

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アレグラ錠 30 mg、同 60 mg

〔一 般 名〕 塩酸フェキソフェナジン

〔申 請 者〕 アベンティス ファーマ株式会社（現 サノフィ・アベンティス
株式会社）

〔申請年月日〕 平成 16 年 2 月 4 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 8 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本申請効能に関する再審査期間は 4 年とし、アレグラ錠 30mg は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 18 年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アレグラ錠 30 mg、同 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(現 サノフィ・アベンティス株式会社)
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 4 日
[剤型・含量]	1 錠中に塩酸フェキソフェナジンとして 30 mg 又は 60 mg を含有する。
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(7) 剤型追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 8 月 9 日

[販 売 名] アレグラ錠 30 mg、同 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 (現 サノフィ・アベンティス株式会社)
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 4 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、小児（7～15 歳）のアレルギー性鼻炎、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）に伴うそう痒に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

小児の有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、長期投与時の安全性も含め、製造販売後において確認する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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、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] 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。通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児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。

(下線部今回追加)

審査報告（１）

平成 18 年 7 月 21 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アレグラ錠 30 mg、同 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（現 サノフィ・アベンティス株式会社）
〔申請年月日〕	平成 16 年 2 月 4 日
〔剤型・含量〕	1 錠中に塩酸フェキソフェナジンとして 30 mg 又は 60 mg を含有する。
〔申請時効能・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
〔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。 <u>通常、6 歳以上 12 歳未満の小児には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児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。</u> なお、症状により適宜増減する。

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 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

アレグラ錠 30 mg 及びアレグラ錠 60 mg の有効成分である塩酸フェキソフェナジン（本薬）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の塩酸塩として米国の Aventis Pharmaceuticals Inc.により合成された選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。

近年、テルフェナジンにより、心室性不整脈等の QTc 延長を伴う心血管系の重篤な副作用がまれに現れることが明らかとなり、本薬はこれを改善するために開発され、成人ではロラタジン同様、H₁ 受容体に対する選択性が高く眠気の少ない抗アレルギー薬として位置づけられている。

本邦では、アレグラ錠 60 mg は、成人に対して 1 回 60 mg を 1 日 2 回の用法・用量で、2000 年 9 月に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」、2002 年 4 月に「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」の効能で承認を取得している。今般、アレグラ錠 30 mg については 6 歳以上 12 歳未満の小児における新用量のための剤型追加に係る承認申請がなされ、既承

認製剤であるアレグラ錠 60 mg については小児への適応拡大に係る一部変更承認申請がなされた。

本薬は、海外では 1996 年 3 月に英国で承認されたのを始めとして、2006 年 6 月現在、12 歳以上の小児から成人に対して、本薬のカプセル剤 (60 mg) 又は錠剤 (60、120、180 mg) が、米国、欧州各国を含む 100 以上の国と地域で承認され、50 以上の国と地域で販売されている。また、小児に対する適応については、2006 年 6 月現在、6 歳以上 12 歳未満の小児に対して、1 回 30 mg を 1 日 2 回の用法・用量で、米国では季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を、英国、フランス、スイス及びオーストラリアでは季節性アレルギー性鼻炎を適応として承認され、72 の国と地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬は、既承認製剤アレグラ錠 60 mg (承認番号：21200AMY00202) の有効成分塩酸フェキソフェナジンであり、本申請に際して原薬に係る新たな資料は提出されていない。

今般剤型追加申請された「アレグラ錠 30 mg」(本剤^{*})は、既承認製剤「アレグラ錠 60 mg」の処方書を基に開発され、同一成分組成比の内核を有し同一組成のコーティング液によるコーティングが施されたフィルムコーティング錠である。内核に対するコーティング量が既承認製剤及び臨床試験で用いられた 30 mg 製剤において ■■■% であるのに対し、本剤では ■■■% に変更されている。なお、既承認製剤と本剤、並びに臨床試験に使用された 30 mg 製剤と本剤の生物学的同等性については、「4. 臨床に関する資料、1) 生物学的同等性」を参照のこと。

