

審議結果報告書

平成 24 年 11 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ディレグラ配合錠
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成24年1月30日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体（塩酸プソイドエフェドリンのみ）及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
1	下 3	医療用医薬品 (2) <u>新</u> 医療用配合剤	医療用医薬品 (2) 医療用配合剤

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 11 月 13 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]	ディレグラ配合錠
[一 般 名]	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 30 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (2) 医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

[販 売 名] ディレグラ配合錠
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 1 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、心血管系及び神経系有害事象等の発現状況、長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに検討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・効果及び用法・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

[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 日 2 回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレナーゼ配合錠 (申請時)
[一 般 名]	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者 名]	サノフィ・アベンティス株式会社 (現 サノフィ株式会社)
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 30 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎
[申請時用法・用量]	通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠 (フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg) を 1 日 2 回空腹時に投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤は、有効成分として抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン塩酸塩 (以下、「FEX」) 及び α 交感神経刺激薬である塩酸プソイドエフェドリン (以下、「PSE」) を含有する配合剤である。

本邦において、FEX の経口製剤 (「アレグラ錠 30 mg」, 「アレグラ錠 60 mg」) 及び「アレグラ OD 錠 60 mg」は、成人及び 7 歳以上の小児に対し、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) に伴うそう痒に係る効能・効果で承認されている。PSE を有効成分とする医療用医薬品は本邦では販売されていないが、「鼻炎用内服薬製造 (輸入) 承認基準等について」(平成 5 年 1 月 29 日付 薬発第 64 号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知) において鼻炎症状の緩和を目的とした成分として収載されており (1 日最大分量 180 mg)、鼻炎用内服薬、かぜ薬等の一般用医薬品として、抗ヒスタミンとの配合剤が販売されている。

アレルギー性鼻炎の 3 主徴のうち、くしゃみや鼻汁は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエン等のヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果は、くしゃみや鼻汁に対する効果ほど強くないとされており、鼻閉症状が強い患者には、抗ロイコトリエン薬、点鼻用血管収縮薬 (α 交感神経刺激薬)、鼻噴霧用ステロイド薬等との併用が推奨されている (鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版)。FEX 及び PSE の配合剤 (以下、「FEX/PSE 配合剤」) である本剤は、FEX に、鼻閉に対して有効な PSE を配合することにより、FEX 単剤では鼻閉に十分な効果が得られないアレルギー性鼻炎患者において、鼻閉症状に対する改善効果を補うことを目的として、開発が行われた。

海外において本剤と同一の製剤は承認されていないが、1 日 2 回投与製剤である FEX/PSE 60/120 mg 配合剤及び 1 日 1 回投与製剤である FEX/PSE 180/240 mg 配合剤が、2012 年 5 月現在、医療用医薬品

として 24 の国又は地域で、また OTC (Over the counter drug) として米国等、6 の国又は地域で承認されている。

本邦において、本剤の臨床開発は 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等からアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、申請時の「アレナーゼ配合錠」から「デイレグラ配合錠」に変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

FEX は、日本薬局方 (日局) 収載品であり、既承認品目であるアレグラ錠 30 mg、アレグラ錠 60 mg 及びアレグラ OD 錠 60 mg に含まれる原薬と同一である。今回 FEX に係る新たな資料は提出されていない。また、PSE は日本薬局方外医薬品規格収載品であり、製造方法に関する資料が提出されている。

1) 製造方法

PSE は を出発物質として合成される。

重要工程として、 工程、 工程、 工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、 及び が管理されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に FEX 30 mg 及び PSE 60 mg を含有するフィルムコーティング錠である。 。

製剤は 。

が添加剤として含まれ、 によりフィルムコーティングされている。なお、覚せい剤取締法 (昭和 26 年法律第 252 号) 第 2 条第 5 項に規定する覚せい剤原料に該当しないように、本剤はプソイドエフェドリンの配合割合が全量の 10%以下となるように設計されている。

2) 製造方法

製剤は、 打錠、及びフィルムコーティングからなる工程により製造される。なお、 工程、 工程、 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー<HPLC>）、製剤均一性（含量均一性試験<HPLC>）、溶出性（HPLC）並びに定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験の結果は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミビ ロー包装	18 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）に包装し、アルミピロー包装で室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

< 審査の概略 >

(1) 原薬及び製剤について

機構は、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超えることから新添加剤に該当するカルナウバロウが含まれている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、カルナウバロウは日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、カルナウバロウについては提出された資料より、今回の使用量における安全性上の問題はないと考えられる（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>（4）新添加物の安全性評価」の項参照）ことから、機構は、本剤におけるカルナウバロウの使用について、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

FEX 及び PSE を併用することの妥当性を裏付ける薬理試験は実施されていないが、FEX の初回申請時資料及び PSE の公表文献より、FEX 及び PSE はそれぞれ異なる作用機序を有する薬剤であり、FEX 及び PSE の併用により新たな薬理作用が発現する可能性は低いと考えられ、併用の有用性を予

測することは可能であるとして新たな検討はされていない。また、安全性薬理試験についても、上記に加えて、FEX を主活性代謝物とするテルフェナジン及び PSE の併用投与による毒性試験、及び臨床試験より、臨床上問題となる相互作用が認められていないことから、新たな検討はされていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

FEX の初回申請時資料及び PSE の公表文献に基づいた各単剤の薬物動態プロファイルを踏まえると、FEX 及び PSE はいずれも大部分が未変化体として排泄され、排泄に関与するトランスポーターが両薬剤で異なることから、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられること、また、臨床薬理試験においても薬物動態学的相互作用が認められなかったこと（「4. (i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」参照）から、新たな非臨床薬物動態試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

PSE 及び FEX/PSE 配合剤の毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験成績が提出された。なお、FEX はテルフェナジンの主活性代謝物であることから、テルフェナジン/PSE 併用毒性試験の結果に基づき FEX/PSE 併用時の毒性が評価されている。また、本剤はカルナウバロウが新添加物として配合されることから、カルナウバロウの安全性についても評価されている。

(1) 単回投与毒性試験（参考資料 4.2.3.1-1）

雌雄 SD ラットにテルフェナジン（600 mg/kg）、PSE（420～3200 mg/kg）又はテルフェナジン/PSE（600/420～3200 mg/kg）が単回経口投与された。テルフェナジン 600 mg/kg 投与による死亡は認められず、PSE 投与による LD₅₀ は 1674 mg/kg、テルフェナジン/PSE 投与による LD₅₀ は 3017 mg/kg であった。一般状態の観察では、PSE 群及びテルフェナジン/PSE 群で振戦、痙攣、抑うつ、過度の流涎、鼻汁及び紅涙が認められ、テルフェナジン群で認められなかったことから、一般状態の変化は PSE に起因するものと考えられている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、主な試験としてラット及びイヌにおける 3 ヶ月間経口投与毒性試験が実施された。テルフェナジン/PSE 併用時の主な所見として、PSE のアドレナリン様作用に起因すると思われる所見（流涎、脱毛、頭部痙攣、過活動、運動失調、浅速呼吸、散瞳等）が認められたものの、PSE 単独投与で認められた所見と類似しており、PSE の無毒性量もテルフェナジン/PSE 併用投与及び PSE 単独投与で同量であったことから、テルフェナジンの併用により PSE の毒性が増強される可能性はほとんどないと考えられている。

1) ラットにおける 3 ヶ月間経口投与試験（参考資料 4.2.3.2-2）

雌雄 SD ラットにテルフェナジン/PSE が 0/0（溶媒）、15/30、50/100 又は 150/300 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月間経口投与された。50/100 mg/kg/日以上投与群で PSE に起因すると考えられる体重増加、摂餌量の軽微な減少、流涎及び脱毛が認められ、150/300 mg/kg/日投与群で ALT の軽度上昇が認められ

た。以上の結果より、本試験の無毒性量は 15/30 mg/kg/日と判断されている。

2) イヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験 (参考資料 4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬に PSE が 5 又は 50 mg/kg/日、あるいはテルフェナジン/PSE が 0/0 (溶媒)、2.5/5、12.5/25 又は 25/50 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月間経口投与された。初回投与 24 時間以内に、PSE 50 mg/kg/日投与群で死亡 2/8 例及び瀕死状態による安楽死 1/8 例、テルフェナジン/PSE 25/50 mg/kg/日投与群で死亡 3/8 例及び瀕死状態による安楽死 1/8 例が認められたことから、投与 2 日目以降は、PSE 50 mg/kg/日投与群及びテルフェナジン/PSE 25/50 mg/kg/日投与群の投与量を、それぞれ 40 mg/kg/日及び 20/40 mg/kg/日に減量された。死因は、PSE による心臓又は呼吸中枢の機能障害と考えられ、投与量を減量した投与 2 日目以降は死亡及び安楽死は認められなかった。一般状態の観察として、主にテルフェナジン/PSE 12.5/25 mg/kg/日投与群及び 25/50 mg/kg/日投与群、並びに PSE 50 mg/kg/日投与群で頭部痙攣、過活動、運動失調、浅速呼吸、散瞳、摂餌量減少及び一過性の体重減少が認められ、用量依存性であった。以上の結果より、本試験の無毒性量は PSE 群で 5 mg/kg/日、テルフェナジン/PSE 併用群で 2.5/5 mg/kg/日と判断されている。

(3) 生殖発生毒性試験

テルフェナジン/PSE 併用の経口投与による試験として、妊娠ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。ラットにおいては、テルフェナジン投与に起因する母動物及び胚・胎児に対する毒性が認められ、ウサギにおいては主に PSE 投与に起因する胎児毒性が認められた。

1) ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 (参考資料 4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラットにテルフェナジン/PSE が 0/0 (溶媒)、15/30、50/100 又は 150/300 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日目から 18 日目まで経口投与された。150/300 mg/kg/日投与群で 1/20 例が妊娠 19 日目に死亡し、死因は、毒性症状に加えて多数の死亡胎児吸収が生じたことによるストレスと考えられた。母動物については、50/100 mg/kg/日投与群で流産が認められ、150/300 mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重減少、流産、脱毛が認められた。胚・胎児については、150/300 mg/kg/日投与群で母動物毒性に関連すると考えられる体重減少が認められた。150/300 mg/kg/日投与群の 2/182 例で胎児奇形 (外脳 1 例、過剰尾及び生殖乳頭を伴う鎖肛 1 例) が認められたが、これは自然発生でも認められる奇形であり (Lang PL. *Historical Control Data for Development and Reproductive Toxicity Studies using the Crl:CD[®]BR Rat*. 1993、MARTA and MTA. *Historical Control Data (1992-1994) for Developmental and Reproductive Toxicity Studies using the Crl:CD[®](SD)BR Rat*. 1996、田嶋嘉雄. *実験動物の生物学的特性データ*. 401-405, 1989)、本試験では各 1 例のみでしか認められていないことから、テルフェナジン/PSE の催奇形性によるものではなく、偶発的なものと考えられている。

骨格検査では 150/300 mg/kg/日投与群の多くの胎児で骨化遅延が認められ、胎児重量が減少したことに関連すると考えられている。また、150/300 mg/kg/日投与群の 5/96 例の胎児では波状又はよじれた肋骨が骨化遅延を伴って認められたが、これは主にテルフェナジンの影響により生じた骨化遅延に子宮筋の収縮、胎児の自発的運動等の物理的作用が加わって一時的に生じたものと考えられている。なお申請者は、ラット器官形成期の投与により生じた波状肋骨は出生後の成長に伴い回復することが報告されていること (Nishimura et al. *Arzneimittelforschung*. 32:1518-1522, 1982、Kast A. *Experimental*

and *Toxicologic Pathology*. 46:203-210, 1994) を併せて説明している。

母動物毒性及び胎児毒性としてそれぞれ、母動物の体重減少、並びに胎児の体重減少、骨化遅延及び波状肋骨が認められていることから、本試験の無毒性量は母動物で 15/30 mg/kg/日、胚・胎児で 50/100 mg/kg/日と判断されている。

2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 (参考資料 4.2.3.5.2-2)

妊娠 NZW ウサギに、テルフェナジン/PSE が 0/0 (溶媒)、10/20、30/60 又は 100/200 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日目から 19 日目まで経口投与された。母動物については、100/200 mg/kg/日投与群で 3/18 例が死亡し、他の 1/18 例で完全吸収 (胎児 1 例) が認められた。胚・胎児については、100/200 mg/kg/日投与群で、一腹児重量及び胎児重量の軽度減少が認められた。また、10/20 mg/kg/日投与群の 1/104 例の胎児で水腎を伴う胎児奇形が、100/200 mg/kg/日投与群の 1/81 例の胎児で脊柱側弯を伴う胎児奇形がそれぞれ認められたが、水腎は自然発生でも認められており (Palmar AK. *Lab Anim.* 2:195-206, 1968, Ema M et al. *Congenital Anomalies*. In print)、用量依存的でないこと、脊柱側弯は本試験では 1 例のみにしか認められていないことや臨床において FEX/PSE 配合剤投与に関連すると考えられる催奇形性作用の報告もないことから、テルフェナジン/PSE はウサギにおいて明らかな催奇形性作用を示さないと判断されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は母動物で 30/60 mg/kg/日、胚・胎児で 100/200 mg/kg/日と判断されている。

(4) 新添加物の安全性評価

使用されているカルナウバロウの 1 日最大投与量が経口投与による使用実績を超えることから、安全性に関する資料として公表文献 (単回投与、反復投与、遺伝及び生殖発生毒性試験成績: Final Report on the Safety Assessment of Candelilla Wax, Carnauba Wax, Japan Wax, and Beeswax. *Int J Toxicol.* 3: 1-41, 1984, Rowland IR et al. *Food Chem Toxicol.* 20: 467-471, 1982, Parent RA et al. *Food Chem Toxicol.* 21: 85-87, 1983, SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax* (expressed on 11 July 2001)、Carnauba wax. *WHO Food Additive Series*, No.30, 1993, nos 758 on INCHEM、石崎睦雄, 上野清一. *食品衛生学雑誌*. 28: 498-501, 1987、Parent RA et al. *Food Chem Toxicol.* 21: 89-93, 1983) が提出され、これらの毒性試験において問題となる毒性所見は認められていないこと、またカルナウバロウは医薬品、食品及び化粧品に広く使われていることも踏まえ、安全性に特段の問題はないと判断されている。

< 審査の概略 >

(1) 小児に投与した際の安全性について

機構は、本剤の適応対象として 12 歳以上の小児を含むことから、小児に対する本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、テルフェナジンを投与した単回投与毒性試験において、小児で臨床使用上懸念される毒性は特に認められていないこと、PSE を投与した単回及び反復投与毒性試験において、振戦、痙攣、流涎、散瞳、不穏、過活動、浅速呼吸等の心血管系及び中枢神経系に対する影響が認められたものの、成長発達に対する直接的な影響を示唆する所見は認められていないこと、イヌ 3 ヶ月間経口投与毒性試験において、テルフェナジン/PSE 併用時に認められる所見は主に PSE の薬理作用に起因するもの

と推察され、併用により PSE の毒性が増強される可能性はほとんどないと考えられると説明した。また、FEX/PSE 配合剤は海外において 12 歳以上の小児における使用実績が多くあり、小児特有の有害事象は報告されていない（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 小児における有効性及び安全性について」の項参照）ことから、小児特有の安全性の問題は生じないと考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また、テルフェナジン/PSE 併用による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績及びカルナウバロウの安全性評価より、FEX/PSE 併用時の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250<5.3.1.2>) 及び食事の影響試験 (ALI11251<5.3.3.4-1>) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (PJPR0043<5.3.3.4-2>) の成績が提出された。血漿中 FEX 濃度及び血漿中 PSE 濃度は、BDR11250 及び ALI11251 試験では液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 法により測定され、定量下限はそれぞれ 0.500 及び 3.00 ng/mL であり、PJPR0043 試験では LC-MS/MS 法により測定され、定量下限はそれぞれ 1.0 及び 10 ng/mL であった。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

<国内臨床試験>

1) 日本人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.2 : BDR11250 試験<■■■■年■■■■月>)

日本人健康成人男性 (54 例) を対象とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、FEX/PSE 60/60 mg 配合剤を 1 回 1 錠又は本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) 1 回 2 錠を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与したときの薬物動態及び安全性が検討された。

用法・用量は、コホート 1 では FEX/PSE 60/60 mg 配合剤 1 回 1 錠 (FEX/PSE 60/60) 又は FEX 60mg 1 回 1 錠 (FEX 60) を、コホート 2 では本剤 1 回 2 錠 (本剤) 又は FEX 60 mg 1 回 1 錠 (FEX 60) を、それぞれ 1 日 2 回 (朝及び夕、投与 5 日目は朝のみ) 空腹時に経口投与することと設定され、反復投与期間は 5 日間、休薬期間は 10 日間以上と設定された。

血漿中 FEX 及び PSE の薬物動態パラメータは表 2 及び表 3 のとおりであった。血漿中 FEX 濃度について、FEX 60 投与時に対する FEX/PSE 60/60 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、コホート 1 よりそれぞれ 0.96 [0.88, 1.05] 及び 0.96 [0.89, 1.03] であり、FEX 60 投与時に対する本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、コホート 2 よりそれぞれ 1.12 [0.95, 1.32] 及び 1.10 [0.97, 1.24] であった。

血漿中 PSE 濃度については、投与後 1 日以内に定常状態に到達し、その蓄積比は約 1.6 であった。以上より、FEX/PSE 60/60 mg 配合剤 1 錠及び本剤 2 錠を反復投与したときの定常状態における FEX のバイオアベイラビリティ (以下、BA) は FEX 60 mg と同様であることが示唆された。

表2 日本人健康成人に FEX/PSE 配合剤又は FEX を単回又は反復経口投与したときの FEX の薬物動態パラメータ

	コホート1		コホート2		
	FEX 60 (25 例)	FEX/PSE 60/60 (26 例)	FEX 60 (27 例)	本剤 (28 例)	
単回投与	C _{max} (ng/mL)	224±91.6	218±102	207±92.5	315±126
	t _{max} (h) ^{a)}	2.50 (0.50-4.00)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-6.00)	1.75 (1.00-5.00)
	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	1240±435	1230±388	1120±345	1690±580
反復投与	C _{max} (ng/mL)	266±104	259±120	286±133	328±148
	t _{max} (h) ^{a)}	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (1.00-4.02)	1.50 (1.00-4.00)	1.75 (1.00-4.00)
	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	1490±419	1450±472	1610±589	1790±613
	t _{1/2z} (h)	15.1±8.43	15.6±10.2	15.3±10.7	18.4±8.58
	CL _{ss} /F (L/h)	43.3±12.3	46.1±17.3	41.7±13.7	37.6±12.9
	V _z /F (L)	964±663	1090±1030	877±581	1020±713

平均値±標準偏差、a) 中央値 (範囲)

