

ディレグラ配合錠 に関する資料

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

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.4 特許状況

Date:

Total number of pages: 2

1 特許状況

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Date:

Total number of pages: 7

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
目 次	2
表 目 次.....	2
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.1 アレルギー性鼻炎治療における配合剤の意義について	3
1.2 開発の経緯.....	4
1.2.1 海外における開発	4
1.2.2 日本における開発	4
2 参考文献.....	5

表 目 次

表 1 ディレグラ配合錠に係る開発の経緯図	6
-----------------------------	---

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 アレルギー性鼻炎治療における配合剤の意義について

アレルギー性鼻炎は、発作性反復性のくしゃみ、鼻汁及び鼻閉を3主徴とする、鼻粘膜のⅠ型アレルギー性疾患であり、その好発時期及び抗原の違いから通年性と季節性に分かれ、前者の多くは室内塵、ダニなどを抗原とするアレルギー疾患で、後者はスギやヒノキ、あるいはブタクサなどの花粉を抗原とするいわゆる花粉症である。

アレルギー性鼻炎患者は発作期にはもちろん間歇期にも鼻閉を伴う場合がある。鼻閉症状は持続性であり、2次症状として口呼吸、睡眠障害、神経症状や精神作業障害などが引き起こされることがあり、これらの症状のため患者を苦しめることが知られている。アレルギー性鼻炎患者のクオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life, QOL）に最も関係するのは鼻閉であり、鼻閉が重度の場合には睡眠障害によるQOLの低下が著しいとの報告がある(1)(2)。

現在アレルギー性鼻炎患者にはまず抗ヒスタミン作用を有する薬剤が用いられている。しかしながら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、点鼻用血管収縮薬が用いられている。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おり(3)(1)、高価でもあるためあまり使用されていない。鼻噴霧用ステロイド薬はステロイド薬の副作用を懸念し十分なコンプライアンスが広い患者層で得られにくく(4)、患者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(5)など使用の際のわずらわしさがある。点鼻用血管収縮薬（ α 交感神経刺激薬）は作用として即効性はあるものの、連続使用により効果の持続は短くなり、使用後反跳的に血管は拡張し、却って腫脹は増しさらに使用回数を増すという悪循環に陥ることがあり、このような場合の症状の改善には時間がかかるようになる。そのため使用は10日以内の短期間とされている。

米国を主とする海外ではアレルギー性鼻炎患者で鼻閉症状を有する患者では α 交感神経刺激薬の点鼻剤でみられる効果減弱や反動性血管拡張というリバウンド現象が問題とならないよう、 α 交感神経刺激薬の経口剤が広く用いられてきた(5)。その中で最も繫用されているのがプソイドエフェドリンであったことから、抗ヒスタミン薬と鼻充血除去作用を有するプソイドエフェドリンを組み合わせた経口の配合剤が複数承認され、使用されている(6)。

本邦においてはプソイドエフェドリン単味の製剤は販売されていないが「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に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、現在強い鎮静作用を副作用として有する第一世代の抗ヒスタミン薬との組み合わせで鼻炎用内服薬やかぜ薬に配合され一般用医薬品に用いられている。

第一世代の抗ヒスタミン薬は上述したように鎮静作用が強いために、眠気が誘発されることから車を運転する人や危険な作業に従事する人には推奨されていない(1)。このため、こうした作業に従事する鼻閉症状のあるアレルギー性鼻炎患者に対して、インペアード・パフォーマンスを示さないことが証明され、抗ヒスタミン薬の中でも鎮静作用の影響が非常に少ないとされる薬剤であるフェキソフェナジン塩酸塩(7)と、プソイドエフェドリンを組み合わせた経口配合剤を開発することは意義があると考えられた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ディレグラ配合錠

1.2 開発の経緯

ディレグラ配合錠は、フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg と塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有する配合剤である。本製剤の開発に際しては海外で既に市販されている Allegra-D12（フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg、塩酸プソイドエフェドリン 120 mg を含有）の製剤技術を基に、1 錠中のプソイドエフェドリンとしての配合割合が 10%以下となるよう賦形剤の量を変えて製造した日本国内専用の配合剤である。

1.2.1 海外における開発

フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合剤（Allegra-D12）の開発は、当時の米国での配合剤開発の規制要件に準じ、市販されているそれぞれの単味製剤（Allegra 60 mg / Sudafed）と Allegra-D12 とのバイオアベイラビリティ試験を実施し、フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンそれぞれに生物学的同等性が証明されたことから承認申請を行い、1997 年 12 月に米国で承認された。その後、2004 年 10 月には 1 日 1 回での服用を可能とした Allegra-D24 が承認された。さらに、2011 年 1 月にはスイッチ OTC 薬として承認を受け、現在は ALLEGRA-D 12HOUR ALLERGY AND CONGESTION 及び ALLEGRA-D 24-HOUR ALLERGY AND CONGESTION が OTC 薬として販売されている。Allegra-D シリーズの製品は米国を中心にこれまで 30 か国以上で承認され、■■■■ 年 ■ 月から ■■■■ 年 ■ 月までの期間に IMS データによると、約 ■■■■ treatment pays が処方されている（IMS データ）。

1.2.2 日本における開発

日本国内での開発を進めるにあたっては医薬品医療機器総合機構との医薬品第 I 相開始前相談を行い、フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合剤とフェキソフェナジン塩酸塩の市販製剤（アレグラ錠 60 mg）の相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）、食事の影響試験（ALI 11251 試験）及び 12 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に塩酸プソイドエフェドリンの用量検討及びフェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合剤の有効性／安全性を検討することを目的とした第 II/III 相臨床試験（EFC11243 試験）を実施した。その結果、日本人における相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、有効性及び安全性が確認されたことから、本邦での製造販売承認申請を行うこととした。なお、フェキソフェナジン塩酸塩の非臨床成績は単剤での承認申請において既に評価済みであり、プソイドエフェドリンについても一般用医薬品の成分として認められているもので十分な検討がなされているものと判断している。また両剤を併用した場合の薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられることから国内開発を進めるに際して追加の非臨床試験は必要ないことについて対面助言にて確認の上、実施しなかった。