本剤の製造工程は、■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程・■■■工程 (■■■) であり、そのうち、■■■工程及び■■■工程が重要工程とされ、それぞれの工程において得られる中間製品の品質が社内管理値により管理されている。■■■工程までは、米国の Aventis Pharmaceuticals Inc. (現 sanofi-aventis U.S. LLC) ■■■工場で行われ、■■■工程はアベンティス ファーマ株式会社 (現、サノフィ・アベンティス株式会社) ■■■工場で行われる予定とされている。なお、フィルムコーティングに用いられる■■■と■■■及び■■■と■■■の■■■は■■■社 (米国) にて行われる場合もあるとされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル)、純度試験 (<類縁物質>HPLC 法)、含量均一性試験、溶出試験及び含量 (HPLC 法) が設定されている。なお、本剤において認められた不純物は、すべて既承認製剤で既知のものであり、新たな分解生成物は認められなかった。また、本剤の規格及び規格値は、性状について本剤が「フィルムコーティング錠」、60 mg 錠が「フィルムコート錠」と表現されたことを除き、他のすべての試験項目において、既承認製剤と同様に設定された。なお、■■■、■■■、■■■、■■■及び■■■についても検討されたが、規格及び試験方法には設定されていない。

製剤の安定性試験として、PTP 包装 (気密) 或いはプラスチックボトル包装 (気密) が施され

^{*} 2. 品質に関する資料において、「本剤」は今般新たに剤型追加申請された「アレグラ錠 30 mg」を指す。

た製剤について、長期保存試験（25℃/60%RH/36 カ月）、加速試験（40℃/75%RH/6 カ月）、温度苛酷試験（＜冷凍／解凍サイクル＞/28 日及び＜熱サイクル＞/28 日）並びに湿度苛酷試験（30℃/90%RH/3 カ月）が実施された。また、ガラスシャーレ（開放）に保存された製剤について湿度苛酷試験及び光苛酷試験（D65 蛍光ランプ/12 日）が実施された。試験項目としては性状、硬度、水分、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量及び微生物限度試験が設定された。その結果、長期保存試験及び加速試験において、PTP 包装では、類縁物質 A 及び類縁物質の合計並びに水分の増加、プラスチックボトル包装では、類縁物質 A 及び類縁物質の合計の増加、光苛酷試験において類縁物質 A 及び類縁物質の合計の増加がそれぞれ認められたが、他の試験項目には明らかな変化は認められず、規格を設定した項目についてはいずれも規格値の範囲内であった。湿度苛酷試験では、開放状態において性状の変化（膨潤）、硬度の低下、水分の増加及び溶出率の低下が認められた。以上の結果を踏まえ、市販予定包装形態である PTP 包装或いはプラスチックボトル包装を施した本剤の有効期間は、室温で3年以上と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、本剤の長期保存試験において水分の増加が認められたことから、水分が本剤の品質に影響を及ぼす可能性及び水分を規格に設定しなくとも本剤の品質を保証できるとする根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。通常、水分が経口製剤の品質に影響を及ぼす可能性がある事項として、含量の低下、分解物の増加、溶出率の低下などが考えられるが、本剤については含量、純度試験及び溶出試験を規格に設定しており、含量、純度試験及び溶出試験のいずれも許容範囲内の変化であった。また、原薬は、安定性試験成績より、水分に安定であると考えられること、製剤の製造工程において[]工程を重要工程と位置づけ[]を管理していること及び長期保存試験成績において水分は増加したものの、含量、純度試験及び溶出試験は許容範囲内の変化であったことから、本剤については水分を規格に設定せずとも含量、純度試験及び溶出試験の試験結果により品質を保証できると考える。

機構は、本剤と既承認製剤では、形状の違い（本剤は円形、既承認製剤は楕円形）はあるが、ともに同色の錠剤であることから、両製剤の識別性を高める必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、両製剤は形状が異なるのみでなく、表面に含有量を示す刻印を施すことから、識別性は確保されるものとする旨回答した。

機構は、本剤の有効期間を「3年以上」とする根拠について、申請者の見解を求めた。

申請者は、市場に供給する製剤については、最新の安定性試験成績に基づき使用期限を設定・表示する予定であり、本剤に関しては現時点において3年と考えている旨説明した。

機構は以上の回答を了承し、申請者の設定した規格値並びに貯蔵方法及び有効期間（3 年）を妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

下線部は新薬承認情報提供時に置換えた。

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）に伴うそう痒の基本的な発症機序は、成人と小児で変わらないと考えられていることから、既承認効能における効力を裏付ける薬理試験で成人と同様に小児での臨床効果を説明することは可能であるとして、新たな薬理試験は実施されていない。また、本薬の安全性薬理試験については、既承認申請時に一般薬理試験として提出された資料をもとに審査が終了しており、本申請に際して新たな試験は実施されていない。

2) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

3) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

毒性試験については、初回申請時に単回、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験、抗原性試験の結果が提出され評価されている。その後、海外で実施されたマウス生殖発生毒性試験（単一試験計画法）の結果が、本申請に際し評価資料として提出されている。

マウス生殖発生毒性試験（単一試験計画法）は、本薬 0、0.625、1.25、2.5%混餌投与で実施されており、本薬摂取量(mg/kg/day)としてF₀雄では0、993～1180、2064～2287、4101～4842 mg/kg/day、帝王切開群F₀雌交配前では0、1208～1300、2368～2655、4678～5419 mg/kg/day、妊娠0～17日では0、872～1385、1749～3026、3599～5393 mg/kg/day、自然分娩群F₀雌交配前では0、1109～1308、2164～2744、4283～5463 mg/kg/day、妊娠期間中では0、922～1346、1719～2640、3594～4650 mg/kg/day、授乳期間中では0、1857～3052、4041～5878、8079～11578 mg/kg/dayであった。F₀雄では、本薬による影響が認められず、F₀雌の帝王切開群では1.25%群の25匹中1匹が死亡し、剖検により肝臓の肥大が認められ、F₀雌の自然分娩群では2.5%群で25匹中1匹が死亡し、体重減少、痩せて円背、剖検で腎臓と肝臓の色調淡明化が認められた。死亡例の病理組織学的検査は実施されていないものの、本試験の他の動物で肝臓の肥大、肝臓及び腎臓の色調淡明化が確認された個体は認められなかったこと、マウス3カ月間混餌投与毒性試験で同様の剖検所見は認められていないことから、本薬との関連の可能性は低いと考えられている。F₁胎児、F₁出生児、F₂胎児で本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量はF₀親動物の一般毒性と受胎能、F₀雌親動物の母体機能、F₁胚・胎児発生及び出生児の発生への影響に対して全て2.5%（雄：4101～4842 mg/kg/day、雌：3594～11587 mg/kg/day）と判断されている。

別途実施したTK試験において、本薬2.5%投与時のフェキソフェナジンのAUC₍₀₋₂₄₎はF₀雄（最低28日間投与後）48205 ng·hr/mL、F₀雌（交配前14日間投与後）35984 ng·hr/mL、（交配前14日間～妊娠第17日投与後）48566 ng·hr/mL、（交配前14日間～授乳第4日投与後）243901 ng·hr/mL、（交配前14日間～授乳第21日投与後）56338 ng·hr/mLであり、日本人小児O3101試験において30 mgを1日2回投与された最終投与後のAUC_(0-∞)を2倍した値1702 ng·hr/mLと比較し、十分な量が曝露されていたと判断されている。

<審査の概略>

機構は、幼若動物を用いた試験を実施する必要があるか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験成績について、既承認申請時に提出したマウス 3 カ月間混餌投与毒性試験、イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験、イヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験において認められた毒性所見としては、マウスで軽度の体重増加抑制、軽度の摂餌量減少、イヌで流涎、嘔吐、黄白変色便（未吸収被験物質含む）のみであった。また、本薬の前駆物質のテルフェナジンのラット周産期及び授乳期投与毒性試験において、成長発達及び生殖能力に異常は認められず、別途実施した ^{14}C -塩酸フェキソフェナジンを妊娠 18 日のラットに経口投与した場合の胎児への放射能移行濃度は母体血漿中濃度の 1/6 であり、また、授乳期のラットに経口投与した場合の乳汁中の放射能濃度は、母体の血漿中濃度とほぼ等しかったことから、この試験において、胎児及び出生児は十分な量の曝露を受けていたと推察される。さらに本申請に際し提出したマウス生殖発生毒性試験（単一試験計画法）においても、 F_1 児の生存率、一般状態、体重、成長発達、中枢神経、成熟後の生殖能への影響も認められなかったことから、幼若動物で毒性を発現する可能性は低いと考えた。

臨床試験成績について、16 歳以上を対象とした国内臨床試験及び 12 歳以上を対象とした海外臨床試験において、特段懸念される副作用は報告されていない。さらに、6～11 歳を対象とした米国及びカナダにおける臨床試験において、本薬の安全性が確認された。また、本薬を成人の投与した際に殆ど代謝を受けなかったことから、小児において薬物代謝が十分に行われなかったとしても、その寄与は少ないと考える。

