.19	差の点推定値: -0.227 95%片側信頼区間上限: 0.172 (非劣性限界値=0.9)
	ケトチフェンフマル酸塩	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	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	差の点推定値: 0.050 95%片側信頼区間上限: 0.185 (非劣性限界値=0.37)
	ケトチフェンフマル酸塩	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%片側信頼区間上限を示した。

### 〈成人〉

1. 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<sup>19,20)</sup>。

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。

2. 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<sup>21)</sup>。

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	

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<sup>22,23)</sup>。

3. 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<sup>24,25)</sup>。



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。

### 〈精神運動能に対する影響<sup>26～28)</sup>〉

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。

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H<sub>1</sub>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。

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転能力に及ぼす影響を検討したとき、運転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）。

### 〈心血管系へ及ぼす影響<sup>11, 29, 30)</sup>〉

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<sup>+</sup>チャネルに対する影響は認められていない。

## 【薬効薬理】

フェキソフェナジン塩酸塩は、主な作用として選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

### 1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した(10<sup>-7</sup>～3×10<sup>-6</sup>M)。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びにL型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない。

### 2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー

(PCA) 反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した。

### 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<sup>32)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を10<sup>-6</sup>M以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養したときに培養上清中に遊離される炎症性サイトカインであるIL-8及びGM-CSFをそれぞれ10<sup>-6</sup>M以上及び10<sup>-9</sup>M以上で抑制し、細胞接着分子であるsICAM-1を10<sup>-9</sup>M以上で減少させた。

### 4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(10<sup>-6</sup>～10<sup>-5</sup>M)。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液(BALF)中のロイコトリエン量を減少させた。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェキソフェナジン塩酸塩

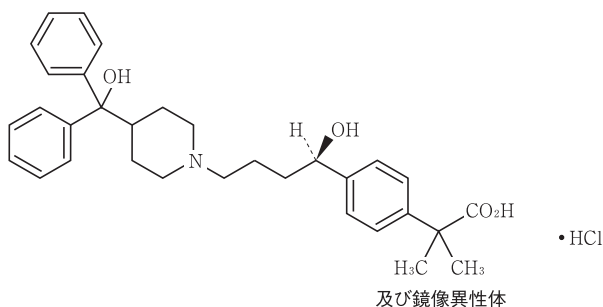
(Fexofenadine Hydrochloride)

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

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>・HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品のメタノール溶液(3→100)は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

分配係数：2.0 (pH7、水-オクタノール系)

## 【包装】

アレグラドライシロップ5%：0.3g×100包、0.6g×100包

## 【主要文献】

- 社内資料：小児における母集団薬物動態解析
- 社内資料：小児における薬物動態 [ALE-23]
- 社内資料：健康成人における生物学的同等性
- 社内資料：健康成人における薬物動態 [ALE-04]
- 社内資料：健康成人における代謝 [ALE-17]
- 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- 社内資料：高齢者における薬物動態 [ALE-05]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [ALE-06]

- 9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [ALE-07]
- 10) 社内資料：食事の影響 [ALE-09]
- 11) 社内資料：健康成人における高用量の心電図の試験 [ALE-03]
- 12) 浦江明憲 他：臨床薬理, **31**(5), 639, 2000 [ALE0011]
- 13) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用 [ALE-10]
- 14) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用 [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 [ALE-13]
- 16) 社内資料：小児における国内無対照試験
- 17) 馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床, **100**(2)補冊(119), 1, 2007 [ALE0887]
- 18) 中川秀己 他：西日本皮膚科, **68**(5), 553, 2006 [ALE0727]
- 19) Kawashima, M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., **124**, 343, 2001 [ALE0184]
- 20) 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 [ALE-02]
- 21) Kawashima, M., et al. : Br. J. Dermatol., **148**(6), 1212, 2003 [ALE0408]
- 22) 川島眞 他：臨床医薬, **18**(2), 297, 2002 [ALE0266]
- 23) 川島眞 他：臨床医薬, **18**(2), 319, 2002 [ALE0267]
- 24) Finn, A.F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **104**(5), 1071, 1999 [ALE0006]
- 25) Bernstein, D.I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol., **79**(5), 443, 1997 [ALE0002]
- 26) 浦江明憲 他：臨床薬理, **31**(5), 649, 2000 [ALE0005]
- 27) Tashiro, M., et al. : J. Clin. Pharmacol., **44**(8), 890, 2004 [ALE0693]
- 28) Weiler, J.M., et al. : Ann. Intern. Med., **132**, 354, 2000 [ALE0004]
- 29) Pratt, C.M., et al. : Am. J. Cardiol., **83**, 1451, 1999 [ALE0007]
- 30) Pratt, C., et al. : Clin. Exp. Allergy, **29**(Suppl.3), 212, 1999 [ALE0008]
- 31) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- 32) Abdelaziz, M.M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **101**, 410, 1998 [ALE0010]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

