

衛研発第2711号
平成12年7月24日

厚生省医薬安全局長 殿

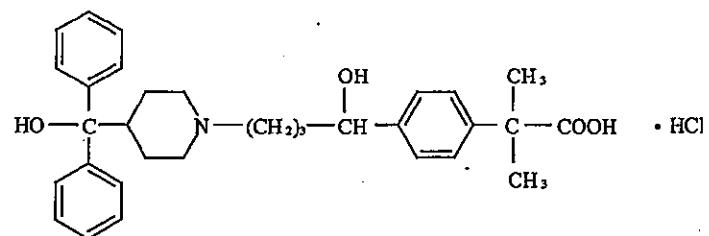
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] アレグラ錠 60mg
[一般名] 塩酸フェキソフェナジン
[申請者名] アベンティス ファーマ株式会社
(申請時 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社)
[申請年月日] 平成 11 年 7 月 29 日
[剤型・含量] 1錠中に塩酸フェキソフェナジンを 60mg 含有する製剤
[申請区分] 医療用医薬品(1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部



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-メチルプロピオノン酸 一塩酸塩

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

審査結果

平成 12 年 7 月 24 日

[販売名] アレグラ錠 60mg
[一般名] 塩酸フェキソフェナジン
[申請者名] アベンティス ファーマ株式会社
(申請時 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社)
[申請年月日] 平成 11 年 7 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、申請適応であるアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する本剤の有効性・安全性が確認されたと判断された。両効能ともに、国内の用量検索試験の結果、及び用量検索試験結果を踏まえて外挿可能と判断された海外の臨床試験結果から、有効性及び安全性が示された。本剤の安全性、特に循環器系に対する安全性に関しては、非臨床試験及び臨床試験成績からは特に問題となる所見、副作用等は見出されておらず、またその他の副作用等にも重大なものは見られなかった。しかし、長期使用された場合及び高齢者に使用された場合の症例の集積が十分ではないことから、適切な市販後調査が必要であると考える。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹

[用法・用量]

通常、成人には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 12 年 6 月 29 日

1. 品目の概要

[販売名] アレグラ錠 60 mg
[一般名] 塩酸フェキソフェナジン
[申請者名] アベンティス ファーマ株式会社
(申請時 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社)
[申請年月日] 平成 11 年 7 月 29 日
[剤型・含量] 1錠中塩酸フェキソフェナジンとして 60 mg を含有する製剤
[申請時効能・効果] アレルギー性鼻炎、蕁麻疹
[申請時用法・用量] 通常、成人には塩酸フェキソフェナジンとして 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。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸フェキソフェナジンは、米国のマリオン メレル ダウ社（現アベンティス ファーマ社）が開発したテルフェナジンの主活性代謝物である。本薬は、2000年6月現在、米国、欧州各国を含む85ヶ国で承認されている。米国及び欧州各國で承認されている効能は「季節性アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹」である。本邦では、ヘキスト・マリオン・ルセル社（現アベンティス ファーマ社）により開発がなされ、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」を効能・効果として輸入承認申請がなされた。

本薬の親化合物であるテルフェナジンは、眠気等の中中枢抑制性副作用の発現率が低い抗ヒスタミン作用を主作用とする薬剤として、1980年代に欧米で承認され、世界100ヶ国以上で販売された。しかし、テルフェナジンについては、肝障害患者や同剤の代謝酵素を阻害する薬剤が併用された場合等において、未変化体によるものと考えられるQT延長を伴う心血管系の重篤な副作用があらわれることが、全世界からの有害事象報告から明らかになった。本剤は、かかる副作用の発現を回避しうる薬剤として開発されたものである。本薬は中枢神経系抑制作用及びQT延長作用が極めて弱く、類薬に比べてより安全な薬剤であると主張されている。本邦では、テルフェナジンは1990年1月23日に「気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）」を適応として承認されているが、こうした副作用の発生に注意を喚起するため使用上の注意等が改訂されている。

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である塩酸フェキソフェナジンは、その構造を元素分析、NMR、MS 等で決定している。結晶多形については、原薬は

は認め

られないとしている。またキラルカラムでの分析より本成分はラセミ体であるとしている。また、種の類縁物質については HPLC によって良好な分離が見られている。また、強制分解生成物等は最大でも %未満であるとしている。

審査センターでは、

を照会したところ、

の説明があった。また融点についてオンセット温度であることを明記し
かつ規格幅を狭めること、純度試験の の規格値を 以下とすること等、規格及び
試験方法の記載法等について照会したところ、訂正するとの回答があった。さらに定量法の
に改めるよう照会したところ、改める旨の説明があった。以上の
回答を了承した。

製剤についても、定量法等の
ころ、訂正するとのことであり了承した。

について照会したと

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬について長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、いずれも大きな問題はなく室温において 3 年間安定であるとしている。また、製剤についても上記の試験をそれぞれ行っており、安定であるとしている。審査センターではこれらの説明を了承した。なお、製剤の長期保存試験については継続中で 2 年までのデータが提出されており、暫定的に有効期間を 2 年としていたが、新たに 3 年のデータが提出され、問題がなかったことから有効期間を設定しない旨の説明があり了解した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本薬について実施された毒性試験は、単回投与毒性、反復投与毒性、変異原性、抗原性試験である。

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。概略の致死量はマウス経口投与で 5146mg/kg 以上 (C_{max} 5191.1ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ 30220ng·hr/mL; 血漿中フェキソフェナジン濃度、以下同様)、ラット経口投与で 5146mg/kg 以上 (C_{max} 1353ng/mL (雄)、1341ng/mL (雌)、 AUC_{0-24} 7179ng·hr/mL (雄)、6931ng·hr/mL (雌))、イヌ経口投与で 450mg/kg 以上 (C_{max} 58381ng/mL、 AUC_{0-96} 358457ng·hr/mL)、ラット静脈内投与で 25mg/kg 以上 50mg/kg 以下と推察された。また、マウス、ラット及びイヌ経口投与における AUC は、ヒト 1 日暴露換算量のそれぞれ 8.0 倍、1.9 倍 (雄) / 1.8 倍 (雌)、94.3 倍と推察された。

反復投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口あるいは混餌投与により実施された。マウス 1 カ月間混餌投与では混餌濃度 5.0%群における累積体重増加量が 0.5%群と比べ、雄で 64%、雌で 90%と低かった。ラット 1 カ月間混餌投与では混餌濃度 0.5%及び 5.0%群共に一般状態、体重、摂餌量に変化は認められなかった。イヌ 1 カ月間経口投与では、803mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬の影響と思われる毒性所見が認められなかつたため、無毒性量は 803mg/kg/日と、同用量での 1 日暴露換算量は、ヒトの 187.6 倍（雄）、293.8 倍（雌）と推察された。さらにイヌ 1 カ月間経口投与（不純物）毒性試験について、
不純物を含有する本薬を使用し無毒性量は 900mg/kg/日と推察された。テルフェナジン及び本薬の毒性プロフィールを比較するためのマウスを用いた 3 カ月間混餌投与毒性比較試験では、一般状態等の毒性所見に違いはみられず、テルフェナジン混餌投与における血漿中フェキソフェナジン濃度は本薬混餌投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度に比して高かつた。イヌ 6 カ月間投与では、各投与群に嘔吐、黄白色便（未吸収被験物質を含む）が認められたが、その他の所見に異常が認められなかつたため、無毒性量は 900mg/kg/日と、同用量での 1 日暴露換算量は、ヒトの 121.6 倍（雄）、129.5 倍（雌）と推察された。なお、ラット 3 カ月間経口及び 6 カ月間混餌投与毒性試験については、テルフェナジンの試験結果が提出された。

生殖発生毒性試験は、テルフェナジンの試験結果が提出された。ラット及びウサギ器官形成期投与後追い TK 試験において、母動物及び胎児共に本薬投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度はテルフェナジン投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度に比して高く、ラット及びウサギ母動物 10 日目あるいは 11 日目の 1 日フェキソフェナジン暴露換算量はそれぞれヒトの 3.1 倍、26.7 倍と推察された。また、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験（1）、周産期及び授乳期投与試験において認められた母動物、胎児及び出生児に対する影響はテルフェナジンによるものか本薬によるものか明確に区別することができないため、妊娠、産婦、授乳婦等への投与については、テルフェナジンと同様の使用上の注意を要すると判断された。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、テルフェナジンの試験結果が提出された。本試験における本薬投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度を類推するため、マウス及びラットを用いた 1 カ月間混餌投与後追い TK 試験が実施され、本薬投与後の 1 日フェキソフェナジン暴露換算量はヒトに対し、マウスで 3.0 倍（雄）、1.5 倍（雌）、ラットで 3.1 倍（雄）、2.4 倍（雌）と推察された。

依存性試験は、反復投与毒性試験で中枢作用を疑う所見が認められなかつた等の理由により実施されなかつた。

抗原性試験は、マウス及びモルモットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

不純物の安全性について、問題となる事項はないと考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

1) 病態モデル動物に対する作用

モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎モデルにおいて、塩酸フェキソフェナジン 20mg/kg の経口投与により抗原誘発鼻腔抵抗の上昇が抑制された。

テルフェナジンと同様に、本薬(0.03~1mg/kg, i.v.)は、ラット 48 時間同種受動感作皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を用量依存的に抑制した。

能動感作ラットの抗原誘発全身性アナフィラキシーショックに対して、本薬はテルフェナジンと同様に 3mg/kg の静脈内投与で、死亡率には影響を及ぼさずに生存時間を延長した。

本薬 2~8.2mg/kg の経口投与では能動感作モルモットの抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制し、テルフェナジン(8.4mg/kg)も同様に抑制作用を示した。

以上から、本薬はテルフェナジン同様に I 型アレルギー病態モデル動物の症状を抑制することが示された。

2) 作用機序に関する薬理試験

ヒスタミン H₁ 受容体に対する親和性について、ラット大脳皮質膜標本における本薬及びテルフェナジンの K_i 値は、それぞれ 176nM 及び 313nM であった。