予定する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】：アレルギー性鼻炎

【用法及び用量】：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。

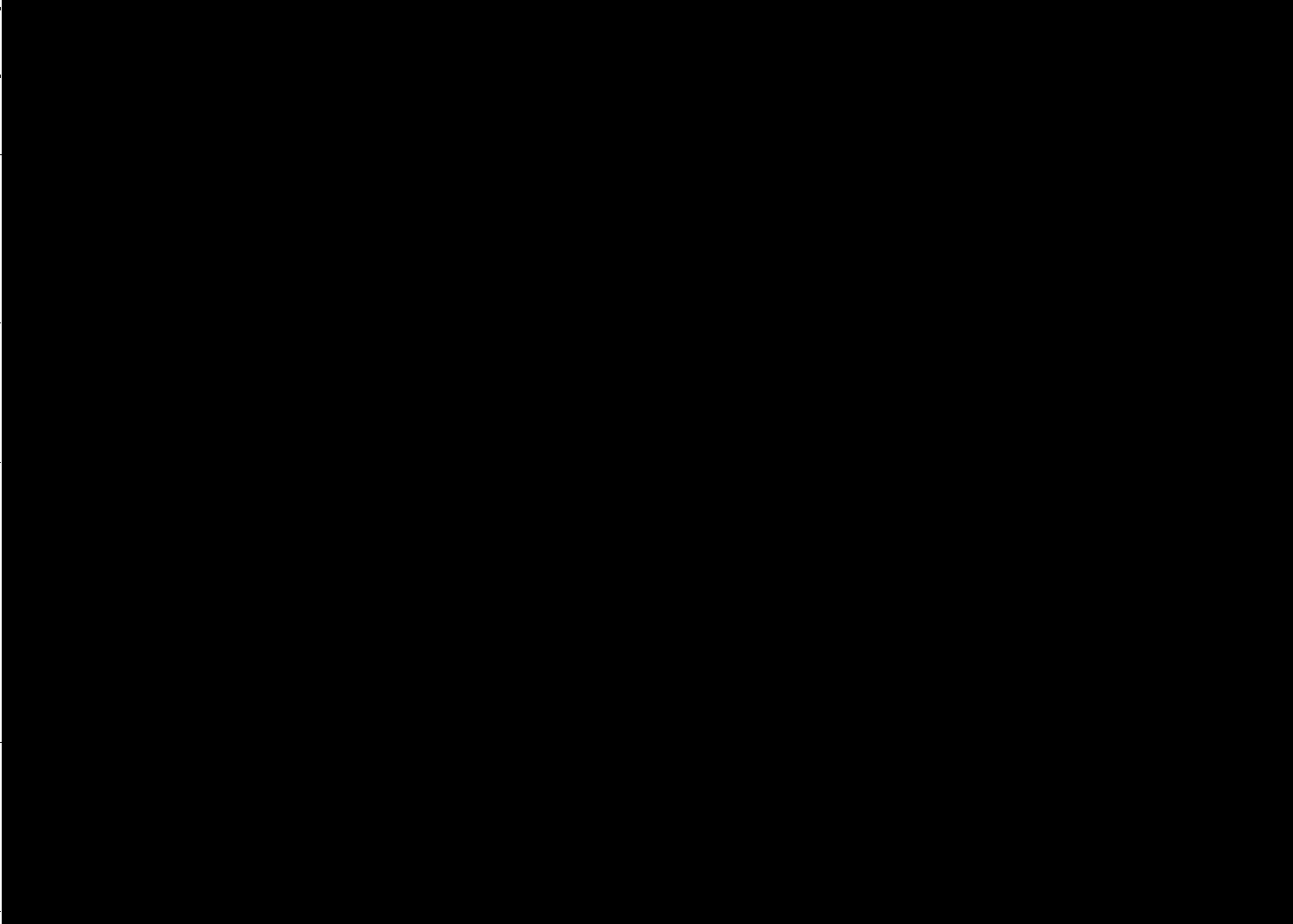
2 参考文献

1. 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2009年版（改訂第6版）. 東京:（株）ライフ・サイエンス;2008. [資料番号 5.4-1]
2. 奥田 稔. 鼻アレルギーー基礎と臨床ー改定版. 大阪:医薬ジャーナル社;2005. p.369-72. [資料番号 5.4-2]
3. 大久保 公裕. 喘息とアレルギー性鼻炎における新治療 -抗ロイコトリエン薬(LTRA)モンテルカスト(シングレア(R), キプレス(R))-呼吸 2008;27(11): 1070-4. [資料番号 5.4-3]
4. 大橋 淑宏. スギ花粉症患者を対象とした抗アレルギー薬に関するアンケート調査. Prog.Med. 2009 Jan;29 (1):218-24. [資料番号 5.4-5]
5. J. Russell May, Philip H. Smith, 亀井 淳三. ファーマコセラピー（下巻）ー病態生理からのアプローチ. 東京:ブレーン出版;2007. p.507-22. [資料番号 5.4-4]
6. J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, A. Togias, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008 Apr;63(Suppl.86):55-61. [資料番号 5.4-6]
7. 田代 学, 谷内 一彦. 抗ヒスタミン薬の画像研究から明らかにされる H1 受容体の中樞薬理作用. アレルギー科. 2002 May;13 (5):434-42. [資料番号 5.4-9]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ディレグラ配合錠

表 1 ディレグラ配合錠に係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
第三部	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	
	安定性	製剤
第四部	毒性試験	単回投与毒性
		反復投与毒性
		生殖に及ぼす影響



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ディレグラ配合錠

資料 区分	試験項目	
第四部	薬物動態	分析方法 バリデーション
第五部	臨床試験	臨床薬理試験
		第Ⅲ相試験

■

：国内試験

：外国試験

★

：外国試験の報告日

数字は開始及び終了、あるいは報告月を示す。

ディレグラ配合錠

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Date:

Total number of pages: 6

目 次

1.1	米国での承認・販売状況	3
1.2	米国以外の外国での承認・販売状況	4

表 目 次

表 1	米国における ALLEGRA-D12 / 24 の承認状況（2011 年 1 月調査）	3
表 2	米国における ALLEGRA-D 12 / 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION の承認状況（2011 年 9 月調査）	4
表 3	- フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合剤の主要な国での承認・販売状況（米国を除く）	5
表 4	-医療用配合剤または OTC としての承認国及び地域数（2012 年 5 月時点）	6

1 外国での承認（許可）及び使用状況

ディレグラ配合錠（以下、本剤という。）は、有効成分としてフェキソフェナジン塩酸塩（FEX）及び塩酸プソイドエフェドリン（PSE）を組み合わせた配合剤である。

本剤は、海外で市販されている 1 日 2 回製剤 Allegra-D12（有効成分として FEX 60 mg / PSE 120 mg を配合した製剤）の製剤技術を基にして、錠剤中の有効成分の配合比は同じであるが、プソイドエフェドリンの配合割合が全量の 10%以下になるように国内向けに製造した製剤であるため、海外では未承認である。しかしながら、同一有効成分を組み合わせた FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合剤及び FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合剤は米国をはじめ 20 か国以上で市販されており、これらの情報も有用であると考えたため、本項ではそれらに関する外国での承認及び使用状況を記載する。

1.1 米国での承認・販売状況

1997 年 12 月に米国で 1 日 2 回投与製剤である ALLEGRA-D12 (FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠) が、2004 年 10 月には 1 日 1 回投与製剤である ALLEGRA-D 24 (FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合錠) が医療用配合剤として、「成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う鼻閉、くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血などの症状の緩和」を効能・効果として承認された（表 1）。

表 1 米国における ALLEGRA-D12 / 24 の承認状況（ 年 月調査）

販売名	ALLEGRA-D 12	ALLEGRA-D 24
承認年月日*	1997 年 12 月 24 日	2004 年 10 月 19 日
剤型・含量	FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠	FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合錠
効能・効果	成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う鼻閉、くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血などの症状の緩和	
用法・用量	1 回 1 錠、1 日 2 回	1 回 1 錠、1 日 1 回

* 最初の承認日

その後、2011 年 1 月にスイッチ OTC 薬として承認され、ALLEGRA-D 12 HOUR ALLERGY AND CONGESTION 及び ALLEGRA-D 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION が現在 OTC 薬として販売されており（表 2）、医療用配合剤である ALLEGRA-D12 及び ALLEGRA-D24 は販売されていない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ディレグラ配合錠

表 2 米国における ALLEGRA-D 12 / 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION の承認状況
(年 月調査)

販売名	ALLEGRA-D 12 HOUR ALLERGY AND CONGESTION	ALLEGRA-D 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION
OTC 承認日	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
剤型・含量	FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠	FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合錠
効能	花粉症あるいは他の上気道のアレルギーによる下記症状の一時的な緩和： 鼻汁、くしゃみ、鼻閉、眼そう痒感、流涙、鼻/咽頭のそう痒 鼻道の腫れの軽減 副鼻腔うっ血及び圧迫感の一時的な緩和 鼻呼吸の一時的な回復	
用法・用量	1 回 1 錠、1 日 2 回	1 回 1 錠、1 日 1 回

1.2 米国以外の外国での承認・販売状況

カナダ、ブラジル、オーストラリア、韓国、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域を中心に合計 29 の国あるいは地域にて FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合剤及び FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合剤が承認され、20 以上の国あるいは地域にて販売されている（ 年 月時点）。表 3 に、米国以外の主要な国での承認・販売状況を、また、表 4 に医療用配合剤あるいは OTC としての承認国あるいは地域数（米国含む）を示す。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ディレグラ配合錠

表 3 - フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合剤の主要な国での承認・販売状況（米国を除く）