## 2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

### 2.1 「効能又は効果」（案）

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
---

#### [設定根拠]

アレグラではこれまでに成人及び7歳以上の小児における有効性及び安全性の臨床成績に基づき、以下の効能又は効果で承認されている。

#### 【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

本申請は、0.5～6歳の小児に対する適応拡大及びアレグラドライシロップ 5%（以下、本剤）の剤形追加に係る申請である。

今回ドライシロップ製剤の開発を行うに際して実施した BEQ10716 試験において、本剤の 30 mg（フェキソフェナジン塩酸塩として）投与は、市販のアレグラ錠 30 mg と生物学的に同等であることが示された。

本剤の開発を行うに際し、既承認の成人及び7歳以上の小児と本申請の対象となる 0.5～6歳の乳幼児では、対象疾患の経過が類似しており、治療結果の比較が可能であると推定できるため、ICH E11 に基づいた「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号別添）」に従って、7歳以上の小児から 6歳以下の乳幼児への有効性の外挿が可能であると考えた。

アレルギー性鼻炎の診断は、3主徴の問診による確認、鼻汁中好酸球、皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体の確認などにより行い、成人と小児で大きく異なることはない。アレルギー性鼻炎の治療には、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、受容体拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬、ステロイド薬のほか、 $\alpha$  交感神経刺激薬が一般に用いられる。小児アレルギー性鼻炎の薬物治療は成人に準ずる。

蕁麻疹の治療の基本は、年齢や病型にかかわらず、原因・悪化因子の除去・回避と、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を中心とした薬物療法である。経口投与では、効果と副作用の両面で中枢組織移行性が少なく、鎮静作用の低い第 2 世代の抗ヒスタミン薬が第一選択薬として推奨される。

そう痒を伴う皮膚疾患のうち、小児では湿疹・皮膚炎群に含まれるアトピー性皮膚炎が多い。アトピー性皮膚炎は一般に乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少し、一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。皮膚に存在する抗原提示細胞であるランゲルハ

## 1.8 添付文書（案） アレグラドライシロップ 5%

ンス細胞やマスト細胞は、アレルゲン特異的 IgE 抗体を結合することによって、ヒスタミンなどを放出する。ヒスタミンは皮膚の末梢神経上のヒスタミン H1 受容体に結合し、そう痒を引き起こす。そう痒のメカニズムは成人と小児では同様であると考えられる。アトピー性皮膚炎の炎症の抑制には原則としてステロイド外用薬が使用される。外用薬に加えて、止痒効果及び一部抗炎症効果を期待して、必要に応じ補助的に抗ヒスタミン薬あるいは抗アレルギー薬の内服が行われる。ステロイド外用薬は年齢に応じて適切なランク（臨床効果分類）を選択するが、抗ヒスタミン作用を有する薬剤は成人に準じて使用される。また、接触性皮膚炎などのその他の湿疹・皮膚炎群においても、自覚症状としてしばしばそう痒を伴うため、その苦痛の軽減とそう痒による搔破のための悪化を予防する目的で抗ヒスタミン作用を有する薬剤を使用する。

抗ヒスタミン作用を主とする薬剤については、薬理学的に「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」への有効性が認められると考えられる。本薬は成人及び7歳以上の小児の本適応症に対して既に承認されている。さらに、乳幼児の本適応症との病態的な差はないと考えられる。また、乳幼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に対する安全性は確認されている（後述）。以上のことから、7歳以上の小児及び成人で確認されている有効性を外挿して、本剤を 0.5～6 歳の本適応症患者に使用しても差し支えないものとする。