C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬濃度到達時間、AUC: 血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t_{1/2z}: 終末相における消失半減期、CL_{ss}/F: 定常状態における見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積。

本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) は 1 回 2 錠投与。

表3 日本人健康成人に FEX/PSE 配合剤を単回又は反復経口投与したときの PSE の薬物動態パラメータ

	FEX/PSE 60/60 (26 例)		本剤 (28 例)	
	単回投与	C _{max} (ng/mL)	119±17.0	251±34.7
	t _{max} (h) ^{a)}	5.00 (2.50-8.00)	5.00 (3.00-6.00)	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	1090±165	2240±339	
反復投与	C _{max} (ng/mL)	186±38.0	371±64.0	
	t _{max} (h) ^{a)}	5.00 (2.50-5.00)	5.00 (2.50-6.02)	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	1780±408	3500±655	
	t _{1/2z} (h)	6.76±1.70	6.39±1.40	
	CL _{ss} /F (L/h)	35.4±8.06	35.4±6.3	
	V _z /F (L)	332.0±53.1	323.0±79.2	

平均値±標準偏差、a) 中央値 (範囲)

C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬濃度到達時間、AUC: 血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t_{1/2z}: 終末相における消失半減期、CL_{ss}/F: 定常状態における見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積。

本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) は 1 回 2 錠投与。

総投与症例 54 例 (コホート 1: 26 例、コホート 2: 28 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は、3 例 (有害事象 1 例、その他 2 例) であった。

有害事象は、FEX/PSE 60/60 投与期 7.7% (2/26 例、体位性めまい/肝毒性、体位性めまい各 1 例) に認められた。このうち体位性めまい/肝毒性を発現した 1 例は投与を中止し、肝毒性については治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、FEX/PSE 60/60 投与期 1 例 (肝毒性) に認められた。

2) 日本人健康成人を対象とした食事の影響試験 (5.3.3.4-1: ALI11251 試験< 年 月 >)

日本人健康成人男性 (18 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、本剤を空腹時又は食事 (普通食) 摂取後に単回経口投与したときの、本剤の薬物動態に対する食事の影響及び安全性が検討された。

用法・用量は、本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) 1 回 2 錠を空腹時又は食後に単回経口投与することと設定され、休薬期間は 6 日間以上と設定された。

血漿中 FEX 及び PSE の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。空腹時投与に対する食後投与の血漿中 FEX の C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.35 [0.29, 0.43] 及び 0.37 [0.33, 0.43] であり、血漿中 PSE の C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ、1.02 [0.96, 1.10] 及び 0.95 [0.90, 1.00] であった。

申請者は、以上の結果より、血漿中 FEX の BA が食事により低下することから、本剤の投与は空腹時と設定した旨を説明している。

表 4 日本人健康成人に FEX/PSE 配合剤を空腹時又は食後に単回経口投与したときの FEX 及び PSE の薬物動態パラメータ

	FEX		PSE	
	空腹時 (18 例)	食後 (17 例)	空腹時 (18 例)	食後 (17 例)
C _{max} (ng/mL)	350±143	117±27.3	299±31.6	309±41.7
t _{max} (h) ^{a)}	1.50 (0.50-3.00)	3.00 (1.00-5.00)	5.00 (3.00-8.00)	5.00 (2.50-12.00)
AUC _{last} (ng·h/mL)	2080±603	761±186	4550±609	4340±695
AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	2080±602	770±185	4610±599	4400±695
AUC (ng·h/mL)	2100±605	795±202	4610±601	4400±698
t _{1/2z} (h)	12.2±6.05	16.4±8.29	5.98±0.991	5.94±1.05

平均値±標準偏差、a) 中央値 (範囲)

C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中本薬濃度到達時間、AUC: 血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t_{1/2z}: 終末相における消失半減期。

総投与症例 18 例全例 (各コホート 9 例) が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 1 例 (その他) であった。死亡及び有害事象は認められなかった。

<海外臨床試験>

3) 外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (参考資料 5.3.3.4-2: PJPR0043 試験<■■■■年■■■■月>)

外国人健康成人男性 (22 例) を対象として、FEX 60 mg、PSE 120 mg、又は FEX 60 mg 及び PSE 120 mg を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与したときの FEX 及び PSE の薬物動態学的相互作用が検討された。

用法・用量は、各投与期に、FEX 60mg (速放錠) 1 回 1 錠、PSE 120 mg (徐放錠) 1 回 1 錠、又は FEX 60 mg (速放錠) 及び PSE 120 mg (徐放錠) 1 回 1 錠を、1 日 2 回 (朝及び夕、投与 5 日目は朝のみ) 空腹時に投与することと設定され、各投与期の投与期間は 5 日間、休薬期間は 16 日間以上と設定された。

各投与期の最終投与後の血漿中 FEX 及び PSE の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。血漿中 FEX の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 93.9 [78.5, 112.3] % 及び 103.7 [91.5, 117.4] %、血漿中 PSE の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 97.6 [94.0, 101.4] % 及び 96.5 [93.3, 99.9] % であり、FEX と PSE を併用したとき薬物動態学的相互作用は認められなかった。

表 5 外国人健康成人に FEX 及び PSE を併用して反復経口投与したときの FEX 及び PSE の薬物動態パラメータ

	FEX		PSE	
	FEX 60	FEX/PSE 60/120	PSE 120	FEX/PSE 60/120
C _{max} (ng/mL)	269.67 (56.19)	234.47 (39.17)	415.06 (22.01)	400.70 (17.57)
t _{max} (h)	2.38 (52.25)	-	4.76 (22.91)	-
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	1543.95 (44.41)	1530.23 (33.05)	4077.65 (21.43)	3910.74 (18.96)
t _{1/2z} (h)	16.53 (37.78)	-	6.04 (13.97)	-
CL _{ss} /F (L/h)	44.81 (52.55)	-	25.27 (23.06)	-

平均値 (CV%)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中本薬濃度-時間曲線下面積。各投与期 21 例。

申請者は、本試験において外国人健康成人男性に PSE 120 mg (徐放錠) を 1 日 2 回反復投与したときの PSE の薬物動態は、日本人健康成人男性に本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) 1 回 2 錠を 1 日 2 回反復投与したとき (BDR11250 試験) と比較すると C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ がやや低い傾向が認められたが、実施時期及び使用製剤が異なることを考慮すると、PSE の薬物動態が国内外で大きく異なる可能性は低い

と説明している。

<審査の概略>

機構は、外国人健康成人男性に FEX 120 mg を食後投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時と比較して 14 及び 15% 減少した (FEX の初回申請時資料) のに対して、ALI11251 試験において、日本人健康成人男性に本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) 1 回 2 錠を食後投与したときの空腹時投与に対する幾何平均比は C_{max} が 0.29~0.43、 AUC_{0-72} が 0.33~0.43 であったことを踏まえ、FEX 単剤と本剤で食事の影響の程度が異なった要因について考察するよう求めた。

申請者は、FEX 単剤の結果からは、FEX の吸収後の体内動態に食事が影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられ、本剤では食事による FEX の溶出の遅れが、吸収量を低下させる要因となったと考えられることを説明した上で、①本剤における [REDACTED]、
②本剤は FEX 単剤と比較して [REDACTED] ため錠剤の崩壊に要する液体量が多くなると考えられ、食後投与では薬剤が食物に包埋され液体への接触が少なくなることにより崩壊が遅くなったことが、溶出の遅れの要因となった可能性があることを説明した。なお、本剤と同様に [REDACTED] を用いた食事の影響試験においても、FEX の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が空腹時と比較してそれぞれ 53.09 及び 56.34% に減少したという類似した結果が示されていることを併せて説明した。

機構は、食後に投与したときの BA が、FEX 単剤と比較し本剤で低下する要因は十分に解明されていないものの、本剤では空腹時と比較して食後投与により FEX の BA が明らかに低下することが示されていることから、用法・用量において本剤について空腹時投与と規定することが適切であると考えられる。ただし、アレグラ錠では、服用時間が規定されていないことから、アレグラ錠から本剤に切り替える場合には、服用時間の規定について十分に注意喚起すべきと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II/III 相試験 (EFC11243<5.3.5.1-1>) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250<5.3.1.2>) 及び食事の影響試験 (ALI11251<5.3.3.4-1>) 等の成績が提出された (「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項に記載)。また、参考資料として、外国人ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第 III 相試験¹ (PJPR0035<5.3.5.1-2>) の成績が提出された。

¹ 本剤は、PSE の配合割合が 10% 以下となるよう賦形剤の量を調整した国内用の製剤であり、海外臨床試験においては本剤と異なる製剤が使用されている。

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : EFC11243 試験<■■年■■月>)

成人及び12歳以上の小児の日本人季節性アレルギー性鼻炎患者² (目標症例数 520 例<各群 173～174 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を FEX と比較検討するため、FEX を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期として単盲検下でプラセボを1日2回 (朝・夕食事の1時間以上前又は2時間以上後)、1週間経口投与後 (プラセボリードイン期)、二重盲検下で FEX 60 mg 1回1錠 (FEX 60 群)、FEX/PSE 60/60 mg 配合剤1回1錠 (FEX/PSE 60/60 群)、又は本剤 (FEX/PSE 30/60 mg) 1回2錠 (本剤群) を、1日2回、朝・夕食事の1時間以上前又は2時間以上後に経口投与することと設定され、投与期間は2週間と設定された (治療期)。