モルモット摘出回腸標本において、本薬(0.1, 0.3μM)はヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動させ、その作用は洗浄後 120 分間持続した。本薬は ACh、Ba²⁺及び Ca²⁺による収縮に対して影響を及ぼさなかった。一方、テルフェナジンはヒスタミンによる濃度反応曲線の最大反応を抑制し、0.3μM 以上で ACh 及び Ba²⁺による収縮の最大反応を抑制し、Ca²⁺による濃度反応曲線を右方に平行移動させた。

モルモット摘出気管標本において、本薬は 10⁻⁷~3×10⁻⁶M でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動させ、pA₂ 値は 7.52 であった。一方、テルフェナジンはヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動させ、3×10⁻⁶M では最大反応も抑制した。

麻酔イヌ後肢灌流標本において、本薬 0.03mg/kg の静脈内投与では、ヒスタミン誘発灌流圧の低下を抑制した。さらに、本薬 0.3 及び 3mg/kg では投与 2 時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制したが、フェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった。テルフェナジンも同様に 0.3 及び 1mg/kg でヒスタミン誘発灌流圧の低下を抑制した。

本薬(0.1~6mg/kg)の経口投与によりモルモットのヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose-Ratio₂ 値(ヒスタミンの用量反応曲線を 2 倍右方へ平行移動させるのに必要な薬剤の用量)は 0.34~0.76mg/kg であった。一方、テルフェナジンの Dose-Ratio₂ 値は 0.38mg/kg であった。

本薬(0.4~3.2mg/kg)の経口投与では、モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制し、1.6mg/kg 投与時の抑制作用の経時的推移はテルフェナジン(1.6mg/kg)とほぼ同程

度で、投与 2 時間後に最大抑制を示し、抑制作用は徐々に減弱した。

以上から、本薬は選択的な抗ヒスタミン作用を有することが示唆された。

本薬は、抗ヒト IgE 抗体刺激による、健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離を抑制した。さらに、A-23187 刺激による健康人末梢血好酸球からの ECP 产生、LTC₄ 遊離を抑制したが、FMLP 刺激による健康人末梢血好酸球及び好中球の遊走に対する抑制作用は弱く、抗ヒト IgE 抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からの IL-4 产生には影響を及ぼさなかった。

能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息モデルにおいて、本薬(8.2mg/kg, p.o.)は気道抵抗上昇を抑制すると同時に、気管支肺胞洗浄液(BALF)中に遊離する LT 量を減少させたが、ヒスタミン量には影響を及ぼさなかった。

本薬(10^{-9} ~ 10^{-3} M)は、活性化好酸球とともに培養した季節性アレルギー性鼻炎患者から単離した鼻粘膜上皮細胞における IL-8 及び GM-CSF の产生、sICAM-1 の発現を抑制した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及び血管内皮細胞への接着も抑制した。

アドレナリン α_1 、 α_2 、 β 受容体、ムスカリン m₁、m₂、m₃、m₄、m₅受容体、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体、タキキニン NK₁、NK₂受容体及び L 型 Ca²⁺チャネルに対する本薬の親和性は低かった。

これらの結果から、本薬は選択的な H₁受容体拮抗作用を有する他、ケミカルメディエーター遊離抑制作用、鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン产生抑制作用及び好酸球遊走抑制作用を有するとされた。

3) 光学異性体の薬理試験

ラット大脳皮質の H₁受容体における(±)-、(+)-及び(-)-体の K_i値は、それぞれ 176、170 及び 152nM であり、また、モルモット摘出回腸標本におけるヒスタミン収縮に対する(+)-及び(-)-体の抑制効果はほぼ等しかった。(+)-及び(-)-体(0.4~3.2mg/kg, p.o.)は用量依存的にヒスタミン誘発皮膚膨疹を抑制し、その効力は(±)-体と同等であった。

α_1 、 α_2 、 β 受容体、m₁、m₂、m₃、m₄、m₅受容体、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受容体及び L 型 Ca²⁺チャネルに対する(+)-及び(-)-体の親和性は、(±)-体と同様に低かった。

以上から、いずれの光学異性体も抗ヒスタミン作用を有し、その薬効に大きな差は認められなかつた。

(2) 一般薬理試験

投与経路に関しては、ラットにおいて臨床投与経路である経口投与で吸收率が 30%であり、経口投与と静脈内投与時における放射能の AUC 比が 3.5~3.8%にすぎないこと、本薬は生体内でほとんど代謝されないことから、静脈内及び腹腔内投与経路により検討されている。

本薬 300mg/kg をラットへ腹腔内投与すると耳介の白色化、苦悶反応及び体温下降が発現し、投与 3 時間で 4 例中 1 例が死亡、さらに 2 日目及び 3 日目にそれぞれ 1 例が死亡した。本薬 30mg/kg をマウスに腹腔内投与すると、自発運動量の減少が観察された。モルモットの皮内に

0.8%及び1.6%溶液を投与すると皮膚収縮反射を抑制し、24時間後には皮膚の硬化をもたらした。未経産及び妊娠ラットに本薬3mg/kgを静脈内投与すると、子宮の自動運動が軽度に増大した。本薬10mg/kgをラットに腹腔内投与すると胃液分泌抑制がみられ、30mg/kgを投与するとNa⁺及びCl⁻排泄の増加が認められた。投与経路に違いはあるが、いずれの変化も臨床投用量の5~15倍あるいはそれ以上の用量を腹腔内に投与した時に発現したものであり、臨床上問題となる変化ではないと説明された。

ヒト心筋遅延整流K⁺チャネル(fHk Kv1.5)を発現させたヒト胎児腎培養細胞(HEK-293)を用いてパッチクランプ法により電気生理学的検討を行ったところ、本薬は遅延整流K⁺電流に影響を及ぼさなかった。また、ヒト遅延整流K⁺チャネル(HERG)及び一過性外向きK⁺チャネル(Kv4.3)を発現させたマウス培養L細胞を用いてパッチクランプ法により検討したところ、本薬のHERG(I_{Kr})電流抑制及びKv4.3(I_{to})電流抑制作用は弱かった(IC₅₀値:30μM, 112μM)。成熟モルモット及びラット新生児から摘出された心室筋細胞を用い、パッチクランプ法により膜電流に与える影響を検討したところ、本薬は10μMで遅延整流K⁺電流をわずかに抑制したが、Na⁺電流及びCa²⁺電流には影響を及ぼさなかった。

無麻酔無拘束イヌにおいて、本薬30mg/kgを1日2回、5日間投与してもQTc間隔の延長はみられなかった。この時の血漿中フェキソフェナジン濃度(4,382.2ng/mL)は、QTc間隔延長を示したテルフェナジン3mg/kg投与時の血漿中MDL 16,455濃度(420.0ng/mL)の約10倍であり、さらに、日本人健康成人における反復投与時(60mgを1日2回投与)のCmax(315ng/mL)より約14倍高い濃度であった。

本薬を用いたイヌの6ヶ月間反復投与毒性試験において、投与1、31、90及び178日目の心電図に異常は認められなかった。投与後183日目の血漿中フェキソフェナジン濃度(Cmax)は雄で48,800ng/mL、雌で50,200ng/mLを示し、臨床用量でのCmaxのそれぞれ155倍及び159倍であった。1ヶ月投与試験においても心電図に異常は認められなかった。以上の結果から、QT及びQTc間隔の延長にフェキソフェナジンは関与していないことが示唆された。

麻酔ウサギに本薬3及び10mg/kgを静脈内に1時間持続注入して心臓への影響を検討した結果、QTあるいはQTc間隔、心拍数、血圧に影響を与えたなかった。この時の血漿中フェキソフェナジン濃度は投与開始1時間後に9,777ng/mLを示した。静脈内にテルフェナジン1mg/kgを持続注入するとQT及びQTc間隔が延長し、収縮期血圧が低下した。この時の血漿中フェキソフェナジン濃度は83.5ng/mLであり、本薬投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度は117倍高濃度であり、臨床用量で得られたCmax(315ng/mL)より31倍高い値を示した。さらに、麻酔下にて本薬(0.1、0.2、0.7、2.0及び7.0mg/kg)を累積的に静脈内投与し、心拍数を325 bpmに固定したとき、本薬はQT間隔に影響を与えたなかった。

モルモットを用いた実験モデルにおいて、フェキソフェナジン(100mg/kg, i.v.)はほとんど心電図に影響を及ぼさないことが報告されている。また、モルモット実験モデルにおいて、テルフェナジンは12.5mg/kgの静脈内投与後15分でQTc間隔を48msec有意に延長させたが、本薬50mg/kgの静脈内投与ではQT間隔延長作用はみられないことが報告されている。

以上のことから、心血管系への薬理作用について、本薬は安全性が高い薬剤であると考察され

た。

審査センターでは、以下の点について申請者に回答を求めた。

In vivo 実験系における本薬及びテルフェナジンの投与経路、投与量及び投与時間の設定根拠について説明を求めたところ、ラットに本薬を経口投与したときのバイオアベイラビリティーが低いことから、静脈内投与により実験を行った旨の説明がなされた。イヌを用いた試験についても静脈内投与により行われているが、十分な抗ヒスタミン作用を示す投与用量を用いていること、経時的な変化を検討するために投与時間を 15 分から 120 分までとしたことが説明された。アレルギー性鼻炎及び即時型喘息反応では、投与用量、投与時間、薬剤効果を要因とした応答曲面モデルを用いた予備試験がなされたが、アレルギー性鼻炎においては鞍型を示したことから、即時型喘息モデルの結果をもとに実験を行った旨の説明がなされ、審査センターは回答を了承した。

本薬の薬理作用について、選択性な H_1 受容体拮抗作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用等をあげているが、効力薬理試験で得られた作用強度及び臨床用量によって得られる血漿中遊離型濃度を考慮して、臨床用量で認められる作用について考察するよう求めた。

ヒスタミン膨脹より高用量(8.2mg/kg)の経口投与で、BALF 中の LT 量を抑制したこと、ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離に対する IC₅₀、モルモットに経口投与した時の Cmax は臨床血漿中濃度よりも高い濃度であったが、臨床用量でヒト好塩基球からのヒスタミン遊離を約 25% 抑制していること（なお、臨床用量の Cmax (0.5μM) の約 2 倍の濃度 (1μM) で有意な抑制作用を示している）、組織によっては血漿中濃度よりも高い組織内濃度を示すことから、本薬の主たる作用はヒスタミン H_1 受容体拮抗作用であるが、臨床効果の一部にはケミカルメディエーター遊離抑制作用も関与している可能性があると説明されている。審査センターは、かかる説明を添付文書に適切に反映するよう指摘した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、¹⁴C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 98.5% であった。投与量は遊離塩基換算量で表示された。