国名	カナダ	オーストラリア	韓国	ブラジル
承認年月日*	1999 年 3 月 26 日	2000 年 1 月 5 日	2000 年 4 月 14 日	1998 年 11 月 24 日
販売名	Allegra-D（OTC）	Telfast Decongestant（OTC）	Allegra D（OTC）	Allegra-D
剤型・含量	FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠			
効能・効果	成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う - くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血の緩和 - 鼻閉症状の一時的な緩和	成人及び 12 歳以上の小児の副鼻腔／鼻腔の鼻閉を伴う季節性及び通年性アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）の下記症状の緩和 副鼻腔及び鼻腔のうっ血、くしゃみ、鼻のそう痒、鼻汁、流涙、眼そう痒、咽頭のそう痒	成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血、塩酸プソイドエフェドリンの投与が必要な鼻閉	成人及び 12 歳以上の小児のアレルギー性鼻炎によくみられるくしゃみ、鼻感冒、鼻及び眼のそう痒感、鼻閉塞など、上気道のうっ血過程による症状を軽減する
用法・用量	1 回 1 錠、1 日 2 回			
* 最初の承認日				

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ディレグラ配合錠

表 4 -医療用配合剤または OTC としての承認国及び地域数（2012 年 5 月時点）

<u>医療用配合剤としての承認国及び地域</u>	<u>OTC としての承認国</u>
<u>アルゼンチン、アルバ、ブラジル、ブルネイ、チリ、コスタリ カ、ドミニカ、エクアドル、ハイチ、インドネシア、ジャマイ カ、オランダ領アンティル、パキスタン、パナマ、パラグアイ、 ペルー、シンガポール、台湾、タイ、トリニダード・トバゴ、 ウルグアイ、ベネズエラ、ボリビア、カンボジア</u>	<u>米国、オーストラリア、カナダ、香 港、韓国、マレーシア</u> <u>合計 6 の国あるいは地域</u>
<u>合計 24 の国あるいは地域</u>	

本剤の企業中核データシート、米国の添付文書の概要及び米国の添付文書（原文）を本項に添付する。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**ALLEGRA-D[®] 12 HOUR (fexofenadine HCl 60 mg and pseudoephedrine HCl 120 mg)
Extended-Release Tablets**

適応症及び用法

ALLEGRA-D 12 HOUR 徐放錠は、12 歳以上の小児及び成人の季節性アレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和を適応とし、くしゃみ、鼻漏、鼻・口蓋・咽頭の掻痒感、眼の掻痒感、流涙、眼の充血、鼻閉などの症状に効果がある。

本剤は、フェキソフェナジン塩酸塩の抗ヒスタミン作用と塩酸プソイドエフェドリンの抗鼻閉作用の両方が求められる場合に投与する（「臨床薬理」の項を参照）。

禁忌

ALLEGRA-D 12 HOUR の成分に対し過敏症のある患者には、本剤は禁忌である。

本剤はプソイドエフェドリンを成分として含んでいるため、狭隅角緑内障又は尿閉のある患者、及びモノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬を投与している又は投与を中止してから 14 日以内の患者には禁忌である（「薬物相互作用」の項を参照）。また、重症の高血圧又は冠動脈疾患、及び本剤成分、交感神経刺激薬、又は類似の化学構造をもつ他の薬剤に対し特異的な症状・徴候が認められた患者にも禁忌である。交感神経刺激薬に対する特異的な症状・徴候として、不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈などがある。

警告

高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、眼圧上昇、甲状腺機能亢進症、腎機能障害、前立腺肥大のある患者に交感神経作用アミンを使用する場合は、慎重に投与すること（「禁忌」の項を参照）。交感神経作用アミンは中枢神経を刺激して痙攣を生じたり、低血圧を伴う循環虚脱を生じることがある。

使用上の注意

一般

腎機能が低下している患者では、フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの排泄が遅いため、低用量（1 日 1 錠）から開始すること（「臨床薬理」及び「用法・用量」の項を参照）。

患者への情報

ALLEGRA-D 12 HOUR 錠を投与する患者には、季節性アレルギー性鼻炎の症状緩和のために本剤を処方することを説明し、処方通りに本剤を服用するよう指導する。**指示用量を超えて服用してはならない。**神経過敏、めまい、又は不眠が生じた場合は、投与を中止し、医師に相談する。さらに、一般用医薬品の抗ヒスタミン薬及びうっ血除去薬と本剤を併用しないよう忠告する。

本剤又はその成分に対し過敏症のある患者は、本剤を使用してはならない。また、本剤はプソイドエフェドリンを成分として含んでいるため、狭隅角緑内障又は尿閉のある患者、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬を投与している又は投与を中止してから 14 日以内の患者は、本剤を使用してはならない。さらに、重症の高血圧又は冠動脈疾患患者も使用を避けるべきである。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ディレグラ配合錠

妊娠中又は授乳中は、本剤のもつ潜在的ベネフィットが胎児や乳児に対する潜在的リスクよりも大きい場合を除き、本剤を使用してはならない。本剤は空腹時に水とともに服用する。錠剤はそのまま飲み込むようにし、嚙んだり砕いたりしてはならない。保管の際は密閉容器に入れ、小児の手の届かない乾燥した涼しい場所に保管する。

ときに、元の錠剤に類似した形の不活性成分が糞便中に排泄されることがある（「用法・用量」の項を参照）。

薬物相互作用

フェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリンは、併用しても互いの薬物動態に影響を及ぼさない。

フェキソフェナジンはほとんど代謝されない（約 5%）ことが研究で示されている。しかし、フェキソフェナジン塩酸塩とケトコナゾール又はエリスロマイシンを併用した場合には、フェキソフェナジンの血漿中濃度が上昇した。エリスロマイシン又はケトコナゾールの薬物動態に対するフェキソフェナジンの影響は見られなかった。別々に実施された 2 件の試験では、定常状態の条件下で健康成人に（各試験 24 例）フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg を 1 日 2 回（推奨用量の 2 倍）とエリスロマイシン 500 mg を 8 時間毎又はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回併用投与した。その結果、フェキソフェナジン塩酸塩を単独投与した場合にも、エリスロマイシン又はケトコナゾールと併用した場合にも、有害事象及び QTc 間隔に差は見られなかった。次表に両試験の結果を要約して示す。

健康成人（24 例）に対し、12 時間毎にフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg （1 日 2 回の推奨用量の 2 倍）を 7 日間併用後の 定常状態におけるフェキソフェナジンの薬物動態への影響		
併用薬	C _{max} _{ss} （最高血漿中濃度）	AUC _{ss} (0-12h) （全身曝露の程度）
エリスロマイシン （8 時間毎に 500 mg）	+82%	+109%
ケトコナゾール （1 日 1 回 400 mg）	+135%	+164%

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

上記の相互作用の機序について、*in vitro*、*in situ*、*in vivo* 動物モデルを用いた評価が行われている。これらの試験では、ケトコナゾール又はエリスロマイシン併用によってフェキソフェナジンの消化管吸収が促進されることが示されている。このフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティ上昇は、p 糖蛋白など輸送に関係した作用に起因している可能性がある。また吸収促進以外にも、ケトコナゾールは消化管からのフェキソフェナジン排泄を、エリスロマイシンは胆管からの排泄を抑制することが、*in vivo* 動物試験で示唆されている。

プソイドエフェドリンを成分として含んでいるため、ALLEGRA-D 12 HOUR は、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬を投与している又は投与を中止してから 14 日以内の患者は禁忌である。交感神経系に対し抑制的に作用する降圧薬（メチルドパ、メカミラミン、レセルピンなど）と併用すると、降圧作用が減弱する可能性がある。プソイドエフェドリンとジギタリスを併用すると、異所性ペースメーカーの活動が亢進することがある。ALLEGRA-D 12 HOUR と他の交感神経作用アミンを併用すると、心血管系に対する両者の作用が患者に有害な影響を及ぼす可能性があるため、注意すること

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ディレグラ配合錠

（「警告」の項を参照）。

制酸薬との薬物相互作用

アルミニウム及びマグネシウムを含む制酸薬（Maalox[®]）を投与後 15 分以内にフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg（60 mg カプセル 2 錠）を投与すると、フェキソフェナジンの AUC が 41%、C_{max} が 43%低下した。投与間隔をあけずに、アルミニウム及びマグネシウムを含む制酸薬と ALLEGRA-D 12 HOUR を使用してはならない。