アレルギー疾患の臨床評価は主に患者日誌を用いた自覚症状に対する評価を用いているため、今回の適応拡大の対象となる乳幼児での有効性評価は困難である。そのため、患児自身ではなく保護者による日誌等を用い、アレルギー性鼻炎及び小児における代表的な皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎に対する有効性データを参考データとして評価することとした（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）。その結果、成人及び7歳以上の小児を対象とした臨床試験と同様に、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした試験では3鼻症状合計スコア、アトピー性皮膚炎を対象とした試験では主要かゆみスコアの改善がみられた。また、スコアの低下は年齢層により大きな差はみられなかった。7～11歳の小児通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩として 30 mg 投与したときの有効性は、O3101 試験及び O3102 試験においてアレグラ錠 30 mg を同適応症で同年齢の患者に投与したときと類似していた。

国内臨床試験（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）の基本語ごとの有害事象では、鼻咽頭炎、上気道の炎症、インフルエンザ、発熱、胃腸炎、気管支炎、嘔吐など幼小児によくみられる事象が発現していた。年齢別及び体重別の TEAE の発現において本薬に起因する特定のリスク因子や一定の傾向はみられなかった。国内臨床試験の 4 週及び 12 週の TEAE 発現傾向に大きな差はみられず、長期投与に伴って特定の有害事象が大幅に増加する傾向はなかった。以上より、フェキソフェナジン塩酸塩は 0.5～11 歳の小児において、安全な薬剤であることが示された。

1.8 添付文書（案）  
アレグラドライシロップ 5%

したがって、本剤の添付文書に規定する効能又は効果は既承認の適応症と同じとすることが適切であると考える。

## 2.2 「用法及び用量」（案）

### 〈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。

### [設定根拠]

アレグラではこれまでに成人及び7歳以上の小児において有効性及び安全性の臨床成績に基づき、以下の用法・用量で承認されている。

#### 【用法及び用量】

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 60 mg 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 60 mg を1日2回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

本申請は、0.5～6歳の小児に対する適応拡大及びアレグラドライシロップ 5%の剤形追加に係る申請である。

今回ドライシロップ製剤の開発を行うに際して実施した BEQ10716 試験において、本剤の 30 mg（フェキソフェナジン塩酸塩として）投与は、市販のアレグラ錠 30 mg と生物学的に同等であることが示された。

日本人及び外国人を対象とした試験の母集団薬物動態解析の結果から、0.5～1歳又は2～6歳の日本人小児に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩として 15 mg 又は 30 mg 投与したときのフェキソフェナジンの曝露量は、同年代の外国人小児に本薬 15 mg 又は 30 mg を投与したときと類似していると考えられた。また、日本人の母集団薬物動態解析の結果から、0.5～1歳又は2～6歳の日本人小児に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩として 15 mg 又は 30 mg 投与したときのフェキソフェナジンの曝露量は、日本人成人に本薬 60 mg を投与したときの曝露量と類似していることが示された。したがって、日本人小児における推奨用量は、0.5～1歳 15 mg、2～6歳 30 mg と考えられた。

## 1.8 添付文書（案） アレグラドライシロップ 5%

アレルギー疾患の臨床評価は主に患者日誌を用いた自覚症状に対する評価を用いているため、今回の適応拡大の対象となる乳幼児での有効性評価は困難である。そのため、患児自身ではなく保護者による日誌等を用い、アレルギー性鼻炎及び小児における代表的な皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎に対する有効性データを参考データとして評価することとした（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）。その結果、成人及び 7 歳以上の小児を対象とした臨床試験と同様に、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした試験では 3 鼻症状合計スコア、アトピー性皮膚炎を対象とした試験では主要かゆみスコアの改善がみられた。また、スコアの低下は年齢層により大きな差はみられなかった。7～11 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩として 30 mg 投与したときの有効性は、O3101 試験及び O3102 試験においてアレグラ錠 30 mg を同適応症で同年齢の患者に投与したときと類似していた。

0.5～11 歳の日本人に対する本剤 15 mg 及び 30 mg（フェキソフェナジン塩酸塩として）の安全性を総合的に評価するため、この年齢を対象とした SFY10717 試験及び SFY10718 試験の安全性データを併合集計した。本剤を投与された患者において頻度の高い TEAE は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、インフルエンザ、発熱、胃腸炎、気管支炎及び嘔吐であった。有害事象の傾向は、成人及び 12 歳以上の小児よりもこの年齢層に発現しやすい疾患やその症状を反映していると思われる。未知の有害事象はなく、乳幼児における本剤の安全性を支持する結果であった。4 週及び 12 週の TEAE 発現傾向に大きな差はみられず、長期投与に伴って特定の事象が大幅に増加する傾向はなかった。