(1) 動物における成績

¹⁴C 標識体を静脈内投与 (1mg/kg) 又は経口投与 (2.5, 5.5, 10mg/kg) したときのラット血漿中放射能濃度は投与後 5~15 分に Cmax を示した後、投与後 2 時間に第 2 のピークが現れ腸肝循環によるものとされた。本薬の吸収率は、ラットの胆汁中及び尿中への放射能排泄率の合計から約 30% とされたが、経口及び静脈内投与時の放射能の AUC 比は 3.5~3.8% であった。ラット血漿中放射能濃度に食餌の影響及び性差はみられなかったとされた。ラット消化管ループによる吸収部位試験において、本薬は十二指腸で最も高い吸収率を示し、空腸及び回腸、胃及び

大腸の順に吸収率は低下した。非標識体を単回経口投与したとき、血漿中消失半減期はラット 2.9~5.0、モルモット 1.0~2.6 及びイヌ 1.5~2.0 時間であった。マウス (30mg/kg)、モルモット (10mg/kg) 及びイヌ (8.7、27mg/kg) に単回経口投与時の生物学的利用率はそれぞれ 19、19 及び 44~57% であった。

イヌに本薬 50mg/kg を 1 日 2 回 183 日間反復経口投与したとき、初回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータに差はみられず、反復投与による体内動態への影響は認められないとされた。 ^{14}C 標識体 (1mg/kg) をラットに静脈内投与したとき、投与 15 分後には、腎及び肝が最も高い放射能濃度（血漿中濃度の 36~43 倍）を示したが、投与 72 時間後では肺、脾、精巣、腎及び肝のみで放射能が検出された (9ng eq./g 以下)。ラットに ^{14}C 標識体 5.5mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織で投与後 1 時間に最高濃度を示し、消化管の他、静脈内投与時と同様に肝及び腎で高かった。投与後 72 時間では肺、精巣、腎及び肝に痕跡程度の放射能が認められ、それ以外の組織で放射能は検出されなかった。妊娠ラットに ^{14}C 標識体を経口投与 (6mg/kg) したとき、胎児への放射能移行がみられたが、その最高濃度は母体血漿中放射能濃度の約 1/6 であった。

ラット及びイヌの *in vitro* 蛋白結合率 (20~5000ng/mL) はそれぞれ 83~86、89~90% であった。

本薬は、ラットでは、大部分が未変化体として血漿、尿、胆汁及び組織中に存在し、血漿又は尿中代謝物として、ケトン体、メチル基水酸化体、N-脱アルキル体、フェニル基水酸化体及びフェニル基水酸化体のグルクロン酸抱合体が同定された。本薬 30 μM をラット肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬の代謝速度は極めて遅かった。本薬 30 μM をラット肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬の代謝速度は極めて遅かった。本薬をラットに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (30、100、300mg/kg) したとき、100 及び 300mg/kg/日で対照群に比べてエトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性のわずかな低下がみられたが、1 週間の休薬により対照群と同程度まで回復した。イヌ血漿中には代謝物は殆ど存在しなかった。

^{14}C 標識体をラットに静脈内投与 (1mg/kg) したとき、投与後 120 時間までに投与放射能の 12.8% が尿中に、82.4% が糞中に排泄された。また、ラットに経口投与 (5.5mg/kg) したとき、投与放射能の 1.4% が尿中に、97.4% が糞中に排泄された。イヌに本薬を静脈内投与 (1mg/kg) したとき、投与放射能の 17.6% が尿中に、78.1% が糞中に排泄された。胆管にカニューレを挿入したラットに本薬を経口投与 (5.1mg/kg) したとき、投与 48 時間までに投与放射能の 27.5% が胆汁中に、2.5% が尿中に、69.1% が糞中に排泄され、別ラットの十二指腸内へ投与して胆汁及び尿中への排泄率を求めた結果、投与放射能の少なくとも 13% が再吸収されたことが示された。

授乳期のラットに経口投与 (6mg/kg) したとき、乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達し、その濃度は血漿中濃度とほぼ等しかったとされた。ラットの消化管切片を用いた *in vitro* 試験において、フェキソフェナジンは P 糖蛋白の能動輸送系により、消化管から排泄されるとされ、イヌを用いた *in vivo* 試験において、エリスロマイシン又はケトコナゾールによりフェキソフェナジンの AUC が上昇した。ラセミ体及び光学異性体をモルモットに経口投与

れないとされた。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、本邦において健康成人を対象に検討された。海外では、健康成人、高齢者、鼻炎患者、蕁麻疹患者、肝及び腎障害患者における薬物動態が検討された。

健康成人男子に本薬 20、60、120 及び 240mg カプセルを空腹時単回経口投与したとき、投与 1.9～2.2 時間に C_{max} に達した後、半減期 7.7～13.8 時間で消失した。腎クリアランスは 2.99～4.43L/h であった。120mg 単回経口投与後 48 時間までの未変化体の尿中回収率は 12.4%、代謝物として M5 が尿中から 0.71% 回収された。健康成人男子を対象にクロスオーバー法で本薬 20、60、120 及び 180mg カプセルを空腹時単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC は投与量に比例した。本薬 1 回 60mg 及び 120mg カプセルを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与開始後 2 日で定常状態に達し、薬物動態に反復投与の影響は認められないとされた。テルフェナジンとの比較において、本薬 60mg 円形錠食後投与時の AUC 及び C_{max} は、テルフェナジン 60mg 投与時の約 1/2 であり、腎クリアランスはほぼ同じであるとされた。

健康成人男子（海外）に ¹⁴C 標識体溶液 60mg を単回経口投与したとき、投与後 11 日までに放射能の約 80% が糞中に、尿中には約 11.5% が排泄され、回収された放射能の殆どは未変化体であった。ラセミ体溶液 180mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中光学異性体の比率は約 65:35 (+:-) で投与後の時間によらずほぼ一定であった。また、¹⁴C 標識体溶液 60mg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に回収された光学異性体の比率はほぼ同率であった。

食事の影響は海外において検討され、健康成人男子を対象としてクロスオーバー法で空腹時及び高脂肪食摂取後 120mg 錠を単回経口投与したとき、食後投与における AUC 及び C_{max} はそれぞれ 15% 及び 14% 減少しした。健康成人男女（海外）に本薬溶液 1 回 40mg、200mg 及び 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は、女性が男性に比べ高かったが、腎クリアランスには差が認められなかった。65 歳以上の高齢男女、腎機能障害者及び肝機能障害者に本薬 80mg カプセルを単回経口投与したとき、高齢者及び腎機能障害者の血漿中濃度は健康成人に比べ上昇した。肝機能障害者では重症度（Child-Pugh 分類）による明らかな違いはなかったとされた。本薬 1 回 40mg～240mg カプセルを 1 日 2 回反復投与した鼻炎患者、1 回 20mg～240mg 楕円形錠を 1 日 2 回反復投与した蕁麻疹患者における薬物動態はポピュレーションファーマコキネティック（Population PK）法により検討され、健康成人における薬物動態と比較して大きな差はなかったとされた。本邦及び海外において本薬 20～240mg カプセルを単回経口投与した試験より得られた薬物動態を検討したとき、薬物動態パラメータに約 20～35% の差がみられた。性及び人種による血漿中濃度の違いは、体重など体格差の影響によるものとされた。

本薬 40、200 及び 400mg を健康成人に経口投与 1 及び 12 時間後におけるフェキソフェナジンの血漿タンパク結合率は 60～82% であった。本薬のヒト肝ミクロソームにおける代謝速度は極めて遅いとされた。

薬物相互作用に関して、本邦健康成人男子を対象にクロスオーバー法により、本薬単独投与（1 回 120mg 円形錠 1 日 2 回 7 日間反復経口投与）、エリスロマイシン単独投与（1 回 300mg 1 日 4

回 7 日間反復経口投与) 及び両剤を併用投与したとき、エリスロマイシン併用時のフェキソフェナジン C_{max} 及び AUC は単独投与時の約 2 倍、最終投与後 12 時間の尿中排泄量も 2.3 倍に増加した。一方、エリスロマイシンの血漿中濃度には本薬併用による影響はなかったとされた。海外で実施されたエリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用試験において、同様にフェキソフェナジン血漿中濃度及び尿中排泄量の同様な増加が認められた。また、本薬 120mg カプセルの単独投与時と水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤 (20mL、本薬投与 15 分前) 又はオメプラゾール (20 及び 40mg、本薬投与 11 時間前及び 1 時間前) 併用投与時の薬物動態の比較において、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤併用により血漿中フェキソフェナジン濃度は低下したが、オメプラゾール併用によるフェキソフェナジンの薬物動態への影響はなかったとされた。

生物学的同等性試験は、60mg カプセル (本邦第 I 相試験で使用したカプセルと同一処方) 及び 60mg 円形錠 (本邦第 II 相試験で使用したものと同一処方) と 60mg 楕円形錠 (市販予定の錠剤) について海外で実施され、カプセルと楕円形錠及び円形錠と楕円形錠は生物学的に同等であると判断された。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