フルーツジュースとの相互作用

グレープフルーツ、オレンジ、リンゴなどのフルーツジュースは、フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティ及び曝露を抑制することがある。これは、ヒスタミン誘発性の皮膚の膨疹及び発赤の母集団薬物動態解析を用いた 3 件の臨床試験の結果に基づいている。フェキソフェナジン塩酸塩投与時に水を摂取した場合に比べて、グレープフルーツジュース又はオレンジジュースを摂取した場合には、膨疹及び発赤が有意に拡大した。これらの文献報告から、リンゴジュースなど他のフルーツジュースでも同様の作用が生じる可能性がある。こうした観察所見の臨床的意義は不明である。さらに、グレープフルーツジュース又はオレンジジュースを用いた試験のデータを生物学的同等性試験のデータと併合した母集団薬物動態解析では、フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは 36%低下していた。したがって、フェキソフェナジンの効果を最大限引き出すには、ALLEGRA-D 12 HOUR は水とともに服用すること（「用法・用量」の項を参照）。

がん原性、変異原性、生殖毒性

フェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリン配合剤のがん原性、変異原性、生殖毒性に関する動物試験や *in vitro* 試験は行われていない。

適切なフェキソフェナジン曝露（血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC]）が得られたテルフェナジンの試験を用いて、フェキソフェナジン塩酸塩のがん原性及び生殖毒性の評価を行った。マウス及びラットに最大 150 mg/kg のテルフェナジンを、それぞれ 18 ヶ月、24 ヶ月連日経口投与した結果、がん原性は認められなかった。いずれの動物種でも、テルフェナジン 150 mg/kg を投与した場合のフェキソフェナジンの AUC 値は、ヒトに最大推奨 1 日量の ALLEGRA-D 12 HOUR を経口投与した場合の約 3 倍であった。

米国国家毒性プログラム（National Toxicology Program : NTP）の援助の下で実施された、ラット及びマウスを用いた 2 年間の給餌試験では、それぞれ硫酸エフェドリン（プソイドエフェドリンに類似の薬理学的特性をもつ構造的に近い薬剤）を最大 10 mg/kg、27 mg/kg（mg/m² 単位による塩酸プソイドエフェドリンのヒトにおける最大推奨 1 日経口投与量よりも少ない）投与した結果、がん原性は認められなかった。

In vitro 試験（細菌復帰突然変異試験、CHO/HGPRT 前進突然変異試験、ラットリンパ球染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス骨髄小核試験）では、フェキソフェナジン塩酸塩の変異原性は認められなかった。

ラットを用いたテルフェナジンの生殖毒性試験では、最大 300 mg/kg/日を経口投与した雌雄個体の生殖能力に影響は見られなかったが、300 mg/kg では着床数減少及び着床後の胚喪失が報告され、150 mg/kg/日を経口投与した場合にも着床数減少が観察された。テルフェナジン 150 mg/kg 及び 300 mg/kg を経口投与した場合のフェキソフェナジンの AUC 値は、ヒトに最大推奨 1 日量の ALLEGRA-D 12 HOUR を経口投与した場合の約 4 倍であった。マウスに食餌とともに平均最大 4438 mg/kg（AUC の比較に基づくと、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 15

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ディレグラ配合錠

倍)を投与した場合には、雌雄個体の生殖能力に対するフェキソフェナジンの影響は見られなかった。

妊娠

催奇形性作用：カテゴリーC。ラット及びウサギに最大 300 mg/kg のテルフェナジンを経口投与した結果、催奇形性は認められなかった。テルフェナジン 300 mg/kg を投与した場合のフェキソフェナジンの AUC 値は、ヒトに最大推奨 1 日量の ALLEGRA-D 12 HOUR を経口投与した場合の約 4 倍（ラット）及び 30 倍（ウサギ）であった。

マウスに食餌とともに最大 3730 mg/kg（AUC の比較に基づく、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 15 倍）を投与した結果、妊娠中の有害作用及び催奇形性作用は見られなかった。

ラット及びウサギに、テルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンを重量比 1：2 で併用投与する試験を行った。ラットに 150/300 mg/kg を併用経口投与したところ、胎仔重量減少、波状肋骨の所見を伴う骨形成遅延が認められた。ラットにテルフェナジン 150 mg/kg を投与した場合のフェキソフェナジンの AUC 値は、ヒトに最大推奨 1 日量の ALLEGRA-D 12 HOUR を経口投与した場合の約 4 倍であった。また mg/m² 単位で見た場合、ラットにおける塩酸プソイドエフェドリン 300 mg/kg 量は、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 10 倍に相当した。ウサギにテルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンを 100/200 mg/kg の割合で経口投与したところ、胎仔重量減少が観察された。外挿すると、テルフェナジン 100 mg/kg を経口投与した場合のフェキソフェナジンの AUC は、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 10 倍に相当した。また mg/m² 単位で見た場合、塩酸プソイドエフェドリン 200 mg/kg 量は、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 15 倍に相当した。

妊婦を対象とする適切な対照試験は行われていない。ALLEGRA-D 12 HOUR のもつ潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクよりも大きい場合を除き、妊娠中は本剤を使用してはならない。

催奇形性以外の作用。ラットにテルフェナジン 150 mg/kg を経口投与したところ、出生仔の体重増加及び生存率が用量依存的に低下した。この用量におけるフェキソフェナジンの AUC は、ヒトに最大推奨 1 日量の ALLEGRA-D 12 HOUR を経口投与した場合の約 4 倍であった。

授乳婦

フェキソフェナジンの母乳への移行の有無は不明だが、多くの薬剤は母乳中に移行するため、授乳婦にフェキソフェナジン塩酸塩を投与する場合は注意が必要である。塩酸プソイドエフェドリンを授乳婦に投与すると、母乳中への移行が見られる。母乳中のプソイドエフェドリン濃度は血漿中濃度よりも一貫して高い値を示し、AUC によって判断した母乳中の総薬物量は血漿中 AUC の 2～3 倍になる。プソイドエフェドリンの母乳への移行率は 0.4～0.7%と推定される。母親への投与の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか投与を中止するかを判断すべきである。ALLEGRA-D 12 HOUR を授乳婦に投与する場合は慎重を期すべきである。

小児への投与

12 歳未満の小児における ALLEGRA-D 12 HOUR の安全性及び有効性は確立されていない。さらに、ALLEGRA-D 12 HOUR の各成分の用量は、12 歳未満の小児に対するそれぞれの推奨用量を超えている。12 歳未満の小児に対する本剤の使用は推奨しない。

高齢者への投与

ALLEGRA-D 12 HOUR の臨床試験では 65 歳以上の患者の数は少なく、本剤の効果が 65 歳未満の患者と異なるか否かを判断するには不十分である。他の臨床報告では、高齢者と若年者の治療効果に

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ディレグラ配合錠

差は見られないが、高齢者は交感神経作用アミンによる副作用のリスクが高い。

ALLEGRA-D 12 HOUR の成分であるプソイドエフェドリンは、腎から排泄されることが知られており、腎機能障害のある患者はプソイドエフェドリンによる副作用のリスクが高いと考えられる。高齢者は腎機能が低下している可能性が高いため、用量選択には注意が必要であり、腎機能の監視が有用であると思われる。

副作用

ALLEGRA-D 12 HOUR

季節性アレルギー性鼻炎患者 215 例にフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg／塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 配合剤 1 錠を 1 日 2 回、最長 2 週間にわたって投与した臨床試験（患者 651 例）では、配合剤投与群の有害事象は、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 単独投与群（218 例）及び塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 単独投与群（218 例）と変わらなかった。この試験にはプラセボ群は含まれていなかった。

有害事象による早期中止例の割合は、フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合群が 3.7%、フェキソフェナジン塩酸塩単独群が 0.5%、塩酸プソイドエフェドリン単独群が 4.1%であった。推奨 1 日量のフェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合剤を投与した患者において、発現率が 1%を超えた全ての有害事象を下表に示す。