機構は、ラット周産期及び授乳期投与毒性試験の最高用量（150 mg/kg/day）投与時の胎児の予測血漿中濃度が、日本人小児の O3101 試験の C_{max} を下回ること、乳汁を介した F_1 児の曝露量は不明であることから、申請者の主張は不十分と考える。しかしながら、小児での臨床試験開始時には海外で小児を含むヒトでの安全性データが存在していたこと、本申請に際して提出されたマウス生殖発生毒性試験において、母動物の生殖能への影響及び催奇形性は認められていないことなどから、幼若動物を用いた試験を実施したとしても新たな情報を得る可能性は少ないとして申請者の見解を了承した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物学的同等性

(1) 既承認製剤（アレグラ錠 60 mg）と申請製剤（アレグラ錠 30 mg）との生物学的同等性（5.3-1: ANSC-03-006、ANSC-03-007）

既承認製剤と申請製剤の生物学的同等性について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号及び平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号）に基づき溶出試験が実施され、判定基準に適合し、両製剤間の生物学的同等性が確認された。

(2) 臨床試験に用いた 30 mg 製剤（本薬 30 mg 錠）と申請製剤との生物学的同等性（5.3-2: QKAN-2003-0411-ANA）

臨床試験に用いた 30 mg 製剤と申請製剤の生物学的同等性について、「経口固形製剤の処方変更

の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号及び平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号)に基づき溶出試験が実施され、判定基準に適合し、両製剤間の生物学的同等性が確認された。

(3) カプセル製剤 (60 mg) と既承認製剤 (アレグラ錠 60 mg) との生物学的同等性 (初回申請概要添付資料へ41)

カプセル製剤と既承認製剤 60 mg 錠の生物学的同等性については、アレグラ錠 60 mg の承認申請時に検討された。外国人健康成人男子にクロスオーバー法にてカプセル製剤 60 mg と既承認製剤 60 mg 錠が経口投与され、カプセル製剤と比較して既承認製剤におけるフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の比の 90%信頼区間がそれぞれ 80~125%の範囲内であったことから、両製剤間の生物学的同等性が確認されている。

2) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態及び薬力学に関する資料として、日本人健康成人を対象とした臨床薬物動態 (PK) 試験報告書 (5.3-4: J001 試験) と、日本人小児アレルギー鼻炎患者における PK 試験報告書 (5.3-5: O3101 試験)、ポピュレーション PK 試験報告書 (5.3-6: C3066/C3077 試験) 及び臨床薬力学 (PD) 試験 (5.3-7: PJPR0037 試験、5.3-8: I1119 試験) 報告書、合計 5 試験に関する報告書が提出された。なお、本薬の血漿中濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で定量され、定量範囲は ■~■ ng/mL であった。

(1) 健康成人を対象とした臨床試験成績

<日本人における成績>

① 第 I 相試験 (5.3-4: J001 試験<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男子 (PK 解析対象例数 40 例 [本薬各用量群、各 8 例]) に、本薬 (カプセル製剤) 20 mg (20 mg×1)、60 mg (60 mg×1)、120 mg (60 mg×2) 及び 240 mg (60 mg×4) を空腹時に単回経口投与したとき、本薬は経口投与後速やかに吸収され、 $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} は投与量に依存して増加した。本薬 60 mg 投与後の $AUC_{(0-\infty)}$ は 1445 ng・hr/mL、35.8 % (平均値、変動係数、以下同様)、 C_{max} は 248 ng/mL、45.0%、 t_{max} は 2.2 時間、38.5%、 $t_{1/2}$ は 9.6 時間、59.5 %であった。

(2) アレルギー性鼻炎の小児患者を対象とした臨床試験成績

<日本人における成績>

① アレルギー性鼻炎の日本人小児患者における薬物動態 (5.3-5: O3101 試験<20■年■月~20■年■月>)

アレルギー性鼻炎の日本人小児患者 (7~15 歳) を対象とした第 III 相試験 (5.3-5: O3101 試験) において、本薬投与群 (30 mg 錠 (7~11 歳)、60 mg 錠 (12~15 歳)) を 1 日 2 回 (朝食後・就寝前) 4 週間経口投与) のうち薬物動態の検討が可能であった 69 例の症例から得られた 137 時点の血漿中薬物濃度値から海外のポピュレーションパラメータを用いたベイズ推定法により、被験者