無作為化された520例 (FEX 60 群 173 例、FEX/PSE 60/60 群 173 例、本剤群 174 例) が ITT (intent-to-treat) 集団とされ、治験薬を少なくとも1回服薬し、有効性の主要評価項目である治療期の平均鼻閉スコア (欠測値の補完は行わない) のベースラインからの変化量が欠測ではない全集団が mITT 集団 (modified ITT) とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、FEX 60 群 1.2% (2/173 例)、FEX/PSE 60/60 群 1.7% (3/173 例)、本剤群 3.4% (6/174 例) であり、中止理由は有害事象 (FEX/PSE 60/60 群 0.6% <1/173 例>、本剤群 1.1% <2/174 例>)、効果不十分 (FEX 60 群 0.6% <1/173 例>、本剤群 0.6% <1/174 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量³及び対比較の結果は表6のとおりであり、FEX 60 群に対する本剤群の優越性が検証された。

表6 鼻閉スコア (mITT 集団)

	ベースライン ^{a)}	期間平均スコア ^{b)}	変化量	FEX 60 群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
FEX 60 群 (173 例)	2.40±0.42	2.26±0.55	-0.14±0.55	
FEX/PSE 60/60 群 (173 例)	2.43±0.42	2.20±0.57	-0.23±0.59	-0.08 [-0.201, 0.049] p=0.2993 ^{d)}
本剤 ^{e)} 群 (174 例)	2.46±0.45	2.15±0.57	-0.31±0.59	-0.14 [-0.270, -0.020] p=0.0201 ^{d)}

平均値±標準偏差

- a) プラセボリードイン期後半3日間の平均値
- b) 治療期 (2週間) の鼻閉スコアの平均値
- c) 投与群、地域 (東京・大阪) 及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
- d) ダネットの多重比較法に基づく対比較
- e) 本剤 (FEX/PSE 30/60mg) を1回2錠投与

有害事象は、FEX 60 群 2.3% (4/173 例)、FEX/PSE 60/60 群 5.8% (10/173 例)、本剤群 4.6% (8/174 例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 (FEX 60 群 0.6% <1/173 例>、FEX/PSE 60/60 群 2.3% <4/173 例>、本剤群 1.1% <2/174 例>)、頭痛 (FEX 60 群 1.2% <2/173 例>、本剤群 1.1% <2/174 例>) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有

² 過去少なくとも2年間にわたり、スギ花粉の飛散時期に典型的なアレルギー性鼻炎の症状を有し、かつプラセボリードイン期開始時に以下の基準: ①スギ花粉に対する血清特異的IgE抗体定量が陽性、②鼻閉スコア2点以上、③鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) のすべての症状を有し、眼症状を含む4症状合計スコアが6点以上を満たす季節性アレルギー性鼻炎患者。なお、鼻閉スコアが3日間連続で4点以上、3鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) のすべての症状を有し、眼症状を含む4症状合計スコアが3日間連続で6点以上、又はくしゃみ、鼻汁及び眼症状の3症状のうち3日間連続4点となる症状が2症状以上ある患者は、通常、抗アレルギー薬のみでの症状の改善は難しいと考えられているため、除外。

³ 被験者が記入する患者日誌より得られたスコアにより評価された。評価基準は、「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」に準じた、鼻閉症状の5段階の評価基準 (4点: 1日中完全に詰まっている。3点: 鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり。2点: 鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、時々あり。1点: 口呼吸は全くないが鼻閉あり。0点: [1点] の症状未満) が用いられた。

害事象は、FEX/PSE 60/60 群 0.6% (1/173 例、鼻咽頭炎)、本剤群 1.1% (2/174 例、鼻咽頭炎、全身性皮膚疹各 1 例) に認められた。このうち、本剤群の全身性皮膚疹 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であり、転帰は回復であった。

副作用は、FEX 60 群 0.6% (1/173 例)、FEX/PSE 60/60 群 0.6% (1/173 例)、本剤群 2.3% (4/174 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は頭痛 (本剤群 1.1% <2/174 例>) であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (参考資料 5.3.5.1-2: PJPR0035 試験<■■年■■月>)

成人及び 12 歳以上の小児の外国人ブタクサ季節性アレルギー患者を対象に、FEX/PSE 配合剤の有効性及び安全性を FEX 又は PSE と比較検討するため、FEX 及び PSE を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期として単盲検下でプラセボを 1 日 2 回 (午前 7 時及び午後 7 時)、3～5 日間経口投与後 (プラセボリードイン期)、二重盲検下で FEX 60 mg 1 回 1 錠 (FEX 60 群)、PSE 120 mg 1 回 1 錠 (PSE 120 群) 又は FEX/PSE 60/120 mg 配合剤 1 回 1 錠 (FEX/PSE 60/120 群) を 1 日 2 回 (午前 7 時及び午後 7 時) 経口投与することと設定され、投与期間は 2 週間と設定された。

無作為化された 652 例のうち総投与例 651 例 (FEX 60 群 218 例、PSE 120 群 218 例、FEX/PSE 60/120 群 215 例) が ITT 集団、安全性及び有効性解析対象集団とされた。試験中止例は FEX 60 群 6.9% (15/218 例)、FEX 120 群 15.6% (34/218 例)、FEX/PSE 60/120 群 6.5% (14/215 例) であり、中止理由は被験者/医師による中止 (FEX 60 群 2.8% <6/218 例>、PSE 120 群 7.8% <17/218 例>、FEX/PSE 60/120 群 0.9% <2/215 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である鼻閉を除く総症状スコア⁴のベースラインからの期間平均変化量及び鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量の結果は表 7 及び表 8 のとおりであり、鼻閉を除く総症状スコアについて、PSE120 群に対する FEX/PSE 60/120 群の優越性が検証され、鼻閉スコアについて、FEX60 群に対する FEX/PSE 60/120 群の優越性が検証された。

表 7 鼻閉を除く総症状スコア (ITT 集団)

	ベースライン	期間平均スコア	変化量	FEX/PSE 60/120 群との対比較 ^{a)}
FEX 60 群 (218 例)	8.19±2.03	6.00±2.17	-2.20±2.18	p=0.0001
PSE 120 群 (218 例)	7.97±2.04	6.51±2.39	-1.46±2.19	
FEX/PSE 60/120 群 (215 例)	7.84±1.97	5.54±2.41	-2.30±2.29	

平均値±標準偏差

a) 投与群、施設及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

表 8 鼻閉スコア (ITT 集団)

	ベースライン	期間平均スコア	変化量	FEX/PSE 60/120 群との対比較 ^{a)}
FEX 60 群 (218 例)	2.36±0.45	1.98±0.61	-0.39±0.60	p=0.0005
PSE 120 群 (218 例)	2.34±0.43	1.88±0.61	-0.46±0.62	
FEX/PSE 60/120 群 (215 例)	2.32±0.46	1.76±0.68	-0.56±0.65	

平均値±標準偏差

a) 投与群、施設及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

有害事象は、FEX 60 群 32.6% (71/218 例)、PSE 120 群 45.4% (99/218 例)、FEX/PSE 60/120 群 51.2%

⁴ 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、鼻閉の 5 症状についての 5 段階の患者評価により算出された。

(110/215 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は FEX 60 群 2 例 (結膜炎/鼻閉、頭痛)、PSE 120 群 14 例 (不眠症 3 例、便秘/頻脈、結膜炎、悪心/咽頭乾燥/頻脈/不眠症/耳痛/食欲減退/無力症/冷汗、眼刺激、喘息/好酸球数増加、腹痛、不眠症/口内乾燥、尿路障害、鼻咽頭炎、浮動性めまい/不眠症/多汗症、悪心/腹痛各 1 例)、FEX/PSE 60/120 群 8 例 (睡眠の質の低下、精神運動亢進/不眠症/心拍数増加、動悸、頭痛/不眠症、易刺激性、激越/不眠症、悪心/頭痛/不眠症/胸部不快感、激越/悪心各 1 例) に認められたが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

副作用は、FEX 60 群 16.5% (36/218 例)、PSE 120 群 36.7% (80/218 例)、FEX/PSE 60/120 群 34.9% (75/215 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

基本語	FEX 60 群 (218 例)	PSE 120 群 (218 例)	FEX/PSE 60/120 群 (215 例)
食欲減退	0	3 (1.4)	1 (0.5)
不眠症	7 (3.2)	28 (12.8)	24 (11.2)
激越	0	3 (1.4)	5 (2.3)
不安	0	3 (1.4)	3 (1.4)
頭痛	25 (11.5)	38 (17.4)	28 (13.0)
浮動性めまい	0	7 (3.2)	3 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	3 (1.4)	2 (0.9)
傾眠	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
動悸	0	3 (1.4)	4 (1.9)
頻脈	0	3 (1.4)	0
口腔咽頭痛	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.3)
喘息	0	3 (1.4)	0
咳嗽	3 (1.4)	0	0
悪心	1 (0.5)	11 (5.0)	15 (7.0)
口内乾燥	1 (0.5)	12 (5.5)	6 (2.8)
消化不良	0	0	4 (1.9)
下痢	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.9)
疲労	0	3 (1.4)	4 (1.9)
好酸球数増加	0	1 (0.5)	4 (1.9)
血中トリグリセリド増加	6 (2.8)	0	1 (0.5)

例数 (%)