季節性アレルギー性鼻炎の実薬対照臨床試験において発現率が 1%を超えた有害事象			
有害事象	フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg／塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 配合錠 1 日 2 回（215 例）	フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回（218 例）	塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 1 日 2 回（218 例）
頭痛	13.0%	11.5%	17.4%
不眠症	12.6%	3.2%	13.3%
悪心	7.4%	0.5%	5.0%
口内乾燥	2.8%	0.5%	5.5%
消化不良	2.8%	0.5%	0.9%
咽喉刺激感	2.3%	1.8%	0.5%
めまい	1.9%	0.0%	3.2%
激越	1.9%	0.0%	1.4%
背部痛	1.9%	0.5%	0.5%
動悸	1.9%	0.0%	0.9%
神経過敏	1.4%	0.5%	1.8%
不安	1.4%	0.0%	1.4%
上気道感染	1.4%	0.9%	0.9%
腹痛	1.4%	0.5%	0.5%

フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン配合群に見られた有害事象の多くは、不眠、頭痛、悪心、口内乾燥、めまい、激越、神経過敏、不安、動悸など、主に塩酸プソイドエフェドリン単独群で報告された有害事象と同様であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ディレグラ配合錠

フェキソフェナジン塩酸塩

2461 例にフェキソフェナジン塩酸塩 20～240 mg を 1 日 2 回投与したプラセボ対照臨床試験では、フェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の有害事象に差は見られなかった。傾眠状態を含め、有害事象発現率に用量依存性は見られず、年齢、性別、人種別の部分集団の比較でも発現率に差は見られなかった。有害事象による早期中止例の割合は、フェキソフェナジン塩酸塩群が 2.2%、プラセボ群が 3.3%であった。

季節性アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹患者を含む臨床試験で報告された不眠、神経過敏、睡眠障害、魔夢などの有害事象発現率は 1%未満であり、プラセボ群との間に差は見られず、市販後調査における報告もまれであった。まれに、発疹、蕁麻疹、掻痒症や血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、潮紅、全身性アナフィラキシーなどの症状を伴う過敏症反応が報告されている。

塩酸プソイドエフェドリン

過敏症のある患者に塩酸プソイドエフェドリンを投与すると、軽度の中樞神経刺激を生じることがある。神経過敏、易興奮性、落ち着きのなさ、めまい、脱力、不眠が見られることがある。頭痛、傾眠状態、頻脈、動悸、昇圧作用、不整脈、虚血性大腸炎も報告されている。交感神経刺激薬も、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚、発作、蒼白、呼吸困難、排尿困難、循環虚脱などの有害事象が報告されている。

過量投与

フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に関する報告は限られているが、めまい、傾眠状態、口内乾燥が報告されている。ALLEGRA-D 12 HOUR の成分である塩酸プソイドエフェドリンの急性過量投与に関する情報は、塩酸プソイドエフェドリンの市販後報告しかない。最大 800 mg のフェキソフェナジン塩酸塩を単回投与した場合（健康成人 6 例）、及び最大 690 mg を 1 日 2 回、1 ヶ月間投与した場合（健康成人 3 例）には、臨床的に意義のある有害事象の発現は見られなかった。

交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渇、頻脈、前胸部痛、動悸、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠などが生じることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病を生じる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全を来すこともある。

過量投与が生じた場合は、未吸収薬物を除去する標準的な手段を検討する。対症療法及び補助療法を実施することが望ましい。テルフェナジンを投与した場合、血液透析では血液中のフェキソフェナジン（テルフェナジンの主活性代謝産物）を効果的に除去できなかった（せいぜい 1.7%程度しか除去できない）。血液透析によるプソイドエフェドリンの除去効果は不明である。

成熟したマウス及びラットにフェキソフェナジン塩酸塩を最大 5000 mg/kg (mg/m²単位で見た場合、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 170 倍 [マウス]、340 倍 [ラット]) 経口投与した結果、死亡した個体は認められなかった。ラット新生仔における LD₅₀ は 438 mg/kg であった (mg/m²単位で見た場合、ヒトにおける最大推奨 1 日経口投与量の約 30 倍)。イヌに最大 2000 mg/kg (mg/m²単位で見た場合、ヒトにおける最大推奨 1 日経口投与量の約 450 倍) を経口投与した場合には、毒性を示す徴候は認められなかった。ラットにおける塩酸プソイドエフェドリンの LD₅₀ は 1674 mg/kg であった (mg/m²単位で見た場合、ヒトにおける ALLEGRA-D 12 HOUR の最大推奨 1 日経口投与量の約 55 倍)。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ディレグラ配合錠

用法・用量

12 歳以上の小児及び成人の場合、ALLEGRA-D 12 HOUR 徐放錠 1 錠を 1 日 2 回、空腹時に水とともに服用することが望ましい。本剤を食事とともに摂取することは避けること。腎機能が低下している患者では、1 日 1 回 1 錠から開始することが望ましい（「臨床薬理」及び「使用上の注意」の項を参照）。

本剤はそのまま飲み込むようにし、噛んだり砕いたりしてはならない。ときに、元の錠剤に類似した形の不活性成分が糞便中に排泄されることがある（「使用上の注意」、「患者への情報」の項を参照）。

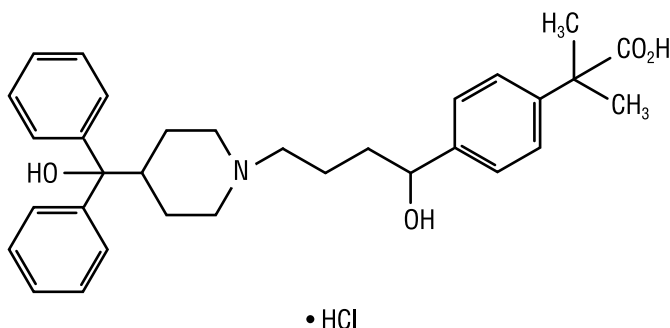
Rev. December 2009

ALLEGRA-D[®] 12 HOUR
(fexofenadine HCl 60 mg and
pseudoephedrine HCl 120 mg)
Extended-Release Tablets

DESCRIPTION

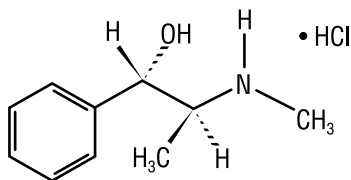
ALLEGRA-D[®] 12 HOUR (fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride) Extended-Release Tablets for oral administration contain 60 mg fexofenadine hydrochloride for immediate release and 120 mg pseudoephedrine hydrochloride for extended release. Tablets also contain as excipients: microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, croscarmellose sodium, magnesium stearate, carnauba wax, stearic acid, silicon dioxide, hypromellose and polyethylene glycol.

Fexofenadine hydrochloride, one of the active ingredients of ALLEGRA-D 12 HOUR, is a histamine H₁-receptor antagonist with the chemical name (±)-4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-butyl]-α, α-dimethyl benzeneacetic acid hydrochloride and the following chemical structure:



The molecular weight is 538.13 and the empirical formula is C₃₂H₃₉NO₄•HCl. Fexofenadine hydrochloride is a white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in methanol and ethanol, slightly soluble in chloroform and water, and insoluble in hexane. Fexofenadine hydrochloride is a racemate and exists as a zwitterion in aqueous media at physiological pH.

Pseudoephedrine hydrochloride, the other active ingredient of ALLEGRA-D 12 HOUR, is an adrenergic (vasoconstrictor) agent with the chemical name [S-(R*,R*)]-α-[1-(methylamino)ethyl]-benzenemethanol hydrochloride and the following chemical structure:



The molecular weight is 201.70. The molecular formula is $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$. Pseudoephedrine hydrochloride occurs as fine, white to off-white crystals or powder, having a faint characteristic odor. It is very soluble in water, freely soluble in alcohol, and sparingly soluble in chloroform.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Fexofenadine hydrochloride, the major active metabolite of terfenadine, is an antihistamine with selective peripheral H_1 -receptor antagonist activity. Fexofenadine hydrochloride inhibited antigen-induced bronchospasm in sensitized guinea pigs and histamine release from peritoneal mast cells in rats. In laboratory animals, no anticholinergic or α_1 -adrenergic-receptor blocking effects were observed. Moreover, no sedative or other central nervous system effects were observed. Radiolabeled tissue distribution studies in rats indicated that fexofenadine does not cross the blood-brain barrier.