また、SFY10717 試験及び SFY10718 試験において、0.5～11 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩として 15 mg 又は 30 mg 投与したときの安全性プロファイルは、O3101 試験及び O3102 試験においてアレグラ錠 30 mg を同適応症の患者に投与したときと類似しており、アレグラドライシロップ 5% は、優れた忍容性を示した。臨床検査データにおいても安全性の懸念はみられなかった。性別、年齢又は体重によるサブグループ解析でも本剤の特別なリスク因子はみられなかった。0.5～11 歳に本剤 15 mg 又は 30 mg（フェキソフェナジン塩酸塩として）の推奨用量間での体重による用量調整を必要とするものではなく、年齢による平易な用量設定が適切であると考ええる。

0.5～5 歳の小児を対象とした海外第 3 相試験（I3112 試験、T3001 試験及び T3002 試験）の安全性併合集計の結果は、日本人の安全性プロファイルと類似していた。6 歳以下の乳幼児を対象とした市販後データの解析は限られているが、6 歳以下の乳幼児に対するフェキソフェナジン塩酸塩投与で懸念される安全性の問題はみられなかった。

したがって、安全性の観点からも日本人小児における推奨用量は、0.5～1 歳 15 mg、2～11 歳 30 mg として差し支えないものと考えられた。

## 1.8 添付文書（案） アレグラドライシロップ 5%

以上より、0.5～11歳の小児への使用に関連する安全性上の新たなリスクはないことが示され、0.5～6歳の小児に対しても7歳以上と同様に有効であることが示唆された。しかしながら、0.5～6歳の小児での適宜増減時の十分なデータが集積されていないことを踏まえ、アレグラドライシロップ 5%の添付文書に規定する用法及び用量は以下のとおりとすることが適切であると考えられる。

### 【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。



1.8 添付文書（案）  
アレグラドライシロップ 5%

### 3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

#### 【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
----------------------

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

## 【 使用上の注意 】

### 1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

### 2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 [【薬物動態】の項参照]	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。 [【薬物動態】の項参照]	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

### 3. 副作用

#### (1) 副作用発生状況の概要

##### <小児>

ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例 212 例中、2 例（0.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、眠気 1 例（0.5%）、白血球減少 1 例（0.5%）であった。（承認時）

錠剤の国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）

錠剤の使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例（0.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.2%）、腹痛 2 例（0.1%）、胃腸炎 2 例（0.1%）等であった。4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中、10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時）

##### <成人>

錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）

錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時）

#### [設定根拠]

本剤の国内臨床試験成績、再審査結果及びアレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

(2) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）…ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明<sup>注1)</sup>）…AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、A1-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 無顆粒球症（頻度不明<sup>注1)</sup>）、白血球減少（0.2%<sup>注2)</sup>）、好中球減少（0.1%未満<sup>注2)</sup>）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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。

[設定根拠]

本剤の国内臨床試験成績、再審査結果及びアレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

1.8 添付文書（案）  
アレグラドライシロップ 5%

(3) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満 <sup>注4)</sup>	0.1%未満 <sup>注4)</sup>
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 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
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1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注4) 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。

[設定根拠]

アレグラ錠において認められた副作用に本剤の国内臨床試験成績及び再審査結果に基づき設定した。

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

[設定根拠]

本剤の国内臨床試験では低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する臨床試験結果は得られていないことから設定した。

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

## 8. 過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した 2 例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

[設定根拠]

アレグラ錠の添付文書に準じて設定した。

## 9. 適用上の注意

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

[設定根拠]

本剤の適正使用の観点から設定した。



サノフィ株式会社

## アレグラドライシロップ5%

### 1.9 一般的名称に係る文書

---

---

Date:

Total number of pages: 2



## 1 JAN

1998年11月4日の医薬品名称調査会において以下のように決定され、1998年12月9日付医薬審第1142号により通知された。

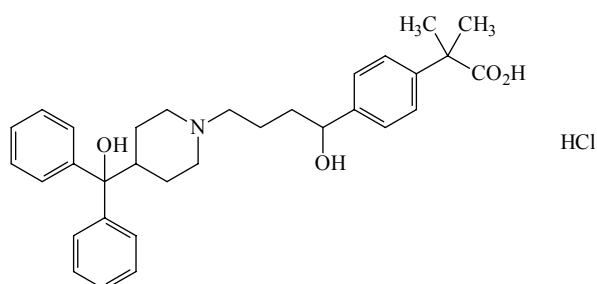
JAN : (日本名) フェキソフェナジン塩酸塩

(英名) fexofenadine hydrochloride

化学名 : (日本名) (±)-2- {4- [1-ヒドロキシ-4- [4- (ヒドロキシジフェニルメチル)ピペリジノ]ブチル]フェニル} -2-メチルプロパン酸 一塩酸塩

(英名) (±)-2- {4- [1-hydroxy-4- [4- (hydroxydiphenylmethyl) piperidino]- butyl] phenyl} -2- methylpropanoic acid monohydrochloride

構造式 :



なお、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について(その1)(平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号)」にて、日本名が「塩酸フェキソフェナジン」から「フェキソフェナジン塩酸塩」に変更された。

## 2 国際一般名 (INN)

fexofenadine

(r-INN List 36 WHO Drug Information, Vol.10, No.3, p147, 1996)



サノフィ株式会社

## アレグラドライシロップ 5%

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

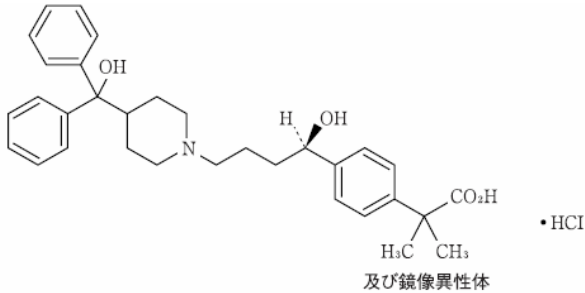
---

Date:

Total number of pages: 5

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「現行」

化学名・別名	(±)-2-{4-[1-ヒドロキシ-4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピペリジノ]ブチル]フェニル}-2-メチルプロパン酸 (別名: フェキソフェナジン)、その塩類及びそれらの製剤																				
構造式	 <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>																				
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒																				
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、症状により適宜増減する。</p>																				
劇薬等の指定	原体、製剤ともに毒薬、劇薬のいずれにも該当しない。																				
市販名及び有効成分・分量	<p>製剤：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)</p> <p>製剤：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)</p> <p>製剤：アレグラ OD 錠 60mg (1錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有)</p>																				
毒性	<p>単回投与</p> <table border="1" data-bbox="328 1529 914 1850"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>雌雄</td> <td>経口</td> <td>&gt; 5146</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>雌雄</td> <td>経口</td> <td>&gt; 5146</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>雌</td> <td>経口</td> <td>&gt; 450</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>雌雄</td> <td>静脈内</td> <td>&gt; 25, &lt; 50</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性	投与経路	概略の致死量	マウス	雌雄	経口	> 5146	ラット	雌雄	経口	> 5146	イヌ	雌	経口	> 450	ラット	雌雄	静脈内	> 25, < 50
動物種	性	投与経路	概略の致死量																		
マウス	雌雄	経口	> 5146																		
ラット	雌雄	経口	> 5146																		
イヌ	雌	経口	> 450																		
ラット	雌雄	静脈内	> 25, < 50																		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
アレグラドライシロップ5%

		反復投与					
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		イヌ	1ヵ月	経口	80, 268, 803	803	嘔吐、流涎
			1ヵ月	経口	90, 300, 900	900	嘔吐、流涎
		マウス	3ヵ月	混餌	雄:848, 4367, 8722 雌:1080, 5154, 10324	雄:8722 雌:10324	雄で軽度の体重増加抑制、雌で軽度の摂餌量減少
		イヌ	6ヵ月	経口	100, 300, 900	900	嘔吐、黄白色便
副作用			頻度不明 <sup>注3)</sup>		0.1～5%未満	0.1%未満	
		精神神経系			頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、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 <sup>注1)</sup>	血管浮腫		発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅	
		肝臓 <sup>注2)</sup>			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		
		腎臓・泌尿器	排尿困難			頻尿	
		循環器			動悸		
		その他			胸痛	呼吸困難、味覚異常、浮腫	
<p>注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。  注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。  注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。</p>							
会社	サノフィ株式会社 輸入・製剤						