健康成人における薬物動態試験及び薬物相互作用試験を完全な臨床データパッケージ (Complete Clinical Data Package) の構成資料として位置付けていること、また、薬物動態に及ぼす食事の影響及びヒトを対象とした生物学的同等性については海外で実施された試験成績が提出されていることから、比較に用いた解析方法の詳細を含め薬物動態における民族的要因の影響について説明することを求めた。健康成人を対象とした薬物動態試験成績の比較について、比較に用いた試験の方法、被験者背景及び Population PK 法におけるモデル構築過程の詳細が説明された。また、モデルに依存しない方法による薬物動態パラメータの検討結果も示され、両解析方法による成績は同様であったと回答された。薬物動態パラメータにおける背景因子の検討は、モデルに依存しない方法により各被験者毎に算出された薬物動態パラメータについて非線形混合効果回帰分析を実施したと回答された。検討した共変量 (年齢、体重、人種及び投与量) のみで薬物動態学的観点から推察が可能であるとした根拠について説明を求めたところ、剤型はいずれもカプセルで空腹時投与の試験を選択したこと、喫煙、飲酒、併用薬については治験期間中は禁止していたこと、体格については肥満度を規定したことから体重で考慮できると考えたことが回答された。食事の影響について、日本人ではクロスオーバー法による検討は実施されておらず、異なる被験者での空腹及び食後投与時の比較においては、食事の影響試験 (海外) で認められた薬物動態への影響よりも大きい影響がみられている点について指摘したところ、各種製剤を用いたクロスオーバー法により食事の影響を検討した全試験成績 (4 試験) 及び異なる被験者での同様な比較を行った結果が示され、クロスオーバー法では AUC への食事の影響は 17 ~ 24% と比較的一定であったこと、異なる被験者及び試験間の比較では 31 ~ 47% の低下が認められ、日本人での結果 (42% の減少) と同様であったことが回答された。また、本薬の物理的化学的性質からみて食事の種類は大きな影響を与える、日本人における本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は、外国人と同様であると考えるとの回答が提出された。以上の検討結果を踏まえ、添付

文書には海外で実施された食事の影響試験及び日本人における検討結果についても記載がなされた。更に、薬物動態の検討に用いた種々の投与剤型について資料概要中に明記され、製剤間の生物学的同等性（溶出試験、ヒト試験）に関して説明がなされた。

本薬の吸収に関して、吸収過程における P-糖蛋白質の寄与について説明することを求めた。申請者より、P-糖蛋白質に関する本薬での検討結果及び文献報告に基づき、ラット消化管切片を用いた *in vitro* 試験系において、血管側から管腔側への透過性が高いことから能動輸送系の存在が示唆され、この能動輸送はベラパミル存在下で消失したこと、また、イヌ及びヒトの *in vivo* 試験において、エリスロマイシンあるいはケトコナゾールを併用投与時に本薬の血漿中濃度の上昇が認められたことから、本薬は消化管において P-糖蛋白の能動輸送により管腔側に排出され、エリスロマイシン等併用時にみられた薬物相互作用の機序は、P-糖蛋白阻害により血中の移行量が増加し本薬の血漿中濃度が上昇したと考えるとの回答がなされた。また、本薬のバイオアベイラビリティにおける種差について考察するよう求めた。イヌ及びラットを用いた尿糞中排泄試験及びラットを用いた胆汁中排泄試験の結果から、本薬の消失経路として、殆ど代謝を受けずに大部分が肝を介して糞中に排泄されること、また、バイオアベイラビリティは、ラット、モルモット及びイヌにおいてそれぞれ 3.5～3.8%、19%及び 44～57%であり、ヒトでは、テルフェナジン標識体投与試験及びテルフェナジンと本薬の経口投与時の AUC 比較より、33%と推定していると回答された。ラットにおける吸収率は約 30%であり、バイオアベイラビリティとの比較から、初回通過効果が極めて大きいことが示された。その他の種では、吸収率及び初回通過効果について直接検討していないが、本薬は肝を介して糞中に排泄され、クリアランスと肝血流量を用いた推定を行った結果、ラット以外の種においても吸収率は約 30～50%と推定されることから、バイオアベイラビリティの種差は初回通過効果の差によるとの回答がなされた。

更に、薬物動態試験成績の添付文書への反映について指摘した。高齢者については、薬物動態の項に海外で実施された薬物動態試験成績が記載されていたが、薬物動態パラメータが若年者に対してどの程度変化するかについて追加記載がなされた。また、使用上の注意に高齢者の項が設けられた。肝及び腎機能障害患者については、薬物動態パラメータと臨床検査値についての検討がなされ、C_{max} 及び AUC が高値を示した被験者においても特に安全性には問題なかったと回答された。腎機能障害患者における薬物動態はクレアチニンクリアランスとの関係が明確になるような記載に改められた。薬物相互作用については、使用上の注意に、推察される機序とともに薬物動態パラメータ等への影響について示すことを求めたところ、エリスロマイシン等の相互作用試験では、フェキソフェナジンの血中濃度の上昇のみ示され、副作用、臨床検査値異常及び心電図等には影響がなかったこと及び明らかに相互作用であることを実証できる臨床データや市販後副作用報告もないこと、また、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム製剤との相互作用では物理化学的性質等から併用結果が類推できることから、使用上の注意に相互作用の項は設けず、その他の注意の項に記載するとの回答がなされた。

審査センターは、添付文書における薬物相互作用に関する情報提供について及び P-糖蛋白が関与する薬物相互作用については、健康成人を対象とした相互作用試験では安全性に問題ないとされているが、フェキソフェナジンの血漿中濃度には有意な上昇が認められており、市販後調査

において検討することが望ましいと考えるが、これらの点について専門協議での検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

提出された資料の概略

今回提出された臨床試験成績は、海外の試験成績が本邦における患者に外挿可能かどうかを示すことを目的とした構成となっている。国内では第Ⅰ相試験等で、薬物動態試験データ等が収集され、第Ⅱ相試験で慢性荨麻疹とアレルギー性鼻炎における用量反応性を示す試験データが収集された。

1) 第Ⅰ相試験

健康成人男子に単回(20、60、120、240mg)及び反復(1回60、120mg、1日2回7日間)投与がプラセボ対照で実施された。240mg単回投与1例で一過性のGOT、GPT、LAPの上昇、反復投与では、頭痛、眠気等の有害事象、GOT、GPTの上昇が見られたが軽度かつ一過性であり、忍容性は良好と判断された。

なお、本薬の薬物動態に関する成績があわせて収集され、外国人薬物動態との比較検討資料となっている(ヘ項参照)。

2) 臨床薬理試験等

a. ヒスタミン誘発皮内反応試験

ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有する薬剤の作用及び作用持続の検討に用いられているヒスタミン皮内反応試験を行い、ヒスタミン注射後に生じる皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果を検討した。クロスオーバー法で空腹時単回投与(20、60、120、180mg及びプラセボ)時の膨疹・紅斑抑制作用に投与量依存性が認められたが、60mg以上では大きな差はなかった。また、クロスオーバー法で本薬(60及び120mg)及びテルフェナジン60mgを食後単回投与したとき、本薬60mg投与時AUCはテルフェナジン60mg投与時の約半分、また本薬60mg投与時の膨疹・紅斑抑制作用はテルフェナジン60mg投与時の0.7~0.8倍であった。

海外では、単回投与試験(10~800mg)、反復投与試験(1回20~690mgまでの1日2回29日間反復投与)、及びテルフェナジン(60及び180mg)対照試験で膨疹・紅斑抑制作用が検討されている。国内及び海外の成績を比較すると、どちらも被験者間の変動が大きく、人種による影響は相対的に小さく、反応性等は相似していると考えられた。

b. 花粉曝露試験

ブタクサ花粉を飛散させた部屋でアレルギー性鼻炎患者に対して本薬60mg及び120mgを単回投与したところ、プラセボ投与に比し有意な症状抑制効果を示し、60mgの効果発現時間は投与後

60分以内に認められ、その効果は300分後でも持続していた。

c. 中枢神経系への影響

ブタクサアレルギー患者を対象に本薬 60mg 単回投与後の中枢神経系に及ぼす影響を自動車運転シミュレーションにより検討した。本薬による影響はジフェンヒドラミン 50mg に比し有意に少なく、プラセボと差がなかった。

国内において健康成人に本薬 120mg 単回投与後の影響をワープロ入力試験により検討した。本薬の精神運動能に及ぼす影響はプラセボと同様で、d-マレイン酸クロルフェニラミン 6mg に比べ有意に弱かった。

d. 心電図への影響

国内において本薬とエリスロマイシンの薬物相互作用による心電図への影響を検討した。その結果、本薬（1回 120mg 1日 2回 7日間）とエリスロマイシン（1回 300mg 1日 4回 7日間）を併用して反復投与したとき、本薬の血漿中濃度は単独投与時に比較して AUC 及び Cmax が約 2 倍増加した。しかし、12 誘導心電図には併用による影響はみられず、両剤併用時の忍容性は良好であった。

海外でエリスロマイシン、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験、本薬 1回 400mg 1日 2回反復投与試験 及びテルフェナジンとの比較試験において薬物動態及び心電図に及ぼす影響を検討した。これらの試験からは本薬の心電図への影響は認められなかった。

e. 高齢者、腎・肝機能障害者

海外で、65歳以上の高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害者に本剤 80mg を単回投与したとき、問題となる副作用はみられなかった（薬物動態についてはへ項参照）。

3) 国内での第Ⅱ相試験

a. 慢性蕁麻疹に対する用量検索試験

慢性蕁麻疹 226 例を対象とし、本剤 1回 10、60 及び 120mg 1日 2回、1週間投与による二重盲検用量検索試験を実施した。主要評価項目は患者日誌による合計症状スコア（かゆみ及び発疹）の投与前後の変化量とした。なお、プロトコル違反等により 12 例が解析から除外された。

その結果、60mg 及び 120mg は 10mg に比べて症状スコアの有意な減少を示し、60mg と 120mg の間に大きな差異はなかった。最も多い副作用はいずれの用量とも眠気、倦怠感であったが、有害事象発現に用量依存性はみられなかった。したがって推奨用量は 1回 60mg 1日 2回と考えられた。

慢性蕁麻疹における海外と国内の用量比較試験の成績を比較検討したところ、症状スコアの変化量において試験間に交互作用は認められず、有害事象・副作用の内容にも差がなく、米国人と日本人における用量反応性に差はないと考えられた。

b. アレルギー性鼻炎に対する用量検索試験

国内においてアレルギー性鼻炎に対する用量検索試験は 2 試験が実施されている。

通年性アレルギー性鼻炎 305 例（うち 252 例が主要解析対象例）を対象とし、本剤 1 回 10、60 及び 120mg 1 日 2 回、2 週間投与による第Ⅱ相二重盲検用量検索試験を実施した。主要評価項目は患者日誌による合計症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の投与前後の変化量とした。その結果、いずれの用量群においても症状スコアの改善はみられたものの、用量反応性は認められなかった。