< 審査の概略 >

(1) 本剤の臨床的位置付け及び医療上の意義について

申請者は、本剤の開発の経緯も含め、医療上の意義について、以下のように説明している。

抗ヒスタミン薬は、アレルギー性鼻炎の 3 主徴のうちくしゃみ、鼻汁には有効であるものの、鼻閉に対する効果が強くないとされていることから、鼻閉症状が強い患者では抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬又は点鼻用血管収縮薬が併用されている。しかしながら、抗ロイコトリエン薬は鼻症状に対する効果発現が遅く、複数の薬剤併用が推奨されている (鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版、大久保公裕. 呼吸 27: 1070-1074, 2008) こと、鼻噴霧用ステロイド薬は投与後少なくとも 10 分はくしゃみや鼻をかむことを避けなければならない (亀井淳三. ファーマコセラピー (下巻). 507-522, 2007) 等の使用上のわずらわしさがあること、点鼻用血管収縮薬 (α 交感神経刺激薬) は即効性があるものの、連続使用による効果減弱や反動性血管拡張のリバウンド現象が起こる (高折修二ら. グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版. 318-323, 2007) ことが知られている。

海外では米国を主として、鼻閉症状を有するアレルギー性鼻炎患者では、 α 交感神経刺激作用によ

る鼻粘膜の充血や腫脹の軽減及び鼻腔通気性の改善並びにその即効性を期待して、また、上述した点鼻用血管収縮薬でみられる効果減弱や反動性血管拡張のリバウンド現象を避けるため、 α 交感神経刺激薬の経口剤が広く用いられている（亀井淳三. *ファーマコセラピー*（下巻）. 507-522, 2007）。その中でも PSE は、エフェドリン、アンフェタミン等の他の交感神経刺激薬と比較して、頻脈、昇圧等の中枢刺激興奮作用が弱い（清野裕ら. *ハーバード大学テキスト 第1版*, 2006、高折修二ら. *グッドマン・ギルマン薬理書 第11版*. 318-323, 2007）ことから、繁用されている。海外において、PSE は単剤でも、感冒等におけるうっ血除去に係る適応を有するが、鼻閉に対する効果が強いとの特徴から、抗ヒスタミン剤との併用で広く用いられており、複数の抗ヒスタミン薬/PSE 配合剤が承認されている。PSE 単剤については、プラセボと比較して鼻閉スコアの有意な低下が示されたこと（Horak F et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.*:102: 116-120, 2009）、抗ロイコトリエン薬（モンテルカスト）と比較して鼻閉スコアの有意な低下が示されたこと（Samantha M et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 132:164-172, 2006）等が報告されている。また、抗ヒスタミン剤/PSE 配合剤については、セチリジン/PSE 配合剤は鼻噴霧用ステロイド薬（ブデソニド）と比較して初回投与直後に抗原噴霧を行った際の鼻腔通気度の有意な改善が認められたこと（Zieglmayer UP et al. *Treat Respir Med.* 4:283-287, 2005）、FEX/PSE 配合剤は抗ヒスタミン剤とモンテルカストの併用と比較して鼻腔通気度で同程度の改善が示されたこと（MoinuddinR et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 92: 73-79, 2004）等が報告されている。

海外における以上の背景を踏まえ、アレルギー性鼻炎の3主徴であるくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべてに効果が期待できる本剤の医療上の意義は高いと考え、本邦での開発に着手した。

なお、本邦では、PSE はアレルギー性鼻炎の適応を有する一般用医薬品に鼻炎症状の緩和を目的とした成分として使用されている（一日最大分量 180 mg）が、PSE をより高用量（海外 FEX/PSE 配合剤の PSE 用量は 240 mg/日）で配合することで鼻閉に対するより強い効果が期待できること、本邦で市販されている一般用医薬品はマレイン酸クロルフェニラミン等の第1世代抗ヒスタミン薬と PSE との配合剤であるが、第1世代の抗ヒスタミン薬は眠気等の鎮静性の副作用があり、自動車運転等の機械作業を行う場合には推奨されないことから、抗ヒスタミン薬の中でも鎮静作用の影響が少ないとされる FEX を一般用医薬品よりも高用量の PSE と配合した本剤を提供することは医療上の意義があると考えられる。

機構は、抗ヒスタミン薬と α 交感神経刺激薬の併用投与は、鼻アレルギー診療ガイドラインにおいて推奨されている選択肢の一つであり、FEX で効果が強くない鼻閉に対する効果を PSE で補うとの配合意義については一定の科学的合理性があると考えられる。

(2) 有効性について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）における PSE の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

PSE は高用量を投与したときに心血管系に影響を及ぼすことが報告されており、海外において、健康成人に PSE 速放錠 15~180 mg を単回投与したとき、120 mg 以上の用量で脈拍数と収縮期血圧の有意な増加が認められたこと（Bye C et al. *Br J Clin Pharmacol.* 1: 71-78, 1974、Empey D et al. *Br J Clin Pharmacol.* 9: 351-358, 1980）、60 mg 単回投与後 4.5 時間に 2 回目の投与したとき、軽度の脈拍数増加が認められたこと（Bye C et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 8: 47-53, 1975）等から、海外における PSE 速放

錠の承認用法・用量は、投与間隔を6時間とする1回60mg1日4回(240mg/日)とされている。PSE徐放錠については、180mg徐放錠1日1回、180mg速放錠1日1回又は60mg速放錠1日3回を投与したとき、いずれの製剤も単回投与後4~10時間は400ng/mLの血中濃度を保っており、180mg徐放錠の最高血中濃度(430ng/mL)は180mg速放錠(600ng/mL)よりも低かったが、180mg徐放錠1日2回を14日間投与した場合、投与後3日間で心拍数が増加し、不眠の発現率が上昇したこと(Bye C et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 8: 47-53, 1975)、さらに、健康成人に120mg又は150mg徐放錠1日2回を7日間投与したとき、150mg徐放錠は120mg徐放錠に比べて心拍数が大きく、頻脈、動悸等の心血管系副作用の発現率も高かったこと、このときの120mg徐放錠の平均血中濃度は約400ng/mLであったこと(Dickerson J et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 14: 253-259, 1978)等から、薬物動態及び安全性の観点より、海外における承認用法・用量は1回120mg1日2回(240mg/日)とされている。

以上の公表文献に基づく知見を踏まえて、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(EFC11243試験)におけるPSEの用量について、海外のFEX/PSE配合剤の成人及び12歳以上の小児に対する承認用量である1回120mg1日2回(240mg/日)を高用量群として設定し、また、国内の一般用医薬品では鼻充血除去剤として、1回60mg1日2回(120mg/日)が広く使用されていることから、低用量群として設定した。

機構は、日本人及び外国人でPSEの薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考えられる(「(i)生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照)こと、血中PSE濃度の上昇により心血管系の有害事象等の発現が上昇することが示されていることを踏まえ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(EFC11243試験)において、高用量群として1回120mg1日2回(240mg/日)、低用量群として1回60mg1日2回(120mg/日)を設定したことについて妥当と判断した。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(EFC11243試験)の主要評価項目について、FEXにPSEを配合する目的は、抗ヒスタミン薬で強くない鼻閉に対する効果をPSEで補うことにあることから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(EFC11243試験)において鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量を主要評価項目として設定した旨を説明している。

機構は、鼻閉に対する効果が示されるPSEの特徴を踏まえれば、主要評価項目として鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量と設定したことについては妥当と考える。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(EFC11243試験)成績に基づき、FEXに対するPSEの上乗せ効果について、以下のように説明している。

主要評価項目である鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量について、本剤群とFEX 60群との群間差[95%信頼区間]は-0.14[-0.270, -0.020]であり、FEX 60群に対する本剤群の優越性が検証された。なお、その他の症状スコアの本剤群とFEX 60群との群間差[95%信頼区間]は、くしゃみスコアで-0.07[-0.211, 0.064]、鼻汁スコアで-0.07[-0.203, 0.072]、眼症状スコアで-0.01[-0.147, 0.128]であり、ほぼ同様であった。

また、個々の被験者のベースラインからの鼻閉スコア期間平均変化量について、カテゴリー(-1以下、-1より大きく-0.5以下、-0.5より大きく0未満、0、0より大きく0.5未満、0.5以上1未満、1以上)別の集計結果より、鼻閉スコアが改善した被験者(鼻閉スコア変化量が0未満)の割合は、

FEX 60 群 52.6% (91/173 例)、FEX/PSE 60/120 群 69.5% (121/174 例) であり、FEX/PSE 60/120 群で多かった。特に、鼻閉スコア変化量が-1 以下であった被験者の割合は、FEX 60 群 5.2% (9/173 例)、FEX/PSE 60/120 群 13.2% (23/174 例) であり、鼻閉スコアは、被験者が自覚した鼻症状の変化を1 日2 回(日中及び夜間)、1 点刻みの評価基準を用いて記録することと規定されていることから、FEX/PSE 60/120 群では明らかに多くの被験者が鼻閉の改善を明確に自覚していたものと考えられた。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) において、地域別 (東京、大阪) の成績に乖離が認められていることから、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) は東京 2 施設と大阪 1 施設で実施されたが、地域 (東京、大阪) 別の鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量は、表 10 のとおりであり、東京では、鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量が FEX 60 群、FEX/PSE 60/60 群、本剤群の順に大きくなる傾向が認められたのに対し、大阪では FEX 60 群も大きく変化し、東京と大阪で同様の傾向は認められなかった。

表 10 鼻閉スコア (mITT 集団)

		ベースライン ^{a)}	期間平均スコア ^{b)}	変化量	FEX 60 群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
東京	FEX 60 群 (114 例)	2.35±0.37	2.35±0.52	0.00±0.49	
	FEX/PSE 60/60 群 (113 例)	2.44±0.42	2.23±0.57	-0.21±0.64	-0.15 [-0.31, 0.00]
	本剤群 (115 例)	2.46±0.43	2.18±0.56	-0.28±0.59	-0.22 [-0.37, -0.06]
大阪	FEX 60 群 (59 例)	2.48±0.49	2.09±0.58	-0.39±0.56	
	FEX/PSE 60/60 群 (60 例)	2.41±0.44	2.14±0.58	-0.28±0.49	0.09 [-0.12, 0.30]
	本剤群 (59 例)	2.45±0.48	2.08±0.59	-0.37±0.60	0.01 [-0.20, 0.22]