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
アレグラドライシロップ 5%

「変更」

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量*	<p>〔成人〕</p> <p>通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（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。</p> <p>〔小児〕</p> <p>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。</p> <p>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 ヶ月以上 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。</p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：日局フェキソフェナジン塩酸塩</p> <p>製剤：アレグラドライシロップ 5%（1 包中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 15mg あるいは 30mg を含む 2 種類の分包品）</p>
毒性	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
アレグラドライシロップ5%

副作用		頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1～5%未満 <sup>注4)</sup>	0.1%未満 <sup>注4)</sup>
	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 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
	肝臓 <sup>注2)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
	腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
	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
<p>注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。          注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。          注3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。          注4) 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。</p>				
会社				

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%



サノフィ株式会社

アレグラドライシロップ5%

1.12 添付資料一覧

---

## 第3部の添付資料

3.2. データ又は報告書  
3.2.S 原薬 : 該当なし

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.1-1	3.2.P.1 - DESCRIPTION AND COMPOSITION		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

3.2.P.2.1.1 原薬

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.2-1	3.2.P.2 - PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.1.2 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.2 製剤

3.2.P.2.2.1 製剤設計

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.2.2 過量仕込み

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						



1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P.2-1として取りまとめて記載						

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.3.1-1	3.2.P.3.1 - MANUFACTURES		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.3.2-1	3.2.P.3.2 - BATCH FORMULA		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 - DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 - CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.3.5-1	3.2.P.3.5 - PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION			Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.1-1	3.2.P.4.1 - SPECIFICATIONS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2 - ANALYTICAL PROCEDURES		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.3-1	3.2.P.4.3 - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.4-1	3.2.P.4.4 - JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.5-1	3.2.P.4.5 - EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.4.6-1	3.2.P.4.6 - NOVEL EXCIPIENTS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 - SPECIFICATIONS		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE - APPEARANCE OF FEXOFENADINE HCL		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE - IR IDENTIFICATION OF FEXOFENADINE HCL		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE - DISSOLUTION		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 - ANALYTICAL PROCEDURE - HPLC ASSAY		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーションー確認試験（IR）		~	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE - DISSOLUTION		~	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE -		~	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE - ASSAY		~	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4 - BATCH ANALYSES		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.5-1	3.2.P.5.5 - CHARACTERIZATION OF IMPURITIES		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性		~	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.6-1	3.2.P.6 標準品又は標準物質		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.7-1	3.2.P.7- CONTAINER CLOSURE SYSTEM		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 - STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY DATA		~継続中	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - ANALYTICAL PROCEDURE - HPLC ASSAY		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - ANALYTICAL PROCEDURE - DISSOLUTION		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - ANALYTICAL PROCEDURE -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - ANALYTICAL PROCEDURE -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE -		~	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 - STABILITY - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE -		~	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A.1-1	3.2.A.1 - FACILITIES AND EQUIPMENT		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A.2-1	3.2.A.2 - ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A.3-1	3.2.A.3 - EXCIPIENTS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料 : 該当なし

3.3 参考文献 : 該当なし

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験 : 該当なし

### 4.2.2 薬物動態試験

#### 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.1	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of fexofenadine in human EDTA K3 plasma (試験番号 : 00560CBG)				社内資料	参考資料

4.2.2.2 吸収 : 該当なし

4.2.2.3 分布 : 該当なし

4.2.2.4 代謝 : 該当なし

4.2.2.5 排泄 : 該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） : 該当なし

#### 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.7	Pharmacokinetics of terfenadine during development in rats (試験番号 : PK-01)			日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 開発研究所（滋賀県野洲郡野洲町）	社内資料	参考資料

### 4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験 : 該当なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験 : 該当なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験 : 該当なし

4.2.3.4 がん原性試験 : 該当なし

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 : 該当なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 : 該当なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 : 該当なし

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.4-1	Comparative Acute Oral Toxicity of RMI 9981 in Infant, Week-old and Five-week-old Rats. (試験番号:T-025)		(報告日)	Merrell-National Laboratories - Richardson-Merrell Inc. (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-2	Terfenadine: Two-week Oral Toxicity Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats. (試験番号:T-021)			The Dow Chemical Company, Health and Environmental Sciences (Indianapolis, Indiana, USA)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-3	テルフェナジンを17日間経口投与した幼若ラットにおける発育及び生殖能に関する試験。(試験番号:001)			日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 開発研究所 (滋賀県野洲郡野洲町)	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験 : 該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験 : 該当なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	
4.3-2	
4.3-3	
4.3-4	"Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products" in the FDA CDER website. (as of 2012/1/24)
4.3-5	Wolford ST, Schroer RA, Gallo PP, Gohs FX, Brodeck M, Falk HB, Ruhren R. Age-related changes in serum chemistry and hematology values in normal Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol. 1987;8(1):80-8.