背景因子において重症度に偏りが認められ、10mg 群に中等症が多かった。重症度別の層別解析では、重症例では用量反応性が認められ、60mg が推奨用量であることが示唆されたが、中等症では 10mg 群のスコアの減少が最も大きく、用量反応性が認められなかった。有害事象発現には用量間に差がなく、問題となる症状はみられなかった。最も多い副作用は眠気、口渴、頭痛であった。

この試験では、結果として明確な用量反応性が示されなかつたことから、海外の試験プロトコルを参考に、季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象にした追加試験が実施された。

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）310 例を対象とし、本剤 1 回 60、120mg 及びプラセボ 1 日 2 回、2 週間投与による第Ⅲ相二重盲検用量比較試験を実施した。主要評価項目は患者日誌による合計症状スコア（くしゃみ、鼻汁、眼症状）の投与前後の変化量とした。その結果、用量反応性が認められ、プラセボではスコア減少が全く認められなかつたのに対し、60mg 群及び 120mg 群では同程度のスコア減少が認められた。60mg 群ではプラセボ群に比し有意なスコア減少の効果を示したが ($p=0.0244$)、120mg 群でのスコア変化量は有意ではなかつた ($p=0.0561$)。副作用発現にはプラセボ群と各用量群間に差はなく、問題となる症状はみられなかつた。したがつて、推奨用量は 1 回 60mg 1 日 2 回と考えられた。

季節性アレルギー性鼻炎における海外と国内の用量比較試験の成績を比較検討したところ、症状スコアの変化量において試験間に交互作用は認められず、有害事象・副作用の内容にも差がなく、米国人と日本人における用量反応性に差はないと考えられた。

4) 海外での第Ⅲ/Ⅳ相試験

a. 慢性蕁麻疹

米国及びカナダにおいて、慢性蕁麻疹に対する推奨用量を検討するため、本剤 1 回 20、60、120、240mg 及びプラセボ 1 日 2 回、4 週間投与した二重盲検用量比較試験が 2 試験実施された（計 892 例）。有効性の評価指標は患者日誌による症状スコア（かゆみ及び膨疹）の投与前後の変化量とした。本剤は全ての用量でプラセボに比し、主要評価項目であるかゆみ症状スコアの有意な減少を示し、60mg 以上の 3 用量の減少効果は 20mg に比し有意に大きく、3 用量間には差がなかつた。副作用（治験薬との因果関係が否定されない有害事象）発現に用量依存性はみられず、副作用発現率は本剤群合計 24.4%、プラセボ群 25.3% であり、本剤とプラ

セボ間に差はなかった。最も多いたい副作用は本剤、プラセボとも頭痛で、プラセボに比し本剤に多い副作用には不眠、傾眠であった。本試験の結果、60mg以上有効性及び安全性に差がなかったことから、1回60mg 1日2回を推奨用量と判断した。

b. アレルギー性鼻炎

米国において季節性アレルギー性鼻炎に対する推奨用量を検討するため、プラセボ対照二重盲検用量比較試験が秋季(主抗原:ブタクサ)に2試験行われた(計1,160例)。本剤1回40、60、120、240mg及びプラセボを1日2回、2週間投与し、有効性の主要評価項目は患者日誌による合計症状スコア(くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血)の投与前後の変化量とした。本剤は全ての用量でプラセボに比し症状スコアの有意な減少を示した。60mg以上の用量では初回投与後から症状スコアの有意な減少を示したが、40mgの効果発現は遅かった。60mgの症状スコアの変化量は120mg及び240mgと差がなかった。有害事象・副作用発現に用量依存性はみられず、副作用発現率は本剤群合計12.3%、プラセボ群11.4%であり、本剤とプラセボ間に差はなかった。最も多いたい副作用は本剤、プラセボとも頭痛であった。以上により1回60mg 1日2回を推奨用量と判断した。

米国及びカナダにおいて春季季節性アレルギー性鼻炎(主抗原:草、木)を対象とし、本剤(1回60mg 1日2回)とロラタジン(1回10mg 1日1回。国内では未承認)の2週間投与の二重盲検比較試験を2試験実施した(計901例)。合計症状スコアの減少は両群間に差はなく、前記試験と同程度の変化量であった。副作用発現率は本剤9.8%、ロラタジン11.1%と差がなく、最も多いたい副作用は本剤は頭痛、ロラタジンは傾眠及び頭痛であった。

カナダにおいて通年性アレルギー性鼻炎(主抗原:ハウスダスト、カビ他)673例を対象として、本剤1回60mg 1日2回及び1回120mg 1日1回4週間投与を二重盲検法によりプラセボ投与と比較した。プラセボと比較して、60mg 1日2回投与では症状スコアが有意に減少したが、120mg 1日1回投与では有意差がみられなかった。最も多いたい副作用はいずれの投与群も頭痛であったが、3群間の副作用発現に差はなかった。

以上の成績から、本剤1回60mg 1日2回投与は、各種抗原によるアレルギー性鼻炎に対し有用であると考えられた。

5) 長期投与試験

米国において健康成人男女に対し本剤1回60mg 1日2回6ヶ月間及び240mg 1日1回12ヶ月間投与し、安全性についてプラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。両試験とも有害事象、臨床検査値及び心電図の異常発現において、本剤とプラセボとの間に差はなく、長期にわたり安全性が確認された。

6) 海外臨床データの外挿可能性についての検討

テルフェナジン及び類薬の使用経験、本剤の薬物動態及び薬力学的動態について国内と海外を比較した結果、本剤について民族的要因の影響は小さいと考えられた。慢性蕁麻疹に対する国内

用量検索試験と海外用量比較試験の結果、有効性について本剤の用量反応性は類似していた。また季節性アレルギー性鼻炎に対する国内用量比較試験と海外用量比較試験の結果においても、用量反応性は類似していた。両疾患とも安全性において国内試験と海外試験の間に大きな差異はみられなかった。これらの類似性により、日本人におけるアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性・安全性の検討において海外データの外挿が可能であると判断した。

7) 副作用、臨床検査値異常

海外の1日2回投与(1回20～240mg)の二重盲検試験9試験の集計では、本剤の副作用発現率は14.6%(563/3,845)で、プラセボ15.2%(164/1,078)と差がなく、用量依存性も認められなかった。海外の1日1回投与(60～240mg 1日1回)の二重盲検試験を併せた13試験の集計では、副作用発現率は14.5%(889/6,152)であった。国内二重盲検試験での本剤の副作用発現率は22.3%(164/734)であった。国内プラセボ対照二重盲検試験での本剤の副作用発現率10.3%(21/203)はプラセボ7.5%(8/107)と大きな差はなかった。海外で最も多い副作用は頭痛、嘔気、眠気であり、いずれの発現率もプラセボと差がなかった。日本人で最も多い副作用は眠気、頭痛、口渴、倦怠感であり、発現症状は海外と差がなかった。

海外臨床試験における臨床検査値の変動、outlier(外れ値)発現頻度はプラセボと差がなかった。国内臨床試験においても臨床検査値に問題となる異常所見は認められなかった。

審査センターにおける審査の概略

(1) 有効性に関する評価(主としてブリッジング成立の可否について)

申請適応に対する有効性について、申請者は、本邦の用量検討試験等の成績を用いたブリッジングの考え方により、海外の複数の国で承認の根拠となった臨床試験成績(「提出された資料の概略」の項参照)を有効性(及び安全性)の根拠としうると主張した。

審査センターは、海外で実施された臨床試験成績がそれぞれの国(地域)における有効性・安全性を示す根拠として評価しうるものであること、また、各国(地域)において承認申請資料として扱われたものであることを確認した上で、ブリッジングの考え方が成立すれば、かかる有効性・安全性データを我が国に受け入れることが可能であると判断した。このため、本薬の有効性の評価に際しては、ブリッジング成立の可否を中心検討することになった。

図 本薬の完全な臨床データパッケージ

1) アレルギー性鼻炎のブリッジング試験の妥当性（アレルギー性鼻炎について新たに実施された試験の評価）

申請者は、申請当初、慢性蕁麻疹を対象とした第II相用量検索試験（J201; ）、及び通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第II相用量検索試験（J202; ）を実施し、その結果と海外における慢性蕁麻疹、季節性アレルギー性鼻炎の試験結果をもとに、国内データと海外データとのブリッジングが可能であると主張した。

しかしながら審査センターでは、J202 試験において主要評価項目である「鼻症状スコア改善度」のみならず副次的評価項目である各症状スコアの改善度、日常生活支障度スコア改善度、全般改善度ならびに患者の印象のいずれにおいても 10mg 投与群（20mg/日）、60mg 投与群（120mg/日）、120mg 投与群（240mg/日）で用量相関性がみとめられなかつたこと等、海外データとのブリッジングを検討するに十分な試験結果ではなかつたため、提出された資料のみからではアレルギー性鼻炎に関する本薬の評価は困難であると判断した。

評価が困難であると判断した理由として、①J202 試験では 10mg、60mg、120mg の 3 用量が検討されているが用量群間の治療効果に差が見られず、臨床推奨用量を選択することが困難であること、②海外と国内の試験間で評価変数の定義、対象患者の選択基準の違い等が見られるために海外と国内の試験の比較が困難であり、ブリッジング成立の可否を判断する状況にないことが挙げられた。特に前者については、海外の試験において投与開始時重症度と治療効果の間に交互作用が見られていたため、J202 試験において投与開始時重症度の投与群間での偏りが生じて

しまったことが試験結果に大きな影響を与えたこと、また、試験結果の評価・解釈を不明確なものにしたと判断している。

申請者はアレルギー性鼻炎について、国内 J202 試験のみでは推奨用量が決定できず、海外データとのブリッジングが困難であると判断し、追加試験（季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検用量比較試験（J3106; ）を新たに実施した。この試験では、海外で行われた試験と同様に季節性アレルギー性鼻炎を対象とし、評価変数についても可能な限り海外試験で用いられている定義と共通化し、投与前の重症度で層別割付けを行う試験デザインで、プラセボ、60mg、120mg の 3 群比較を 8 施設において実施した。その結果、プラセボ群と 60mg 群との間で明確な治療効果の差が確認され、また、海外で行われた試験と同様の用量反応関係が見られた。審査センターは、アレルギー性鼻炎についても、尋麻疹同様海外データとのブリッジングが可能であること、推奨用量を 60mg と判断することが可能であると考えた。