Pseudoephedrine hydrochloride is an orally active sympathomimetic amine and exerts a decongestant action on the nasal mucosa. Pseudoephedrine hydrochloride is recognized as an effective agent for the relief of nasal congestion due to allergic rhinitis. Pseudoephedrine produces peripheral effects similar to those of ephedrine and central effects similar to, but less intense than, amphetamines. It has the potential for excitatory side effects. At the recommended oral dose, it has little or no pressor effect in normotensive adults.

Pharmacokinetics

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

Absorption

The pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride when administered separately have been well characterized. Fexofenadine pharmacokinetics were linear for oral doses of fexofenadine hydrochloride up to a total daily dose of 240 mg (120 mg twice daily). Peak fexofenadine plasma concentrations were similar between adolescent (12-16 years of age) and adult subjects.

The bioavailability of fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride from ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets is similar to that achieved with separate administration of the components. Coadministration of fexofenadine and pseudoephedrine does not significantly affect the bioavailability of either component.

Fexofenadine hydrochloride was rapidly absorbed following single-dose administration of the 60 mg fexofenadine hydrochloride/120 mg pseudoephedrine hydrochloride tablet with median time to mean maximum fexofenadine plasma concentration of 191 ng/mL occurring 2 hours post-dose. Pseudoephedrine hydrochloride produced a mean single-dose pseudoephedrine peak plasma concentration of 206 ng/mL which occurred 6 hours post-dose. Following multiple dosing to steady-state, a fexofenadine peak concentration of 255 ng/mL was observed 2 hours post-dose. Following multiple dosing to steady-state, a pseudoephedrine peak concentration of 411 ng/mL was observed 5 hours post-dose. The administration of ALLEGRA-D 12 HOUR with

a high fat meal decreased the bioavailability of fexofenadine by approximately 50% (AUC 42% and C_{max} 46%). Time to maximum concentration (T_{max}) was delayed by 50%. The rate or extent of pseudoephedrine absorption was not affected by food. Therefore, ALLEGRA-D 12 HOUR should be taken on an empty stomach with water (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Distribution

Fexofenadine is 60% to 70% bound to plasma proteins, primarily albumin and α_1 -acid glycoprotein. The protein binding of pseudoephedrine in humans is not known. Pseudoephedrine hydrochloride is extensively distributed into extravascular sites (apparent volume of distribution between 2.6 and 3.5 L/kg).

Metabolism

Approximately 5% of the total dose of fexofenadine hydrochloride and less than 1% of the total oral dose of pseudoephedrine hydrochloride were eliminated by hepatic metabolism.

Elimination

The mean elimination half-life of fexofenadine was 14.4 hours following administration of 60 mg fexofenadine hydrochloride, twice daily, to steady-state in healthy volunteers. Human mass balance studies documented a recovery of approximately 80% and 11% of the [¹⁴C] fexofenadine hydrochloride dose in the feces and urine, respectively. Because the absolute bioavailability of fexofenadine hydrochloride has not been established, it is unknown if the fecal component is primarily unabsorbed drug or the result of biliary excretion.

Pseudoephedrine has been shown to have a mean elimination half-life of 4-6 hours which is dependent on urine pH. The elimination half-life is decreased at urine pH lower than 6 and may be increased at urine pH higher than 8.

Special Populations

Pharmacokinetics in special populations (for renal, hepatic impairment, and age), obtained after a single dose of 80 mg fexofenadine hydrochloride, were compared to those from healthy subjects in a separate study of similar design.

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

Renally Impaired. In subjects with mild (creatinine clearance 41-80 mL/min) to severe (creatinine clearance 11-40 mL/min) renal impairment, peak plasma levels of fexofenadine were 87% and 111% greater, respectively, and mean elimination half-lives were 59% and 72% longer, respectively, than observed in healthy volunteers. Peak plasma levels in subjects on dialysis (creatinine clearance ≤ 10 mL/min) were 82% greater and half-life was 31% longer than observed in healthy volunteers.

No data are available on the pharmacokinetics of pseudoephedrine in renally-impaired subjects. However, most of the oral dose of pseudoephedrine hydrochloride (43-96%) is excreted

unchanged in the urine. A decrease in renal function is, therefore, likely to decrease the clearance of pseudoephedrine significantly, thus prolonging the half-life and resulting in accumulation.

Based on increases in bioavailability and half-life of fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride, a dose of one tablet once daily is recommended as the starting dose in patients with decreased renal function (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Hepatically Impaired. The pharmacokinetics of fexofenadine hydrochloride in subjects with hepatic disease did not differ substantially from that observed in healthy volunteers. The effect on pseudoephedrine pharmacokinetics is unknown.

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

Pharmacodynamics

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

Effects on QT_c. In dogs (30 mg/kg orally twice daily for 5 days) and rabbits (10 mg/kg intravenously over 1 hour), fexofenadine hydrochloride did not prolong QT_c at plasma concentrations that were at least 17 and 38 times, respectively, the therapeutic plasma concentrations in man (based on a 60 mg twice daily fexofenadine hydrochloride dose). No effect was observed on calcium channel current, delayed K⁺ channel current, or action potential duration in guinea pig myocytes, Na⁺ current in rat neonatal myocytes, or on the delayed rectifier K⁺ channel cloned from human heart at concentrations up to 1 x 10⁻⁵ M of fexofenadine. This concentration was at least 21 times the therapeutic plasma concentration in man (based on a 60 mg twice daily fexofenadine hydrochloride dose).

No statistically significant increase in mean QT_c interval compared to placebo was observed in 714 subjects with seasonal allergic rhinitis given fexofenadine hydrochloride capsules in doses of 60 mg to 240 mg twice daily for 2 weeks or in 40 healthy volunteers given fexofenadine hydrochloride as an oral solution at doses up to 400 mg twice daily for 6 days.

A 1-year study designed to evaluate safety and tolerability of 240 mg of fexofenadine hydrochloride (n=240) compared to placebo (n=237) in healthy volunteers, did not reveal a statistically significant increase in the mean QT_c interval for the fexofenadine hydrochloride treated group when evaluated pretreatment and after 1, 2, 3, 6, 9, and 12 months of treatment.

Administration of the 60 mg fexofenadine hydrochloride/120 mg pseudoephedrine hydrochloride combination tablet for approximately 2 weeks to 213 subjects with seasonal allergic rhinitis demonstrated no statistically significant increase in the mean QT_c interval compared to fexofenadine hydrochloride administered alone (60 mg twice daily, n=215), or compared to pseudoephedrine hydrochloride (120 mg twice daily, n=215) administered alone.

Clinical Studies

In a 2-week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled trial in subjects 12-65 years of age with seasonal allergic rhinitis due to ragweed allergy (n=651), the 60 mg fexofenadine hydrochloride/120 mg pseudoephedrine hydrochloride combination tablet administered twice daily significantly reduced the intensity of sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/throat, itchy/watery/red eyes, and nasal congestion.

In three, 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in subjects 12-68 years of age with seasonal allergic rhinitis (n=1634), fexofenadine hydrochloride 60 mg twice daily significantly reduced total symptom scores (the sum of the individual scores for sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/throat, itchy/watery/red eyes) compared to placebo. Statistically significant reductions in symptom scores were observed following the first 60 mg dose, with the effect maintained throughout the 12-hour interval. In general, there was no additional reduction in total symptom scores with higher doses of fexofenadine hydrochloride up to 240 mg twice daily. Although the number of subjects in some of the subgroups was small, there were no significant differences in the effect of fexofenadine hydrochloride across subgroups of subjects defined by gender, age, and race. Onset of action for reduction in total symptom scores, excluding nasal congestion, was observed at 60 minutes compared to placebo following a single 60 mg fexofenadine hydrochloride dose administered to subjects with seasonal allergic rhinitis who were exposed to ragweed pollen in an environmental exposure unit.