## 第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 : 該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.1.2-1	An open-label, randomized, single-dose, two-treatment crossover bioequivalence study comparing 30 mg fexofenadine hydrochloride dry syrup formulation versus the marketed Allegra 30 mg tablet in healthy Japanese male subjects (試験番号BEQ10716)	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	日本 1施設	社内資料	評価資料
5.3.1.2-2	市販製剤と申請製剤における溶出挙動の類似性の確認 (標準製剤の選択)	[REDACTED]	[REDACTED]～[REDACTED]	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料
5.3.1.2-3	IN-VITRO DISSOLUTION TEST	[REDACTED]	[REDACTED]～[REDACTED]	Aptalis Pharma S.r.l. Pessano con Bornago - Milan Italy	社内資料	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 : 該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 : 該当なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 : 該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.1-1	A multicenter study of the pharmacokinetics of oral fexofenadine hydrochloride administered as a granulation powder in applesauce to children from 2 through 5 years of age (試験番号I1114, 報告書K2000CLN0016)	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	米国 3施設	社内資料	参考資料



1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

5.3.3.1-2	A multicenter study of the pharmacokinetics of oral fexofenadine hydrochloride administered as a granulation powder in applesauce to children from 2 through 5 years of age (試験番号I1114, 報告書K2000CLN0032)		年 月日～ 年 月日	米国 3施設	社内資料	参考資料
5.3.3.1-3	A multicenter study of the pharmacokinetics of oral fexofenadine hydrochloride administered as a granulation powder in applesauce to children from 2 through 5 years of age (試験番号I1114, 補遺CPH-B-2003-0287)		年 月日～ 年 月日	米国 3施設	社内資料	参考資料
5.3.3.1-4	A multicenter study of single escalating dose safety and pharmacokinetics of oral fexofenadine hydrochloride in children from 6 months to 2 years of age (試験番号T1123, 報告書K2001CLN0020)		年 月日～ 年 月日	米国 16施設	社内資料	参考資料
5.3.3.1-5	A multicenter study of single escalating dose safety and pharmacokinetics of oral fexofenadine hydrochloride in children from 6 months to 2 years of age (試験番号T1123, 補遺CPH-B-2003-0290)		年 月日～ 年 月日	米国 16施設	社内資料	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.2-1	A multicenter study to assess the safety and pharmacokinetics of open-label 30 mg single dose fexofenadine hydrochloride oral suspension (6 mg/mL) in pediatric subjects 2 to 5 years of age (試験番号I1005, 報告書CPK-B-2004-0829)		年 月日～ 年 月日	米国 6施設	社内資料	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 : 該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 : 該当なし

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.5-1	Fexofenadine population pharmacokinetic parameters in adult healthy volunteers and pediatric patients 6 months to 12 years of age (報告書B2002PPK0279)	■■■■■	■■年 ■■月■■日 (報告書の日付)	Aventis Pharmaceuticals Inc, Bridgewater, NJ	社内資料	参考資料
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Analysis of Fexofenadine in Japanese Pediatric aged from 6 Months to 11 Years Combined Analysis of SFY10717 & SFY10718 Studies (報告書POH0273)	■■■■■	■■年 ■■月■■日 (報告書の日付)	sanofi-aventis Inc, Montpellier	社内資料	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 : 該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.1-1	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 30 mg twice a day during treatment of children 2 through 5 years of age with allergic rhinitis (試験番号I3112, 報告書K2000CLN0025)	■■■■■	2000年2月29日～ 2001年6月14日	米国 30施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-2	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 30 mg twice a day during treatment of children 2 through 5 years of age with allergic rhinitis (試験番号I3112, 補遺CLN-B-2003-0395)	■■■■■	2000年2月29日～ 2001年6月14日	米国 30施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