平均値±標準偏差

a) プラセボリードイン期後半 3 日間の平均値

b) 治験期 (2 週間) の鼻閉スコアの平均値

c) 投与群、地域 (東京・大阪) 及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

この要因として、スギ花粉の施設毎の飛散量が東京の施設 (2 施設) では多かった (花粉飛散量⁵ : 40.0~9757.8 個/m³ 及び 58.8~21872.5 個/m³) のに対し大阪の施設 (1 施設) では少なく (花粉飛散量 : 12.0~941.0 個/m³)、花粉飛散量の影響が考えられたことから、1 日毎のベースラインからの鼻閉スコア変化量を従属変数、被験者を変量効果、投与群、鼻閉スコアのベースライン値、評価時期、1 日毎の鼻閉スコア変化量に対応した各評価時期における施設の花粉飛散量、花粉飛散量と投与群の交互作用、及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果とした混合効果モデルによる解析結果は表 11 のとおりであり、花粉飛散量が有効性の評価に影響することが示唆された。なお、背景因子、鼻症状スコアのベースライン値等について地域間で比較したところ、ほぼ同様であった。

表 11 1 日ごとの鼻閉スコア変化量に対する混合効果モデルに基づく解析結果

固定効果	自由度	p 値
ベースライン値	1	p<0.0001
投与群	2	p=0.0609
評価時期 (日)	12	p<0.0001
投与群と評価時期 (日) との交互作用	24	p=0.8987
花粉飛散量	1	p<0.0001
投与群と花粉飛散量との交互作用	2	p=0.6982

⁵ 花粉飛散量の平均値 (試験期間中の最小値~最大値)。

以上より、大阪の施設（1施設）において本剤群の有効性が FEX 60 群を上回る傾向が認められなかった第一義的な要因は、花粉飛散量が非常に少なかったためと考えられた。

機構は、主要評価項目である鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量について、FEX 群に対する本剤群の優越性が検証されていることから、本剤の有効性は示されており、FEX と PSE を配合することの医療上の意義は認め得ると判断した。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）での混合効果モデルによる解析結果について、1日毎のベースラインからの鼻閉スコア変化量に対する花粉飛散量の影響は統計学的に有意である一方で、花粉飛散量と投与群の交互作用は統計学的に有意でないことから、花粉飛散量が地域別（東京・大阪）の成績に乖離が認められた第一義的な要因である可能性も考えられるものの、解析結果からは裏付けられておらず、当該結果の要因は明らかにはなっていないと考える。

以上の有効性に関する機構の判断については、専門協議において確認することとしたい。

(3) 安全性について

1) 国内外の有害事象発現状況の差異について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）と海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）では、有害事象の発現状況が大きく異なっていることから、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験における有害事象の発現状況は表 12 に示すとおり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）では海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）と比較して有害事象発現率が低く、また、最も発現頻度が高かった有害事象についても、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）では鼻咽頭炎であったのに対して、海外第Ⅲ相試験では頭痛及び不眠症と異なる傾向を示したことを説明した。

表 12 国内外臨床試験においていずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

投与群	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験			海外第Ⅲ相試験		
	FEX 60 群 (173 例)	FEX/PSE 60/60 群 (173 例)	本剤群 (174 例)	FEX 60 群 (218 例)	PSE 120 群 (218 例)	FEX/PSE 60/120 群 (215 例)
有害事象	4 (2.3)	10 (5.8)	8 (4.8)	71 (32.6)	99 (45.4)	110 (51.2)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
食欲減退	0	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)
不眠症	0	0	0	7 (3.2)	28 (12.8)	24 (11.2)
激越	0	0	0	0	3 (1.4)	5 (2.3)
不安	0	0	0	0	3 (1.4)	3 (1.4)
頭痛	2 (1.2)	0	2 (1.1)	25 (11.5)	38 (17.4)	28 (13.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	7 (3.2)	3 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)
傾眠	0	0	0	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
動悸	0	0	0	0	3 (1.4)	4 (1.9)
頻脈	0	0	0	0	3 (1.4)	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.6)	0	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.3)
喘息	0	0	0	0	3 (1.4)	0
咳嗽	0	0	0	3 (1.4)	0	0
悪心	0	0	0	1 (0.5)	11 (5.0)	15 (7.0)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.5)	12 (5.5)	6 (2.8)
消化不良	0	0	0	0	0	4 (1.9)
下痢	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
背部痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.9)
疲労	0	0	1 (0.6)	0	3 (1.4)	4 (1.9)
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.5)	4 (1.9)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	6 (2.8)	0	1 (0.5)

例数 (%)

また、国内外で有害事象の発現率が大きく異なった要因について、国内第Ⅱ/Ⅲ試験（EFC11243 試験）では、有効性評価のための患者日誌を使用していたが、有害事象については患者からの自発報告に基づいて医師が記録したのに対して、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）では、安全性を検討することを主要目的とした試験であったことから、有効性評価のための患者日誌に加えて、有害事象についても患者日誌を使用しており、両試験で有害事象の収集方法が異なったことが要因の一つと考えられること、また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）では投与 1 週目時点の来院が設定されていないために、軽度の有害事象を被験者が自発的に訴えなかった可能性も否定できないと考える旨を説明した。

機構は、国内の有害事象は過少に評価されている可能性も否定できないことから、海外試験成績も踏まえて、本剤の安全性プロファイルについて適切に情報提供する必要があると考える。

2) PSE の有害事象について

機構は、本剤は既承認のアレグラ錠の有効成分である FEX に、PSE を配合したものであることから、一般に PSE による安全性への懸念が知られている心血管系及び神経系の有害事象について検討した。

①心血管系有害事象について

機構は、国内外臨床試験成績、海外市販後安全性情報等より、PSE による重篤な心血管系障害の発現状況及び発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）において、心臓障害及び血管障害の有害事象はいずれの投与群でも認められなかったが、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）においては、心臓障害は FEX 60 群 0%（0/218 例）、PSE 120 群 2.8%（6/218 例、動悸、頻脈各 3 例）、FEX/PSE 60/120 群 1.9%（4/215 例、動悸 4 例）に認められたこと、血管障害は FEX 60 群 0%（0/218 例）、PSE 120 群 0.9%（2/218 例、ほてり、高血圧各 1 例）、FEX/PSE 60/120 群 0.5%（1/215 例、ほてり 1 例）に認められたことを説明した。

また、海外の FEX/PSE 配合剤の海外市販後安全性情報において報告された心血管系障害については、10709 件 6286 例の有害事象報告のうち、心臓障害は 231 件 207 例であり、主な事象は動悸（127 件）及び頻脈（57 件）であったこと、血管障害は 96 件 93 例であり、主な事象は高血圧（43 件）、ほてり（16 件）であったことを説明し、このうち重篤な心臓障害は 28 件 22 例、重篤な血管障害は 3 件 3 例であり、主な事象は、心筋梗塞 6 件、動悸 3 件、上室性頻脈 4 件、頻脈 2 件、心室頻脈 1 件であったことを説明した。

その上で、PSE の中枢神経刺激作用及び昇圧、頻脈等の心臓に対する作用はエフェドリンより弱いものの、高血圧患者、及び不整脈、虚血性心疾患の既往がある患者に対しては心臓に対する作用が強く発現し、血圧上昇、動悸、頻脈等の有害事象が多く発現することがある（Wallace DV et al. *J Allergy Clin Immunol.* 122: S1-S84, 2008）こと、欧米の鼻炎治療の指針等では、PSE 等の経口 α 交感神経刺激薬の副作用が強く発現するリスクを避ける目的で、患者が α 交感神経刺激薬又は MAO 阻害薬を併用している場合に、重篤な血圧上昇、動悸等が発現する可能性が高いとして、併用には注意喚起がされている（Cauwenberge P et al. *Allergy.* 55: 116-134, 2000）こと、これらを踏まえ海外の FEX/PSE 配合剤

の添付文書では、高血圧患者及び虚血性心疾患を有する患者や特定の併用薬剤の使用について禁忌や慎重投与の項において注意喚起を行っていることから、本剤においても、添付文書の禁忌、慎重投与、併用禁忌又は併用注意の項等において、同様の注意喚起を行う予定であることを併せて説明した。

機構は、コントロール不能の高血圧、重症の冠動脈疾患を除外する等の規定を設けた上で、実施された国内外臨床試験において、本剤の心血管系有害事象の発現リスクについて大きな懸念は示唆されておらず、海外市販後安全性情報においても心血管系の重篤な有害事象報告は少ないものの、PSEの α 交感神経刺激作用による心血管系有害事象の発現リスクは否定できないと考えることから、適切な注意喚起が必要と考える。また、日本人データは限られていることから、製造販売後調査において、心血管系有害事象の発現状況についてリスク因子との関連も含めてさらに検討する必要があると考える。