ごとの薬物動態パラメータの推定を行った。算出した薬物動態パラメータは、本薬 30 mg 錠群（7～11 歳、50 例）及び 60 mg 錠群（12～15 歳、19 例）で、それぞれ CL/F（平均値、変動係数、以下同様）が 40.1 L/hr、36.4% 及び 51.6 L/hr、21.1%、 $AUC_{(0-\infty)}$ は 851 ng·hr/mL、38.2% 及び 1215 ng·hr/mL、22.1%、 C_{max} は 150 ng/mL、51.7% 及び 185 ng/mL、41.8% であった。

また、薬物動態パラメータ（CL/F、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 C_{max} ）と被験者背景因子（体重、身長、年齢、性）との関連性を検討した結果、CL/F の変動要因として年齢、体重及び身長の影響が示唆された。

<外国人における成績>

① アレルギー性鼻炎の外国人小児患者における PPK 解析（5.3-6: C3066/C3077 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

アレルギー性鼻炎の外国人小児患者（6～11 歳）を対象とした第Ⅲ相臨床試験（5.3-6: C3066/3077 試験）において、本薬（1 回 15、30、60 mg 錠を 1 日 2 回、2 週間投与）が投与された薬物動態解析対象 593 例の症例から得られた 730 時点の血漿中薬物濃度値を用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）による母集団薬物動態解析（PPK 解析）が実施された。ポピュレーションモデルの構築にあたり Objective function value (OFV) を指標として最も良くフィットするモデルを選択し、基本モデルを構築した。次にポピュレーションモデルに影響を与える変動要因を検討し、得られた変動要因を組み込んで最終モデルとした。最終モデル構築に際して薬物動態パラメータと被験者背景因子（年齢、体重、身長、体表面積、性、投与量、人種）の相関性を重回帰分析により検討を行った結果、性別、投与量、人種に関しては薬物動態に対する影響は認められなかった。

PPK 解析から得られた本薬の薬物動態パラメータは CL/F が $0.306 \times \text{身長 L/hr}$ （平均値）、分布容積（Vss）が $79.3 \pm 21.7 \text{ L}$ （平均値±標準偏差）で、CL/F の変動要因としての身長の影響が示唆された。

② アレルギー性鼻炎の外国人小児患者に本薬 30 mg 及び 60 mg を投与したときの薬物動態（5.3-7: PJPR0037 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

アレルギー性鼻炎の外国人小児患者（7～12 歳、15 例）に本薬（カプセル製剤）30 mg（30 mg × 1）及び 60 mg（30 mg × 2）をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与したとき、本薬は経口投与後速やかに吸収され、 $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} は投与量に依存して増加し、 $AUC_{(0-\infty)}$ はそれぞれ 1091 ng·hr/mL、36.7% 及び 1900 ng·hr/mL、26.1%（平均値、変動係数、以下同様）、 C_{max} は 184 ng/mL、48.1% 及び 280 ng/mL、43.3%、 t_{max} は 2.2 時間、38.3% 及び 2.5 時間、26.3%、 $t_{1/2}$ は 8.8 時間、34.5% 及び 9.1 時間、38.8% であった。

(3) 国内外の小児における薬物動態の比較

① 7～11 歳の小児に本薬 30 mg を投与した時の薬物動態

アレルギー性鼻炎の日本人小児患者（7～11 歳、5.3-5: O3101 試験）に本薬 30 mg 錠を投与した時の推定薬物動態パラメータの平均値より得た血漿中濃度シミュレーションカーブは、当該患者層とほぼ同じ体格である同年代の外国人アレルギー性鼻炎の外国人小児患者（7～12 歳、5.3-7: PJPR0037 試験）に本薬 30 mg カプセルを投与した時の血漿中濃度推移とほぼ同様な推移パターン

を示した(図1)。また、O3101試験(5.3-5)のアレルギー性鼻炎の日本人小児患者における $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値(変動係数)は $851 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (38.2%) であり、PJPR0037試験(5.3-7)及びC3066/C3077試験(5.3-6)におけるアレルギー性鼻炎の外国人小児患者と同じ範囲の値(平均値(変動係数)はそれぞれ $1091 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (36.7%)、 $730 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (38.9%))を示した。