なお、今回追加で実施された試験においては、投与開始時重症度が治療効果に与える影響が大であることを鑑み、デザイン段階で層別割付けを実施し、結果として海外試験と同様の傾向が見られるに至った。しかしながら、複数の試験で観察されている重症度と治療効果の関係については、その原因を詳細に解明し、科学的な説明を行うことは現時点では困難であり、今後の試験において漸次検討されることが望ましい問題であると審査センターでは判断している。

2) 慢性尋麻疹に関するブリッジング試験の妥当性

a. ブリッジング検討の手続きの妥当性について

慢性尋麻疹患者を対象とした第Ⅱ相用量検索試験（J201; ）について、審査センターは、本試験がブリッジングを目的として計画されたものであるのか、またもし事前にブリッジングを想定していたのなら、どのような条件が満たされれば海外（米、カナダで実施された試験が「完全な臨床データパッケージ」には用いられている）と日本の両民族間の類似性が示されたと主張することができると計画段階で考えていたのかを尋ねた。

これに対して申請者は、J201 試験を計画していた 年当時は、同試験をブリッジング試験に位置付けることは考えていなかったが、 年 月 日に行つた医薬品機構との相談等を踏まえて、 年 月 日のキーオープンに先立って 年 月 日に解析計画書を追加し、本試験をブリッジング試験と位置付けることとしたと申請者は回答した。さらに類似性の検証にあたっては、以下の手順を解析計画作成時に考慮したが、

有効性に関して

、安全性等その他の部分は

全体でのブリッジングの成否の判断は総合的な臨床的解釈を主体にすることとしたとの回答を得て、これらを審査センターは了承した。

(申請者が実施したブリッジングの手順及び判断の目安)

b. 投与期間、症例選択基準（特に膨疹の判定基準）の比較可能性

J201 試験はプリッジング試験として十分か否かについて、次の観点から申請者に説明を求めた。すなわち、海外臨床試験の外挿性を検討するに際して、(1)症例選択基準・除外基準、(2)併用薬等の治験環境、(3)評価尺度、主要評価項目の評価（解析）方法、(4)患者間の変動の大きさ、(5)本剤投与期間、等が共通であるとみなせるか否かを確認し、海外試験と国内試験の比較可能性が確保されているか否かの説明を求めた。

この審査センターからの指摘に対して、申請者は次のような説明を行った。

まず(1)の症例選択基準については、厳密に比較した場合、年齢と蕁麻疹の症状の程度に違いがみられた。年齢については、年齢範囲の設定に国内外で差異は認められたものの、実際登録された症例では、相互に設定範囲外の症例数の割合は小さく、両試験を比較する上で問題ないと申請者は判断し、審査センターはこれを了承した。

症状の程度に関して、海外試験では、程度の判断に TSS (Total Symptom Score ; 観察直前の 12 時間のかゆみの程度と、直前 12 時間の膨疹（蕁麻疹）数からそれぞれ判定した程度の点数の合計) 3 以上、国内試験では治験担当医師の診断により「治験薬の評価が可能な程度の症状（そう痒または発斑の所見が軽微以下は除く）」を有する症例を選択することとしていた。TSS が 3 以上とは、かゆみのスコア 2 (わずらわしい、日常生活や睡眠に幾分影響する) 以上 (スコア 1 は、軽度のかゆみ、ほとんど気付かない、わずらわしくない)、膨疹のスコア 1 (1~5 箇所の膨疹) 以上 (スコア 0 は膨疹なし) を意味しており、日本の「軽微以下を除いた」という症例の選択は薬効評価が可能な症例という観点から、海外試験の TSS スコア 3 以上という基準とほぼ同じで、この選択基準による相違は薬効評価に影響しないと申請者は判断していると回答し、審査センターもこれを了承した。

(2)の併用禁止薬剤は海外試験の規定に合わせて国内試験では設定されており、薬効評価に影響を及ぼす薬剤を使用した症例は除外されていることから、両試験とも併用禁止薬剤に関する影響は同様に排除されていると申請者は判断していると回答した。さらに、併用薬剤使用症例数が

国内試験では 22 例 (10.3%) であるのに対して、海外では PJPR0039 試験で 318 例 (76.1%) PJPR0067 試験で 340 例 (77.5%) と大きく異なっていたが、海外試験での併用薬の大部分はビタミン剤等であり、本剤の慢性蕁麻疹に対する薬効評価に影響を及ぼす薬効を有する薬剤ではなく、慢性蕁麻疹に対する効果を検討する上においては併用薬剤の治療環境は国内・海外の試験では比較可能であると判断したとの回答がなされた。審査センターはこれら回答を了承した。

(3) の患者の症状スコア判定基準に関して、かゆみについては、日本では日中はかゆみの程度の感覚とともにどのような搔く行為をしたかについて、夜間はかゆみの程度とそれによる睡眠の程度により患者が判定することとなっており、海外試験では、患者が日常生活と睡眠への支障度により全般的な重症度判定を行う様式がとられていた。これら基準にやや相違はあるものの、質的にも類似していることから、これらの評価内容に大きな差は生じないと申請者は判断していると回答した。また発疹については、国内試験では患者が赤みと盛り上がりを観察し、その総合判定を行うこととしたが、海外試験では発疹（膨疹）の数を数えて判定することとしており、相違が見られた（なお、発疹については海外で主要評価項目とされていないことからブリッジングの検討には使用していない）。このような相違は見られたものの、国内、海外ともかゆみについてのスコアの推移を検討することから、かゆみスコアの推移について、各用量間の改善効果を比較することは十分可能と申請者は判断したと回答し、これら回答を審査センターは了承した。主要評価項目の評価（解析）方法は、いずれの試験でもスコア変化量を用いて行うこととしていたためほぼ同様と考えられたが、国内と海外の各試験におけるかゆみスコア変化量の算出時のデータの取り方が異なっていたため、ブリッジングの検討にあたっては、かゆみスコア変化量として同一の時点・方法により算出された値で比較できるよう、主要評価に使用するデータの取り方を同一にした（投与 1 週間の平均かゆみスコアを採用、すべて FAS での解析）との回答を得て、これも審査センターは了承した。

(4) の投与前のかゆみ及び発疹のスコア分布は 3 試験ともほぼ同様の形状を示しており、さらに投与前から投与後の変動の分布についてもほぼ同様の形状を示しており、各試験の患者間の変動の大きさは概ね共通とみなせると判断しているとの申請者の回答を審査センターは了承した。

(5) の国内試験の投与期間は、本剤及び類薬の国内外の臨床経験、テルフェナジンの開発時の投与期間が 7 日間であったこと、薬剤の効果が確認できる期間を設定することと等から 1 週間とされたこと、海外試験では FDA との折衝により投与期間が 4 週間と設定されたこと、また海外の試験では、週別の解析において 1 週間で既に本剤にプラセボに比して有意な効果がみとめられており、その後 2~4 週間まで有意な効果が持続していたが、プラセボのスコアも経時的に徐々に減少しており、自然寛解等の要因に影響されない 1 週投与後の評価が、本剤の薬効自体を評価するには妥当であると申請者は判断したことが回答された。有効性に関しては、国内と海外の試験で投与期間の相違はあるものの薬効の評価は両試験ともに投与後 1 週間の評価を用いることが可能であるため、国内外の試験の比較は可能であるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。さらに安全性については、海外試験において発現した有害事象の多くは投与開始後 1 週目に発現しており、投与期間の延長に伴って発現するような特異的な有害事象はほとんどみられず、また特定の有害事象のみ発現頻度が増加することもなかったことから、安全性に

関しても国内外の試験を比較することは可能であると申請者は判断したと回答し、これを審査センターは了承した。

3) 外因性要因について

当初の申請資料において、申請者は「民族的要因の影響についての検討」のうち外因性要因に関して、アレルギー性鼻炎の治療については、「通年性及び季節性とともに、ステロイド又はクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)の鼻腔内吸入薬、並びに抗ヒスタミン作用を有する経口アレルギー薬が国内及び海外ともに使用されている。」と、蕁麻疹等のアレルギー性皮膚疾患については、「国内及び海外とも抗ヒスタミン薬が広く用いられており、薬物療法において欧米との本質的な差異はない。また、疾病的診断及び検査方法においても欧米との本質的な差異はないものと考える。」と非常に簡略な考察しかしていなかった。そこで審査センターは、内外の診療ガイドライン、教科書、総説等を示して、診断・検査法、薬物療法、その他の治療法に国内と海外に差異が認められないことを示すよう求めるとともに、内外の経口抗アレルギー薬の臨床使用実態を調査し、内外差のないことを示すように求めた。

申請者は、種々の専門書、peer-reviewのある学術論文の総説、世界主要国（米、英、仏、独）における各種抗アレルギー薬の使用実態に係わるデータを提示し、診断・検査法、薬物療法、その他の治療法に国内と海外に差異は認められないと回答した。

また経口抗アレルギー薬による治療状況をみると、アレルギー性蕁麻疹及び慢性蕁麻疹に対して、国内外ともに第1世代よりも第2世代抗ヒスタミン剤（日本では第2世代抗ヒスタミン剤は薬効分類において「449 その他の抗アレルギー剤」に分類されている）の方が臨床現場では多く使われていること、メディエーター遊離抑制薬（トラニラスト、ペミロラスト）、サイトカイン阻害薬（トシル酸スラタスト）、トロンボキサンA2受容体拮抗薬（セラトロダスト）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（ブランルカスト水和物）、トロンボキサンA2合成阻害薬（塩酸オザグレル）といったその他の抗アレルギー薬は海外では未承認で、国内でも使用量はまだかなり低いことが回答された。審査センターは回答を了承した。