②神経系有害事象について

機構は、国内外臨床試験成績及び海外市販後安全性情報等を踏まえ、本剤投与による神経系障害の発現状況及び発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243試験）において、神経系障害として、頭痛がFEX 60群1.2%（2/173例）、FEX/PSE 60/60群0%（0/173例）、本剤群1.1%（2/174例）に認められたこと、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035試験）においては、神経系障害はFEX 60群13.3%（29/218例）、PSE 120群23.4%（51/218例）、FEX/PSE 60/120群17.2%（37/215例）に認められ、主な事象は、頭痛（FEX 60群11.5%<25/218例>、PSE 120群17.4%<38/218例>、FEX/PSE 60/120群13.0%<28/215例>）、浮動性めまい（PSE 120群3.2%<7/218例>、FEX/PSE 60/120群1.4%<3/215例>）、副鼻腔炎に伴う頭痛（PSE 120群1.4%<3/218例>、FEX/PSE 60/120群0.9%<2/215例>）、傾眠（FEX 60群0.9%<2/218例>、PSE 120群1.4%<3/218例>、FEX/PSE 60/120群0.9%<2/215例>）であったことを説明した。

また、海外のFEX/PSE配合剤の海外市販後安全性情報において報告された神経系障害については、10709件6286例の有害事象報告のうち、神経障害は1170件970例であり、主な事象は頭痛（310件）、浮動性めまい（288件）であったこと、重篤な神経障害は57件47例と海外で市販後に報告された有害事象の中で最も多かったことを説明した。痙攣及び意識喪失発現に対するリスク因子に関しては、痙攣15例中5例はてんかん等の痙攣を症状に含む合併症があり、1例は痙攣の既往、2例は高血圧や心房細動の既往症を有していたが、その他の7例のリスク因子は不明であったこと、大発作痙攣3例中1例はうつ病治療薬のブプロピオンとの因果関係があると医師の見解が示されたが、その他の2例のリスク因子は不明であったこと、部分発作1例はてんかんを合併症に持ち、カルバマゼピン等で治療中であったこと、意識消失10例中1例はFEX/PSE配合剤の過量投与とメタンフェタミン乱用の疑いがあったが、その他の9例については合併症・既往症・併用薬剤の情報がない、もしくは関連が強く疑われる特定のリスク因子は認められなかったことを説明した。

その上で、PSE及びエフェドリンは $\alpha \cdot \beta$ 混合作用型のアドレナリン受容体作動薬であり、鼻粘膜の α 受容体に作用して血管を収縮させる一方で、骨格筋の β 受容体に作用して振戦を引き起こす可能性があり、PSEは β 作用が弱いことから、海外の鼻炎治療の指針においても振戦や痙攣は特に注意すべき副作用とはされていない（Wallace DV and Dykewicz MS. *J Allergy Clin Immunol.* 122: S1-S84, 2008）ものの、添付文書においては、これまでの国内外臨床試験、海外市販後安全性情報を踏まえて、痙攣

は重大な副作用として注意喚起を行う予定であること、意識消失については、FEX 単剤の添付文書において「ショック、アナフィラキシー様症状」のうちの一つとして意識消失が記載されていることから、本剤の添付文書においても同様の注意喚起を行う予定であることを併せて説明した。

機構は、国内外臨床試験においては、重篤な神経障害は認められていないものの、海外市販後安全性情報においては重篤な痙攣及び意識消失が認められており、PSE の作用との関連も否定できないと考えることから、添付文書において十分な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、神経系障害の発現状況についてリスク因子との関連も含めて更に検討する必要があると考える。

3) 薬物依存について

機構は、海外市販後安全性情報において 9 例に薬物乱用が報告されていることから、各症例の詳細について説明するとともに、PSE に対する薬物依存について説明するよう求めた。

申請者は、海外市販後安全性情報において報告された薬物乱用については、10709 件 6286 例の有害事象報告のうち 9 例であり、このうち海外の FEX/PSE 配合剤に関連して薬物依存が報告された症例は 2 例で、1 例はアンフェタミンの使用が疑われ、もう 1 例は離脱症候群として報告された症例の随伴症状であったこと、また、薬物を中止したのちに頭痛等の離脱症候群が報告された症例は 6 例、薬物耐性が報告された症例は 2 例であったが、報告された薬物依存、離脱症候群、薬物耐性はすべて非重篤な事象であったことを説明した。

さらに申請者は、ラット及びサルを用いた試験において、PSE がアンフェタミンと同様の弁別刺激作用を有することが示唆されており (Tongjaroenbuangam W et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 59: 505-510, 1998, Anderson KG et al. *Drug Alcohol Depend.* 65: 45-53, 2001)、長期投与時に依存が発現する可能性も否定できないものの、エフェドリンの中枢刺激作用は全般的にアンフェタミンより弱く (清野裕ら、ハーバード大学テキスト 第 1 版, 2006)、PSE はエフェドリンよりも頻脈、昇圧、中枢刺激作用が更に弱いとされている (高折修二ら、グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版, 2007) ことに基づき、感冒等におけるうっ血除去薬としてよく用いられていることを踏まえれば、PSE の中枢刺激作用は他の交感神経刺激薬と比較して極めて低く非重篤な性質と考えられることを説明した。

機構は、これまでに得られている知見から、PSE に対する薬物依存について大きな懸念は示唆されておらず、また、本邦では PSE を含有する配合剤は一般用医薬品として広く流通しているものの、現時点で薬物依存に関連する問題は生じていないことから、薬物依存について臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の PSE 用量は一般用医薬品よりも高用量となること、海外安全性情報においては薬物乱用に分類される報告も認められていることも踏まえ、薬物依存に関連する有害事象の発現傾向に注視していく必要があると考える。また、機構は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性データは乏しい (後述) こと、及び薬物依存の発現防止の観点からも、本剤の使用は必要最小限の期間に止めることが適切と考える。

(4) 用法・用量について

1) 成人における用法・用量について

機構は、国内第 II/III 相試験 (EFC11243 試験) におけるベースラインからの鼻閉スコア期間平均変

化量について、FEX に対する本剤の優越性が検証され、PSE の上乘せ効果が示されたことより、FEX 60 mg/PSE 120 mg 1 日 2 回を用法・用量として設定とすることは妥当であると判断した。なお、申請時の用法・用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 日 2 回空腹時に投与する。」とされているが、以下のように記載整備することが適切と考える。

[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 日 2 回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。
(下線部追加)

2) 12 歳以上の小児における用法・用量について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）の 12 歳以上の小児の用法・用量を成人と同一にすることについて、薬物動態、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）の母集団薬物動態解析において、PSE のクリアランス（CL）に対して、体表面積（BSA）の影響が示唆されたことから、2010 年政府統計の標準による日本人の平均身長及び平均体重（20 代男性：身長 172 cm、体重 66 kg、15 歳男児：身長 168 cm、体重 58 kg、12 歳男児：身長 153 cm、体重 44 kg）からそれぞれの CL を算出したところ、20 代、15 歳及び 12 歳でそれぞれ 22.9、21.2 及び 17.7 L/hr と算出され、15 歳及び 12 歳の CL は成人と比較して約 7%及び 23%低下することが示唆されたが、12 歳日本人男児の CL の低下の程度は日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（BDR11250 試験）の CL_{ss}/F の CV%（6.3/35.4=0.18）よりやや大きい程度であることから、12～15 歳の日本人小児における CL の低下は成人のばらつきの範囲内であるとする旨を説明した。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）において、12 歳以上 16 歳未満と 16 歳以上の年齢別の鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量は表 13 のとおりであり、各群の 16 歳未満の小児の症例が少ないため、結果解釈に留意する必要があるが、16 歳未満の小児と成人との用量反応関係性について、大きな差異はないと考える旨を説明した。

表 13 年齢別の鼻閉スコア（mITT 集団）

年齢区分	投与群	ベースライン ^{a)}	期間平均スコア ^{b)}	変化量 ^{c)}
16 歳以上	FEX 60 群 (149 例)	2.40±0.42	2.24±0.56	-0.20±0.044
	FEX/PSE 60/60 群 (157 例)	2.44±0.43	2.20±0.56	-0.26±0.042
	本剤群 (159 例)	2.47±0.45	2.13±0.58	-0.34±0.042
12 歳以上 16 歳未満	FEX 60 群 (24 例)	2.39±0.41	2.40±0.49	-0.03±0.113
	FEX/PSE 60/60 群 (16 例)	2.32±0.29	2.20±0.71	-0.20±0.138
	本剤群 (15 例)	2.36±0.40	2.29±0.50	-0.14±0.143

a) 平均値±標準偏差、プラセボリードイン期後半 3 日間の平均値。

b) 平均値±標準偏差、治験期（2 週間）の鼻閉スコアの平均値。

c) 平均値±標準誤差。投与群、地域（東京・大阪）及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

さらに、安全性については、16 歳未満における有害事象の発現率は、FEX 60 群 4.2%（1/24 例）、FEX/PSE 60/60 群 0%（0/16 例）、本剤群 13.2%（2/15 例）、16 歳以上における有害事象の発現率は、FEX 60 群 2.0%（3/149 例）、FEX/PSE 60/60 群 6.4%（10/16 例）、本剤群 3.8%（6/159 例）であり、16 歳未満の例数は少ないものの、安全性プロファイルについても 16 歳未満の小児と成人で異なる傾向

は認められなかったこと、また、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）において発現率が高かった有害事象の年齢別の発現状況は表 14 のとおりであり、16 歳以上と比較して 16 歳未満の小児で特に発現頻度が高い事象は認められなかったことから、16 歳未満の小児においても、FEX/PSE 60/120 mg 1 日 2 回の用量が適切であると考えられる旨を説明した。