INDICATIONS AND USAGE

ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets are indicated for the relief of symptoms associated with seasonal allergic rhinitis in adults and children 12 years of age and older. Symptoms treated effectively include sneezing, rhinorrhea, itchy nose/palate/ and/or throat, itchy/watery/red eyes, and nasal congestion.

ALLEGRA-D 12 HOUR should be administered when both the antihistaminic properties of fexofenadine hydrochloride and the nasal decongestant properties of pseudoephedrine hydrochloride are desired (see CLINICAL PHARMACOLOGY).

CONTRAINDICATIONS

ALLEGRA-D 12 HOUR is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any of its ingredients.

Due to its pseudoephedrine component, ALLEGRA-D 12 HOUR is contraindicated in patients with narrow-angle glaucoma or urinary retention, and in patients receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitor therapy or within fourteen (14) days of stopping such treatment (see Drug Interactions section). It is also contraindicated in patients with severe hypertension, or severe coronary artery disease, and in those who have shown idiosyncrasy to its components, to adrenergic agents, or to other drugs of similar chemical structures. Manifestations of patient idiosyncrasy to adrenergic agents include: insomnia, dizziness, weakness, tremor, or arrhythmias.

WARNINGS

Sympathomimetic amines should be used with caution in patients with hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease, increased intraocular pressure, hyperthyroidism, renal impairment, or prostatic hypertrophy (see CONTRAINDICATIONS). Sympathomimetic amines may produce central nervous system stimulation with convulsions or cardiovascular collapse with accompanying hypotension.

PRECAUTIONS

General

Patients with decreased renal function should be given a lower initial dose (one tablet per day) because they have reduced elimination of fexofenadine and pseudoephedrine (see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Information for Patients

Patients taking ALLEGRA-D 12 HOUR tablets should receive the following information: ALLEGRA-D 12 HOUR tablets are prescribed for the relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis. Patients should be instructed to take ALLEGRA-D 12 HOUR tablets only as prescribed. **Do not exceed the recommended dose.** If nervousness, dizziness, or sleeplessness occur, discontinue use and consult the doctor. Patients should also be advised against the concurrent use of ALLEGRA-D 12 HOUR tablets with over-the-counter antihistamines and decongestants.

The product should not be used by patients who are hypersensitive to it or to any of its ingredients. Due to its pseudoephedrine component, this product should not be used by patients with narrow-angle glaucoma, urinary retention, or by patients receiving a monoamine oxidase (MAO) inhibitor or within 14 days of stopping use of MAO inhibitor. It also should not be used by patients with severe hypertension or severe coronary artery disease.

Patients should be told that this product should be used in pregnancy or lactation only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant. Patients should be advised to take the tablet on an empty stomach with water. Patients should be directed to swallow the tablet whole. Patients should be cautioned not to break or chew the tablet. Patients should also be instructed to store the medication in a tightly closed container in a cool, dry place, away from children.

Patients should be told that the inactive ingredients may occasionally be eliminated in the feces in a form that may resemble the original tablet (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Drug Interactions

Fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride do not influence the pharmacokinetics of each other when administered concomitantly.

Fexofenadine has been shown to exhibit minimal (ca. 5%) metabolism. However, co-administration of fexofenadine hydrochloride with either ketoconazole or erythromycin led to increased plasma concentrations of fexofenadine. Fexofenadine had no effect on the

pharmacokinetics of either erythromycin or ketoconazole. In 2 separate studies, fexofenadine hydrochloride 120 mg twice daily (twice the recommended dose) was co-administered with erythromycin 500 mg every 8 hours or ketoconazole 400 mg once daily under steady-state conditions to healthy volunteers (n=24, each study). No differences in adverse events or QT_c interval were observed when subjects were administered fexofenadine hydrochloride alone or in combination with either erythromycin or ketoconazole. The findings of these studies are summarized in the following table.

Effects on Steady-State Fexofenadine Pharmacokinetics After 7 Days of Co-Administration with Fexofenadine Hydrochloride 120 mg Every 12 Hours (two times the recommended twice daily dose) in Healthy Volunteers (n=24)		
<i>Concomitant Drug</i>	<i>C_{max SS} (Peak plasma concentration)</i>	<i>AUC_{SS(0-12h)} (Extent of systemic exposure)</i>
Erythromycin (500 mg every 8 hrs)	+82%	+109%
Ketoconazole (400 mg once daily)	+135%	+164%

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

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

Due to the pseudoephedrine component, ALLEGRA-D 12 HOUR is contraindicated in patients taking monoamine oxidase inhibitors and for 14 days after stopping use of an MAO inhibitor. Concomitant use with antihypertensive drugs which interfere with sympathetic activity (e.g., methyldopa, mecamlamine, and reserpine) may reduce their antihypertensive effects. Increased ectopic pacemaker activity can occur when pseudoephedrine is used concomitantly with digitalis. Care should be taken in the administration of ALLEGRA-D 12 HOUR concomitantly with other sympathomimetic amines because combined effects on the cardiovascular system may be harmful to the patient (see WARNINGS).

Drug Interactions with Antacids

Administration of 120 mg of fexofenadine hydrochloride (2 x 60 mg capsule) within 15 minutes of an aluminum and magnesium containing antacid (Maalox®) decreased fexofenadine AUC by 41% and C_{max} by 43%. ALLEGRA-D 12 HOUR should not be taken closely in time with aluminum and magnesium containing antacids.

Interactions with Fruit Juices

Fruit juices such as grapefruit, orange and apple may reduce the bioavailability and exposure of fexofenadine. This is based on the results from 3 clinical studies using histamine induced skin

wheals and flares coupled with population pharmacokinetic analysis. The size of wheal and flare were significantly larger when fexofenadine hydrochloride was administered with either grapefruit or orange juices compared to water. Based on the literature reports, the same effects may be extrapolated to other fruit juices such as apple juice. The clinical significance of these observations is unknown. In addition, based on the population pharmacokinetics analysis of the combined data from grapefruit and orange juices studies with the data from a bioequivalence study, the bioavailability of fexofenadine was reduced by 36%. Therefore, to maximize the effects of fexofenadine, it is recommended that ALLEGRA-D 12 HOUR should be taken with water (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There are no animal or *in vitro* studies on the combination product fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride to evaluate carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

The carcinogenic potential and reproductive toxicity of fexofenadine hydrochloride were assessed using terfenadine studies with adequate fexofenadine exposure (area-under-the plasma concentration versus time curve [AUC]). No evidence of carcinogenicity was observed when mice and rats were given daily oral doses up to 150 mg/kg of terfenadine for 18 and 24 months, respectively. In both species, 150 mg/kg of terfenadine produced AUC values of fexofenadine that were approximately 3 times the human AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR.

Two-year feeding studies in rats and mice conducted under the auspices of the National Toxicology Program (NTP) demonstrated no evidence of carcinogenic potential with ephedrine sulfate, a structurally related drug with pharmacological properties similar to pseudoephedrine, at doses up to 10 and 27 mg/kg, respectively (less than the maximum recommended human daily oral dose of pseudoephedrine hydrochloride on a mg/m² basis).

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

Reproduction and fertility studies with terfenadine in rats produced no effect on male or female fertility at oral doses up to 300 mg/kg/day. However, reduced implants and post implantation losses were reported at 300 mg/kg. A reduction in implants was also observed at an oral dose of 150 mg/kg/day. Oral doses of 150 and 300 mg/kg of terfenadine produced AUC values of fexofenadine that were approximately 4 times the AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR. In mice, fexofenadine produced no effect on male or female fertility at average dietary doses up to 4438 mg/kg (approximately 15 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR based on comparison of the AUCs).