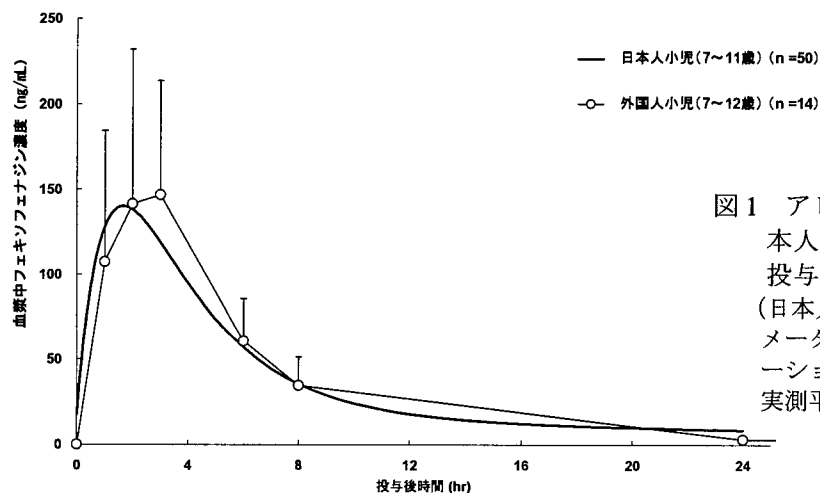


図1 アレルギー性鼻炎の小児患者(日本人及び外国人)に本薬 30 mg を投与したときの血漿中濃度推移(日本人小児(n=50): 推定薬物動態パラメータの平均値より算出したシミュレーションカーブ、外国人小児(n=14): 実測平均値+標準偏差)

以上より申請者は、今回適応追加を考えている 7~11 歳の日本人小児に本薬 30 mg (錠) を投与したときの薬物動態プロファイルは、同年代の外国人小児に本薬 30 mg (カプセル) を投与したときと類似していると考えられる旨を説明した。

② 12~15 歳の小児に本薬 60 mg を投与した時の薬物動態

アレルギー性鼻炎の日本人小児患者(12~15 歳、5.3-5: O3101 試験)に本薬 60 mg 錠を投与した時の推定薬物動態パラメータの平均値より得た血漿中濃度シミュレーションカーブを、日本人健康成人男性(5.3-4: J001 試験)に本薬 60 mg 錠を投与した時の血漿中濃度推移と比較したところ、ほぼ同様な推移パターンを示した(図2)。両試験における $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値(小児患者: $1215 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (変動係数 22.1%)、健康成人: $1445 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ (変動係数 35.8%))は同程度であり、また、O3101 試験の各症例の $AUC_{(0-\infty)}$ は、J001 試験と同じ範囲の値を示した。

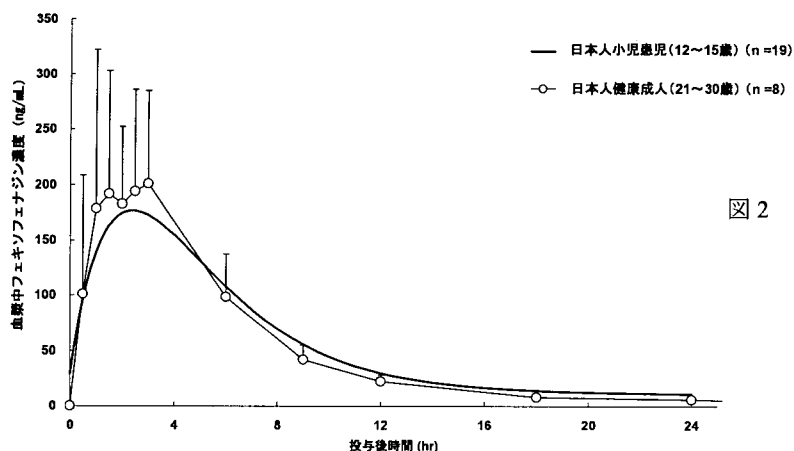


図2 日本人アレルギー性鼻炎小児患者及び日本人健康成人男子に本薬 60 mg を投与したときの血漿中濃度推移(小児患者(n=19): 推定薬物動態パラメータの平均値より算出したシミュレーションカーブ、健康成人(n=8): 実測平均値+標準偏差)

以上より申請者は、今回適応追加を考えている 12~15 歳の日本人小児に本薬 60 mg 錠を投与し