表 14 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）における年齢層別有害事象

基本語	FEX 60 群		PSE 120 群		FEX/PSE 60/120 群	
	16 歳未満 (11 例)	16 歳以上 (207 例)	16 歳未満 (9 例)	16 歳以上 (209 例)	16 歳未満 (10 例)	16 歳以上 (205 例)
食欲減退	0	0	1 (11.1)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
不眠症	1 (9.1)	6 (2.9)	0	28 (13.4)	0	24 (11.7)
激越	0	0	0	3 (1.4)	0	5 (2.4)
不安	0	0	0	3 (1.4)	0	3 (1.5)
頭痛	0	25 (12.1)	3 (33.3)	35 (16.7)	1 (10.0)	27 (13.2)
浮動性めまい	0	0	1 (11.1)	6 (2.9)	0	3 (1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	3 (1.4)	1 (10.0)	1 (0.5)
傾眠	0	2 (1.0)	0	3 (1.4)	0	2 (1.0)
動悸	0	0	0	3 (1.4)	0	4 (2.0)
頻脈	0	0	0	3 (1.4)	0	0
口腔咽頭痛	1 (9.1)	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0	5 (2.4)
喘息	0	0	0	0	0	1 (0.5)
咳嗽	0	3 (1.4)	0	0	0	0
悪心	0	1 (0.5)	1 (11.1)	10 (4.8)	0	15 (7.3)
口内乾燥	0	1 (0.5)	0	12 (5.7)	0	6 (2.9)
消化不良	0	0	0	0	0	4 (2.0)
下痢	0	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
背部痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	4 (2.0)
疲労	0	0	0	3 (1.4)	0	4 (2.0)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	4 (2.0)
血中トリグリセリド増加	0	6 (2.9)	0	0	0	1 (0.5)

例数 (%)

機構は、以上の回答をおおむね了承するが、国内臨床試験において 16 歳未満の日本人小児における検討例数は限られており、PSE のクリアランスは成人に比べ 12~15 歳では小さい傾向が示されていること、血中 PSE 濃度の上昇により心血管系の有害事象等の発現が上昇することが示されていること（「(3) 安全性について」の項参照）も踏まえ、小児における有効性及び安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

(5) 投与期間について

機構は、FEX 単剤と比較したときの、臨床現場で使用される際に想定される本剤の投与期間について説明するとともに、長期投与試験を実施しなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、FEX 単剤は長期に使用する薬剤ではなく、アレグラ錠の国内使用成績調査において、FEX 単剤の投与期間は、季節性アレルギー性鼻炎患者の ■■■ %、通年性アレルギー性鼻炎患者の ■■■ %で ■■■ カ月以内であったことから、本剤が選択されるような鼻閉症状の強い患者では、単剤による初期療法から配合剤の処方にステップアップし、再度単剤にステップダウンするまでの本剤の投与期間は ■■■ ■■■ カ月程度と想定され、連続して ■■■ カ月投与されることはないと考えられることを説明した。また、アレルギー性鼻炎の海外ガイドラインである Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ガイドライン 2010 Revision (Brozek JL et al. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 466-476, 2010) において、抗ヒスタミン薬と α 交感神経刺激薬の配合剤は、 α 交感神経刺激薬の副作用を避けるため、長期投与が推奨されていないことから、本剤の投与期間は季節性又は通年性アレルギー性鼻炎患者いずれにおいても、

初期治療に使用される FEX 単剤よりもさらに短い投与期間となるものと考えられたため、長期投与試験は実施しなかったことを説明した。

機構は、申請者が本剤の投与期間を 〇〇ヵ月程度と想定している一方で、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）においては投与後 2 週間までの検討しかなされておらず、日本人アレルギー性鼻炎患者における本剤長期投与時の安全性情報は不十分と考えることから、海外試験成績、公表文献等から PSE の長期投与時の安全性について説明した上で、本剤の投与期間について制限を設ける必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、海外においても FEX/PSE 配合剤を長期投与した臨床試験は実施していないが、FEX/PSE 配合剤を 2 週間投与した海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）において、有害事象は投与開始後 3～4 日目までに比較的多く発現しそれ以降は漸減傾向を示し、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）についても有害事象発現例は少ないものの同様の傾向を示したことから、本剤が 〇〇ヵ月投与された場合でも安全性は担保可能と考えられることを説明した。

さらに、季節性アレルギー性鼻炎又は喘息患者に、抗ヒスタミン薬であるロラタジン 5 mg と PSE 120 mg との配合剤（以下、「L/P 群」）又はプラセボを 1 日 2 回、6 週間投与された試験において、認められた有害事象は、頭痛（L/P 群 32%<31/97 例>、プラセボ群 32.3%<31/96 例>）、不眠（L/P 群 10.3%<10/97 例>、プラセボ群 1.0%<1/96 例>）、咽頭炎（L/P 群 3.1%<3/97 例>、プラセボ群 9.4%<9/96 例>）、上気道炎（L/P 群 5.2%<5/97 例>、プラセボ群 5.2%<5/96 例>）等であり、不眠を除き、L/P 群で認められた有害事象はプラセボ群と同程度であった（Corren J et al. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 781-788, 1997）こと、また、PSE を比較的長期投与した本試験において認められた有害事象は、本剤又は海外 FEX/PSE 配合剤を 2 週間投与したときに認められた有害事象と同様であったことから、本剤が長期投与された場合の安全性に特段の問題はないと考えられることを説明した。

その上で申請者は、添付文書の重要な基本的注意の項に、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、必要に応じ抗ヒスタミン剤単独療法への切り替えも考慮する旨の記載を追加し、漫然と長期に渡り使用されることのないよう注意喚起を行う予定であることを併せて説明した。

機構は、本剤の投与期間が 〇〇ヵ月程度と想定されるのであれば、本剤の長期投与試験を実施すべきであったと考える。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）においては 2 週間までの安全性しか検討しかなされていないこと、ARIA ガイドラインにおいて、 α 交感神経刺激薬と抗ヒスタミン薬の配合剤は、 α 交感神経刺激薬の副作用を避けるため、抗ヒスタミン薬単剤に比べて定期的な使用は推奨されていないこと、本剤の長期使用により薬物依存が発現する可能性も否定できないこと（「(3) 薬物依存について」の項参照。）を踏まえると、本剤を 2 週間を超えて投与したときの有効性及び安全性は検討されていないことを情報提供した上で、本剤の使用は必要最小限の期間に止めること、症状の改善を認めた場合には速やかに他の抗ヒスタミン薬等への変更を考慮すること等を、添付文書、資材等において十分に注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において確認することとしたい。

(6) 効能・効果について

機構は、本剤の日本人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験は行われていないものの、

季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態について薬剤の治療効果に影響するほどの違いはないと考えられ、通年性アレルギー性鼻炎患者においても有効性は期待できると考えられることから、本剤の効能・効果を「アレルギー性鼻炎」とすることで差し支えないと考える。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）において、鼻閉症状については本剤群の FEX 60 群に対する上乗せ効果は示されたが、くしゃみ、鼻汁等のその他の症状についてはほぼ同様であったことから、本剤は鼻閉症状を伴うアレルギー性鼻炎患者に対して使用を検討する旨を注意喚起することが適切と考える（「(2) 有効性について」の項参照）。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、「(2) 安全性について」の議論を踏まえ、製造販売後調査において、臨床試験で検討例数が限られている 12 歳以上の小児、また、心血管系（動悸、頻脈、心筋梗塞等）及び神経系（痙攣、意識消失等）に関連する有害事象について、背景因子との関連を含め、さらに確認する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。アレルギー性鼻炎に対し、本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、心血管系（動悸、頻脈、心筋梗塞等）及び神経系（痙攣、意識消失等）の有害事象の発現状況について、製造販売後調査において、引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ディレグラ配合錠
[一 般 名]	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 配合意義の合理性及び有効性について

抗ヒスタミン薬と α 交感神経刺激薬の併用投与は鼻アレルギー診療ガイドラインにおいて推奨されている選択肢の一つであり、抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン塩酸塩（FEX）では効果が不十分とされている鼻閉症状に対して、 α 交感神経刺激薬である塩酸プソイドエフェドリン（PSE）の鼻粘膜腫脹軽減作用で補うという本剤の配合意義に一定の科学的合理性があるとの機構の判断については、専門委員から支持された。また、国内第 II/III 相試験（EFC11243 試験）において、主要評価項目である鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量について FEX 群に対する本剤群の優越性が検証されていることから、本配合剤の有効性は示されているとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 投与期間について

本剤の投与期間について、2 週間を超えて投与したときの有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤の使用は鼻閉症状が強い期間のみの最小限の期間に止め、鼻閉症状の緩解が認められた場合には速やかに抗ヒスタミン剤単剤療法等への切り替えを考慮することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員より、アレルギー性鼻炎患者に対する治療は数ヶ月に及ぶことがあるのに対して、本剤においては長期投与時の安全性情報が不足していること、また交感神経刺激薬は耐性を生じやすく、連用により PSE の効果が減弱する可能性もあるため、製造販売後調査において長期投与時の安全性及び有効性を検討する必要がある旨の意見が出された。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、PSE において留意すべき有害事象である心血管系及び神経系有害事象を重点調査項目とし、本剤の使用期間として想定される最長の観察期間を設定して、長期投与時の安全性及び有効性につい

ても検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、心血管系（動悸、頻脈、高血圧、虚血性心疾患等）及び神経系（頭痛、痙攣、意識消失等）有害事象を重点調査項目とし、観察期間を 8 週間とする使用成績調査を実施し、長期投与時も含め、使用実態下での安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、原体（塩酸プソイドエフェドリンのみ）及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] アレルギー性鼻炎

[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 日 2 回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

（下線部追加）