4) ヒスタミン皮内反応試験をブリッジング試験と位置付けることは非について

本剤が民族的要因による影響を受けにくい薬剤と申請者が考える根拠の一つとして、国内および海外でそれぞれ実施されていた健康人におけるヒスタミン皮内反応試験（国内J003；海外PJPR0002）で得られていたデータを sigmoid Emax model を用いて解析し、血漿中MDL16,455濃度とヒスタミン投与により誘発された膨脹あるいは紅斑面積の抑制率との関係を考察していた。しかしヒスタミン皮内反応試験のブリッジングにおける位置付けとその結果の意味するところの詳細が不明確であったため、その詳細を審査センターは申請者に尋ねた。

申請者は参考資料として示した sigmoid Emax model を用いた薬力学的動態の比較はあくまで臨床的有効性の補助・参考としての追加（後付け）解析であり、この追加解析から得られた結論は、記述統計量やグラフからみて、個体間のばらつきが大きく、それに比較して

平均的な濃度一反応曲線は同じような位置にあると判断し「個体間のばらつきに比して人種差は相対的に小さい」と結論したと回答し、これを審査センターは了承した。

審査センターは、Monroe らも述べているとおり (J Allergy Clin Immunol 99:S798-806, 1997)、ヒスタミン誘発皮内反応試験は、あくまで用量反応関係の瀬踏みを行うための試験であって、アレルギー性鼻炎や慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の臨床的有効性を予測したり、種々抗ヒスタミン薬の臨床的有効性の比較に用いるべきものではないと考えており、ヒスタミン誘発反応試験はそれ単独ではブリッジング試験として用いることはできないと判断している。このような考察・判断が妥当なものであるかについて、専門協議で検討する必要がある。

(2) 安全性に関する評価について

1) 長期投与における安全性

国内市販後、仮に本剤が漫然と投与された場合、長期投与における安全性が「完全な臨床データパッケージ」を構成している海外で実施された健康成人男女を対象とした長期投与試験（12カ月間長期投与試験（PJPR0027 ; 本剤投与群 240 例うちアジア人 7 例、プラセボ投与群 237 例うちアジア人 5 例。実施時期 年 月～ 年 月）と 6 カ月間長期投与試験（PJPR0031 ; 本剤投与群 220 例うちアジア人 2 例、プラセボ投与群 216 例うちアジア人 5 例。実施時期 年 ～ 月）のみで担保できるか否かを審査センターは尋ねた。

申請者は、まずテルフェナジンの国内市販後調査成績（アレルギー性鼻炎 21,619 例、蕁麻疹 10,898 例；皮膚そう痒症等 27,233 例、気管支喘息 2,979 例）の計 62,729 例（有効性評価対象例数）のデータをもとに、使用期間についてテルフェナジンが 6 カ月以上 12 カ月未満投与されていた症例は全体でみると 1.2% (758/62,729 例)、アレルギー性鼻炎では 0.6%、蕁麻疹では 1.1%、12 カ月以上投与されていた症例は全体でみると 0.3% (181/62,729 例)、アレルギー性鼻炎では 0.1%、蕁麻疹では 0.2% であり、また国内臨床医の意見として、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹ともほとんどの場合、1 カ月以内の投与で症状が改善し、長くとも 2~3 カ月で投与を終了し、6 カ月以上の長期投与は稀で、また症状が改善すると減量や間歇投与することが多いことを述べた。このように臨床実地上の長期使用が少數であることからアレルギー性鼻炎や慢性蕁麻疹患者を対象に長期投与試験を実施、ガイドラインに準じた症例数を集積することは非常に困難であると主張するとともに、症状が改善した患者に対して不必要に投与を継続することは不可能であり、治験を実施してもほとんどの症例は 1~2 カ月以内に中止・脱落することが推測されると回答した。さらに米国の長期投与試験が健康人を対象としたのは、同様に治験実施計画書遵守ならびに治療の倫理上、困難であると判断されたためであるとの回答もなされた。審査センターは本邦で患者を対象とした長期投与試験を実施しなかった理由については了承した上で、本剤の長期投与の安全性を如何なるデータで担保するのかを次に尋ねた。

申請者はまず、テルフェナジンの国内市販後調査の 65,903 例（安全性評価対象例数。前述で 63,729 例となっているのは有効性評価対象例数であるため）の累積使用期間別の副作用発

現頻度の集計結果を示し、副作用発現症例数 533 例（0.81%、533/65,903 例）中、累積使用期間 7 日以内に副作用が初発した症例数は 363 例、1～2 週間目 72 例、2～4 週目 49 例と、副作用発現例の約 91% (484/533 例) が累積使用期間 1 カ月以内であったことを示し、また 8 日以降に新たにみとめられた副作用は、むかつき 3 例、好酸球增多 2 例、手指振戦、手指・上肢しびれ（感）、血圧低下、息切れ、去痰困難、月経痛、胸内熱感、体重増加、微熱、はればつたい、消化管障害、GOT・GPT の上昇各 1 例のみであったことを述べた。さらにテルフェナジン 60mg 投与は本剤 120mg 投与時と同程度の血中 MDL16,455 濃度を示すことを考慮すると、これらテルフェナジン長期投与例では本剤長期投与と同様の長期曝露があったとみなすことができ、これらテルフェナジンのアレルギー性鼻炎、蕁麻疹等での長期投与における安全性データにより、本剤を長期投与した場合も安全性に大きな問題はないと推測されると回答した。

一方「完全な臨床データパッケージ」を構成する海外臨床試験のうち、慢性蕁麻疹あるいは季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎患者対象のプラセボ対照二重盲検比較試験 (PJPR0039, 0067, 0023, 0024, 0054, 0056, 0057) と健康人対象のプラセボ対照長期投与二重盲検比較試験 (PJPR0027, 0031) の副作用及び臨床検査値異常（患者対象の試験では臨床検査は投与後は投与終了時のみ実施する規定であったため、投与期間中の週毎の異常発現頻度の集計はできていない）を検討したが、長期投与により副作用及び臨床検査値異常の発現率が高くなる事象は、これまでのところみられていないと回答した。

審査センターはこれらの回答を概ね妥当であると考えるが、本剤の長期投与時の安全性については、市販後のさらなる安全性情報の集積とその解析により今後もモニターしていく必要があると判断している。

2) 心電図測定の実施状況及び QTc 延長への本剤の影響について

申請当初、国内では患者を対象とした臨床試験の中で心電図測定が実施されていなかったことから、国内第Ⅱ相用量検索試験で心電図検査を必須検査項目としなかった根拠を尋ねるとともに、日本人（特に高齢患者、肝障害のある患者、腎障害のある患者）に対して本剤が QT 延長について影響がないと申請者が主張する理由を尋ねた。

申請者は以下のようない回答をした。国内第Ⅱ相用量検索試験のプロトコルを検討していた

年末には次のような臨床知見が得られていたことから心電図検査を必須項目としなくとも良いと判断した。(1) 海外第Ⅰ相試験の結果、単回投与としては 800mg 及び反復投与としては 1 回 690mg 1 日 2 回 4 週間投与において心電図への影響はみとめられていなかった。(2) 海外のテルフェナジンとの比較試験 (PJPR0004) において、テルフェナジンの 60mg、180mg 投与ではテルフェナジンの血中濃度上昇に伴い QTc 延長がみられたが、塩酸フェキソフェナジン溶液では 180mg 投与した場合においても QTc の有意な変化はみとめられなかった。(3) 海外の特殊な対象集団（健康高齢者 (PJPR0020)、腎機能障害者 (PJPR0013)、肝機能障害者 (PJPR0021)。いずれも 80mg カプセル単回投与）での試験においても、QTc 延長はみられなかった。(4) 海外第Ⅰ相試験で血漿中 MDL16,455（塩酸フェキソフェナジンの塩酸塩のはずれたフリー体）濃度が上昇することが知られているエリスロマシンやケトコナゾールとの併用時においても、テルフ

エナジンと異なり本剤は QTc 延長を起こさないことが確認された。(5)海外の健康人による長期投与試験 (PJPR0027 240mg1 日 1 回 12 カ月投与; PJPR0031 1 回 60mg1 日 2 回 6 カ月投与)において QTc に対する影響はプラセボ群と差がなかった。(6)海外第Ⅲ相比較試験 (季節性アレルギー性鼻炎)にて本剤 1 回 240mg1 日 2 回用まで投与し、QTc に対する影響を合わせて検討したが、プラセボ群との間に差はみられなかった。(7)国内第Ⅰ相試験において単回 240mg まで、反復 1 回 120mg1 日 2 回 1 週間投与まで検討したが、QTc 延長を含む心電図異常は認められなかった。(8)テルフェナジン (血漿中には MDL16,455 として現れるが、テルフェナジン未変化体濃度が上昇すると QTc が延長する) の市販後副作用報告において、国内では海外と同様に代謝障害のリスクファクターのある患者に心室性不整脈等の心血管系副作用が起ることが報告され、テルフェナジン及び本剤の心電図に対する影響について人種差はないと考えられた。

また心電図は日内変動があるため投与前後の測定時刻を揃える必要があり、外来患者による臨床試験において単に安全性の一項目として測定した心電図から得られる情報に比べると、心電図に焦点を当てた臨床薬理学的検討の方がより正確な情報が得られると申請者は考えて、国内では第Ⅰ相試験 (単回 年 ~ 月、反復 年 月 ~ 年 月) で心電図を測定していたが、さらに日本人でも薬物相互作用試験により心電図の検討を行うこととし、エリスロマイシン併用時の心電図への影響を調べるプラセボ対照比較臨床薬理試験 (J1105) を実施している。

海外の健康人及び高齢者の患者、肝機能障害あるいは腎機能障害を有する被験者での試験結果、さらには国内での健康人での試験結果、国内でのエリスロマイシン併用時の高血中濃度での QTc への影響の検討結果、並びに審査センターでの初回面接審査会での指摘を受けて実施されたプラセボ対照用量比較試験 (J3106) での 162 例の患者における心電図検討結果を合わせることにより、QTc 延長に関して日本人での高齢者の患者、肝障害のある患者、腎障害のある患者を含む患者層に対しての安全性は確認されていると申請者は判断していると回答した。

J3106 試験の実施により「完全な臨床データパッケージ」は成立したと審査センターは考えており、その場合、本剤の QTc 延長に関する安全性に問題はないとする申請者の主張は概ね受け入れられると判断した。しかし、高齢者、肝障害あるいは腎障害を有するアレルギー性鼻炎、蕁麻疹患者等の特殊な集団での本剤の安全性については、市販後さらに安全性情報を集積、解析していくことにより今後もモニターしていく必要があると判断している (次項 (高齢者での QTc 延長) 参照)。