5.3.5.1-3	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 30 mg in children with allergic rhinitis (試験番号T3002, 報告書K2002CLN0008)		年 月日～ 年 月日	米国 44施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-4	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 30 mg in children with allergic rhinitis (試験番号T3002, 補遺CLN-B-2003-0400)		年 月日～ 年 月日	米国 44施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-5	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 15 mg in children with allergic rhinitis (試験番号T3001, 報告書K2002CLN0009)		年 月日～ 年 月日	米国 43施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-6	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to assess the safety and tolerability of fexofenadine HCl 15 mg in children with allergic rhinitis (試験番号T3001, 補遺CLN-B-2003-0399)		年 月日～ 年 月日	米国 43施設	社内資料	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.2-1	小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたアレグラ（ドライシロップ）1回15 mg 又は30 mg を1日2回投与した時の4週間の安全性及び有効性並びに薬物動態の検討（非盲検、無対照試験） (試験番号SFY10717)		2010年10月日～ 2011年8月日	日本 15施設	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

5.3.5.2-2	小児アトピー性皮膚炎患者を対象としたアレグラ（ドライシロップ）1回15 mg 又は30 mg を1日2回投与した時の4週間の安全性及び有効性並びに薬物動態の検討（非盲検、無対照試験） （試験番号SFY10718）	■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■	2010年11月■■日～2011年8月■■日	日本 13施設	社内資料	評価資料
-----------	---	------------------------------	------------------------	------------	------	------

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 : 該当なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 : 該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.30	■■■■	■■年■■月■■日～■■年■■月■■日	-	社内資料	参考資料
5.3.6-2	POSTMARKETING SAFETY INFORMATION	■■■■	-	-	社内資料	参考資料
5.3.6-3	第15回安全性定期報告書	-	-	-	-	参考資料
5.3.6-4	小児使用成績調査に関する資料	-	2007年1月1日～2009年6月30日	日本 845施設	-	参考資料
5.3.6-5	特定使用成績調査（小児長期使用に関する調査）に関する資料	-	2007年1月1日～2009年6月30日	日本 96施設	-	参考資料
5.3.6-6	小児及び成人のアレルギー性鼻炎、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）に伴うそう痒患者に対する使用実態下におけるフェキソフェナジン塩酸塩の母集団薬物動態及び安全性の検討 （試験番号POP6485）	■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■	■■年■■月■■日～■■年■■月■■日	日本 16施設	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
該当なし	臨床検査値変動図

1.12 添付資料一覧  
アレグラドライシロップ5%

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009年版（改定第6版）. 東京: ライフ・サイエンス;2008.
5.4-2	秀道広, 古江 増隆, 池澤 善郎, 塩原 哲夫, 古川 福実, 松永 佳世子, 他. 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. 日皮会誌. 2005;115(5):703-15.
5.4-3	秀道広, 森田 栄伸, 古川 福実, 塩原 哲夫, 相馬 良直, 亀好 良一, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011;121(7):1339-52
5.4-4	社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009. 東京: 協和企画;2009.
5.4-5	日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌.2009;119(9):1757-93.
5.4-6	下条 直樹, 河野 陽一. 幼小児期における第2世代抗ヒスタミン薬服用の実態—母親を対象としたインターネット調査—. Prog Med. 2009;29(1):207-17.
5.4-7	Yanai K, Zhang D, Tashiro M, Yoshikawa T, Naganuma F, Harada R, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. Expert Opin Drug Saf. 2011;10(4):613-22.
5.4-8	Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. Clin Exp Allergy. 1999;29(suppl 3):133-42.
5.4-9	厚生労働省. 表1 一般調査および病院調査による体重の3、10、25、50、75、90および97パーセンタイル値 年・月・日齢別、性別. In: 平成12年 乳幼児身体発育調査報告書. 2001.
5.4-10	Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 11. 2002;246:1-190.
5.4-11	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.
5.4-12	田代 学, 谷内 一彦. 抗ヒスタミン薬の画像研究から明らかにされるH1受容体の中樞薬理作用. アレルギー科. 2002;13(5):434-42.
5.4-13	Ridout F, Hindmarch I. The effects of acute doses of fexofenadine, promethazine, and placebo on cognitive and psychomotor function in healthy Japanese volunteers. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(4):404-10.

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号	項目名
2.3.S	原薬
2.3.R	各極の要求資料
2.6.2	薬理試験の概要文
2.6.3	薬理試験の概要表
2.6.5	薬物動態試験の概要表

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.S	原薬
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1	薬理試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

### 第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書