なお、当初申請者はブリッジングの概念を用いた申請を想定していない中で開発を進めており、国内単回投与試験 (J001) で 40 例の健康成人男子でのみ QTc に関する検討を行い、国内第Ⅱ相用量検索試験を 年 月に開始した。国内エリスロマイシン併用臨床薬理試験 (J1105) はその後の 年 ~ 月に実施されている。

3) QTc 延長に関する症例報告及び高齢者における QTc 延長の可能性

当初申請資料には、本剤投与後に QTc 延長を発現した症例に係わる学術雑誌 *Lancet*

353:980, 1999 の報告内容は含まれていたが、その後さらに Lancet 誌に掲載された同報告を巡る医師の見解ならびに申請者(ヘキスト・マリオン・ルセル本社)の見解(Lancet 353:2072, 1999)については言及していなかったため、審査センターが質問したところ、この Lancet 誌の内容、さらにその後申請者が継続して行った調査及び症例担当医師の協力の下に行われた報告された患者の QTc 間隔の延長に影響があると考えられるいくつかの遺伝子についての遺伝子解析の結果等が申請資料に追加され、最終的に本症例の延長は、その患者自身が元々有していた症状が原因と考えられたと結論づけた回答を行い、審査センターはこれを了承した。

一方、「完全な臨床データパッケージ」の安全性解析対象症例患者において、高齢者と非高齢者で層別し、両者の間で QTc 延長の頻度、程度に差を認めないか検討を求めた。申請資料のうち患者を対象とした臨床試験で本剤投与前後での心電図測定が実施されることとなっていた試験 (PJPR0019, 0023, 0024, 0056, 0057) について、高齢者 (65 歳以上) と非高齢者 (65 歳未満) で層別した集計結果が示された (追加国内試験は含まず)。本剤投与がなされた非高齢者者の総数は 1,599 例、高齢者の総数は 14 例、プラセボ投与がなされた非高齢者の総数は 519 例、高齢者 3 例であり、これらの総数 2,121 例のうち投与前後の QTc 値の変化量が測定できたのは本剤投与非高齢者 1,536 例、同高齢者 13 例、プラセボ投与非高齢者 494 例、同高齢者 3 例であった。QTc 値の変化量 (msec) の平均値±SD はそれぞれ -0.20±24.25, 12.67±20.66, 1.09±25.24, 13.33±25.17 で、高齢者では本剤投与群、プラセボ投与群いずれにおいても投与前後で平均 10msec 以上の QTc 延長がみられており、両群の程度に差がなく、生理的変動の範囲内での変動と考えると申請者は回答した。また QTc 値の最大延長の比較では、非高齢者では 120msec 延長した症例があるのに対して、高齢者では 42msec (60 才、男、120mg 1 日 1 回投与、投与前 QTc 333msec、投与後 375msec) 延長した症例であった。さらに QTc outlier (QTc 値が投与後に 440msec を超えて、かつ、10msec 以上延長した症例) の発現頻度についても高齢者では 7.7% (1/13 例; 60 才、女、120mg 1 日 1 回投与、投与前 QTc 410msec、投与後 451msec) であり、健康人長期投与試験 (PJPR0027, 0031) における QTc outlier 発現頻度は 6 カ月投与試験で 8.6% (18/209 例)、12 カ月投与試験で 9.9% (23/233 例) よりも低率であったとの回答がなされ、申請者は、症例数は少ないものの、これまでに得られた高齢者の結果からは QTc 延長の頻度、程度のいずれも非高齢者に比べて高いとは判断されないとし、審査センターはこれを了承した。

なお、申請当初、国内では患者を対象として本剤投与前後での心電図測定は実施されていなかったが、追加実施された季節性アレルギー鼻炎患者を対象としたプラセボ対照並行群間用量比較試験 (J3106) において心電図測定が 2 施設で必須検査項目として実施された。プラセボ群 55 例、60mg 群 53 例、120mg 群 54 例の心電図測定例のうち、投与後に QTc 基準値逸脱 (450msec 以上) と判定された症例はプラセボ群の 1 例のみ、投与前後で比較して QTc が 30msec 以上延長した症例の頻度はプラセボ群 7.3% (4/55 例)、60mg 群 7.5% (4/53 例)、120mg 群 3.7% (2/54 例) であった。(国内試験の QTc 値の異常の判断基準は CPMP の Point to Consider "The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicine products, CPMP/986/96, 1997" (<http://www.eudra>.

org/humandocs/PDFs/SWP/098696en.pdf/) を参照に設定されている。) 本国内試験では 65 才以上の患者登録は 120mg 群に 1 例のみであるが、この症例においては心電図測定は実施されていなかった。

以上から審査センターでは、現在のデータからは高齢者の症例集積は不十分であり、高齢者における QTc 異常の発生については市販後の安全性情報の継続的把握が必要であると考えている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が、審査センターでは、本調査結果に関して承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査の結果、基準からの重大な逸脱等は認められていない。

4. 審査センターとしての総合評価

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものと考える。ただし、適切な市販後調査を実施し、長期使用時の安全性及び高齢者における安全性を確認する必要があると考える。

審査報告 (2)

平成 12 年 7 月 19 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がとられた。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

資料概要のマウス 3 カ月混餌投与毒性比較試験 の結果の記載が適切に修正された。また、テルフェナジンと本薬の AUC に関する記載が資料概要に追加された。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用に関する主張が適当であるかについて再度確認を行った。申請者は、実験系により作用を示す濃度が異なるが、*in vivo* 試験（モルモット）で臨床用量における Cmax に近いと推測される血中レベルでケミカルメディエーターの遊離抑制が見られたこと、海外の臨床試験ではヒスタミン以外のケミカルメディエーターが主に関与するとされる鼻閉の症状に改善が見られていること等の回答を提出した。

審査センターは、添付文書における記載の一部を適切な表現に修正させた上で回答を了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

バイオアベイラビリティの種差が初回通過効果の差によるとする申請者の説明について詳細な考察を求めた。申請者は、初回通過効果に影響を与える要因のうち、肝における排出が重要な役割を果たしていると考えられること、推定肝抽出比を初回通過効果の目安とすると、ラットで特異的にバイオアベイラビリティが低い事実と一致すること等が回答された。

エリスロマイシン等との併用時の本薬の血中濃度上昇が副作用の発現等に結びついていないかについて確認された。申請者からは、海外の臨床試験で推奨用量の 4 倍量 (480mg/日) の投与でも有害事象の発現や QTc 間隔への影響がプラセボ群と差がなかったこと、また海外での使用経験 (12 億例 (patient-day) の処方実績) を考慮するとエリスロマイシン併用例における市販後報告での有害事象発現 (16 例) は低いものであると考えると回答された。審査センターは提出された有害事象の内容を確認の上、申請者の回答を了承した。なお、使用上の注意には本薬の血中濃度上昇について適切な記載を設けることを指導した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

頭痛及び肝機能異常の発現率について指摘したところ、国内及び海外の臨床試験結果から、いずれの発現頻度・重症度もプラセボ群と同程度であることが回答された。

慢性蕁麻疹の薬効評価に関し、1) 発疹の評価方法の妥当性、2) 日本と海外の間の慢性蕁麻疹の定義の差について回答を求めた。

1)については、発疹の「個数」を用いた海外での評価法は必ずしも適切でないと判断し、「赤み」と「盛り上がり」をもとに発疹スコアを用いたこと、主要な評価項目（発疹スコア（0-3点）とかゆみスコア（0-8点）の合計）は、かゆみスコアに重きを置くものであることが回答された。なお、海外試験での主要評価項目はかゆみスコアの変化である。2)については、文献等から総合的に判断して診断自体に差はないこと、プロトコル上の規定は本邦と海外とで若干違いがあるが（日本：4週間以上症状を繰り返す症例、海外：6週間に週3日以上症状を繰り返す症例）、急性蕁麻疹等はこの定義で区別されることから、対象症例に差はないのではないかと回答された。

申請時に提出されたアレルギー性鼻炎の用量検索試験において、1)中等症で用量反応性が認められなかつた理由、2)交互作用項を追加したモデルで検討を行うとした手順の正当性、3)用量反応性が示されなかつた本試験のブリッジングにおける位置付けについて回答を求めた。

1)については、投与前値が小さい場合には改善方向への変化量の範囲が小さく、環境要因の変化の影響を受けたと考えられるものの明確な理由は見いだすことができなかつた旨、回答された。2)については、事前に解析計画書中で定められたものであること、および開鍵後に行われた交互作用の検討の経緯が回答された。3)については、試験の主要目的である用量反応性の検証ができなかつたことから本試験のみでブリッジングはできないと判断されたこと、本試験では重症度によるサブグループ解析で用量反応性が示唆され、海外試験でも同様な挙動が観察されたことわかつたこと等の情報は得られたことが回答された。

審査センターは、これらの回答を了承した。

審査センターではヒスタミン誘発皮内反応試験をそれ単独ではブリッジング試験として用いることはできないと判断しているが（審査報告（1）、25～26頁参照）、専門協議においてこの判断は妥当であるとされた。

なお、審査センターでは、市販後調査において本薬の長期使用時の安全性及び高齢者における安全性を確認することを指導した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないと判断した。本品目について医薬品第一特別部会において審議されることが適當である。なお、本品目の原体、製剤とともに毒薬、劇薬のいずれにも該当しないと判断した。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適當と判断する。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウ
に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

版元名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
アレグラ錠60mg	ヘキスト・マリオン ・ルセル(株) (現アベンティス ファーマ(株))	(土)-2-[4-[1-セトキシジフェニルチル]ビペリジン]アザチロ- 2-メチルプロパン酸 一塩酸塩 (土)-2-[4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidino]- butyl]phenyl]-2-methylpropanoic acid monohydrochloride (一般的名称: 塩酸フェキソフェナジン fexofenadine hydrochloride)	6年 (注2)	規制区分 指定医薬品 要指示医薬品

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法
施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。