Pregnancy

Teratogenic Effects: Category C. Terfenadine alone was not teratogenic in rats and rabbits at oral doses up to 300 mg/kg; 300 mg/kg of terfenadine produced fexofenadine AUC values that were approximately 4 and 30 times, respectively, the AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR.

In mice, no adverse effects and no teratogenic effects during gestation were observed with fexofenadine at dietary doses up to 3730 mg/kg (approximately 15 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR based on comparison of the AUCs).

The combination of terfenadine and pseudoephedrine hydrochloride in a ratio of 1:2 by weight was studied in rats and rabbits. In rats, an oral combination dose of 150/300 mg/kg produced reduced fetal weight and delayed ossification with a finding of wavy ribs. The dose of 150 mg/kg of terfenadine in rats produced an AUC value of fexofenadine that was approximately 4 times the AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR. The dose of 300 mg/kg of pseudoephedrine hydrochloride in rats was approximately 10 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR on a mg/m² basis. In rabbits, an oral combination dose of 100/200 mg/kg produced decreased fetal weight. By extrapolation, the AUC of fexofenadine for 100 mg/kg orally of terfenadine was approximately 10 times the AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR. The dose of 200 mg/kg of pseudoephedrine hydrochloride was approximately 15 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR on a mg/m² basis.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ALLEGRA-D 12 HOUR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nonteratogenic Effects. Dose-related decreases in pup weight gain and survival were observed in rats exposed to an oral dose of 150 mg/kg of terfenadine; this dose produced an AUC of fexofenadine that was approximately 4 times the AUC at the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR.

Nursing Mothers

It is not known if fexofenadine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be used when fexofenadine hydrochloride is administered to a nursing woman. Pseudoephedrine hydrochloride administered alone distributes into breast milk of lactating human females. Pseudoephedrine concentrations in milk are consistently higher than those in plasma. The total amount of drug in milk as judged by AUC is 2 to 3 times greater than the plasma AUC. The fraction of a pseudoephedrine dose excreted in milk is estimated to be 0.4% to 0.7%. A decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Caution should be exercised when ALLEGRA-D 12 HOUR is administered to nursing women.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of ALLEGRA-D 12 HOUR in children below the age of 12 years have not been established. In addition, the doses of the individual components in ALLEGRA-D 12 HOUR exceed the recommended individual doses for pediatric patients under 12 years of age. ALLEGRA-D 12 HOUR is not recommended for pediatric patients under 12 years of age.

Geriatric Use

Clinical studies of ALLEGRA-D 12 HOUR did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects, although the elderly are more likely to have adverse reactions to sympathomimetic amines.

The pseudoephedrine component of ALLEGRA-D 12 HOUR is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

ADVERSE REACTIONS

ALLEGRA-D 12 HOUR

In one clinical trial (n=651) in which 215 subjects with seasonal allergic rhinitis received the 60 mg fexofenadine hydrochloride/120 mg pseudoephedrine hydrochloride combination tablet twice daily for up to 2 weeks, adverse events were similar to those reported either in subjects receiving fexofenadine hydrochloride 60 mg alone (n=218 subjects) or in subjects receiving pseudoephedrine hydrochloride 120 mg alone (n=218). A placebo group was not included in this study.

The percent of subjects who withdrew prematurely because of adverse events was 3.7% for the fexofenadine hydrochloride/pseudoephedrine hydrochloride combination group, 0.5% for the fexofenadine hydrochloride group, and 4.1% for the pseudoephedrine hydrochloride group. All adverse events that were reported by greater than 1% of subjects who received the recommended daily dose of the fexofenadine hydrochloride/pseudoephedrine hydrochloride combination are listed in the following table.

Adverse Experiences Reported in One Active-Controlled Seasonal Allergic Rhinitis Clinical Trial at Rates of Greater than 1%			
Adverse Experience	60 mg Fexofenadine Hydrochloride/120 mg Pseudoephedrine Hydrochloride Combination Tablet Twice Daily (n=215)	Fexofenadine Hydrochloride 60 mg Twice Daily (n=218)	Pseudoephedrine Hydrochloride 120 mg Twice Daily (n=218)
Headache	13.0%	11.5%	17.4%
Insomnia	12.6%	3.2%	13.3%
Nausea	7.4%	0.5%	5.0%
Dry Mouth	2.8%	0.5%	5.5%
Dyspepsia	2.8%	0.5%	0.9%
Throat Irritation	2.3%	1.8%	0.5%
Dizziness	1.9%	0.0%	3.2%
Agitation	1.9%	0.0%	1.4%
Back Pain	1.9%	0.5%	0.5%
Palpitation	1.9%	0.0%	0.9%
Nervousness	1.4%	0.5%	1.8%
Anxiety	1.4%	0.0%	1.4%
Upper Respiratory Infection	1.4%	0.9%	0.9%
Abdominal Pain	1.4%	0.5%	0.5%

Many of the adverse events occurring in the fexofenadine hydrochloride/pseudoephedrine hydrochloride combination group were adverse events also reported predominately in the pseudoephedrine hydrochloride group, such as insomnia, headache, nausea, dry mouth, dizziness, agitation, nervousness, anxiety, and palpitation.

Fexofenadine Hydrochloride

In placebo-controlled clinical trials, which included 2461 subjects receiving fexofenadine hydrochloride at doses of 20 mg to 240 mg twice daily, adverse events were similar in fexofenadine hydrochloride and placebo-treated subjects. The incidence of adverse events, including drowsiness, was not dose related and was similar across subgroups defined by age, gender, and race. The percent of subjects who withdrew prematurely because of adverse events was 2.2% with fexofenadine hydrochloride vs 3.3% with placebo.

Events that have been reported during controlled clinical trials involving subjects with seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria at incidences less than 1% and similar to placebo and have been rarely reported during postmarketing surveillance include: insomnia, nervousness, and sleep disorders or paroniria. In rare cases, rash, urticaria, pruritus and hypersensitivity reactions with manifestations such as angioedema, chest tightness, dyspnea, flushing and systemic anaphylaxis have been reported.

Pseudoephedrine Hydrochloride

Pseudoephedrine hydrochloride may cause mild CNS stimulation in hypersensitive patients. Nervousness, excitability, restlessness, dizziness, weakness, or insomnia may occur. Headache,

drowsiness, tachycardia, palpitation, pressor activity, cardiac arrhythmias and ischemic colitis have been reported. Sympathomimetic drugs have also been associated with other untoward effects such as fear, anxiety, tenseness, tremor, hallucinations, seizures, pallor, respiratory difficulty, dysuria, and cardiovascular collapse.

OVERDOSAGE

Most reports of fexofenadine hydrochloride overdose contain limited information. However, dizziness, drowsiness, and dry mouth have been reported. For the pseudoephedrine hydrochloride component of ALLEGRA-D 12 HOUR, information on acute overdose is limited to the marketing history of pseudoephedrine hydrochloride. Single doses of fexofenadine hydrochloride up to 800 mg (6 healthy volunteers at this dose level), and doses up to 690 mg twice daily for one month (3 healthy volunteers at this dose level), were administered without the development of clinically significant adverse events.

In large doses, sympathomimetics may give rise to giddiness, headache, nausea, vomiting, sweating, thirst, tachycardia, precordial pain, palpitations, difficulty in micturition, muscular weakness and tenseness, anxiety, restlessness, and insomnia. Many patients can present a toxic psychosis with delusions and hallucinations. Some may develop cardiac arrhythmias, circulatory collapse, convulsions, coma, and respiratory failure.

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

No deaths occurred in mature mice and rats at oral doses of fexofenadine hydrochloride up to 5000 mg/kg (approximately 170 and 340 times, respectively, the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR on a mg/m^2 basis.) The median oral lethal dose in newborn rats was 438 mg/kg (approximately 30 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR on a mg/m^2 basis). In dogs, no evidence of toxicity was observed at oral doses up to 2000 mg/kg (approximately 450 times the maximum recommended human daily oral dose on a mg/m^2 basis). The oral median lethal dose of pseudoephedrine hydrochloride in rats was 1674 mg/kg (approximately 55 times the maximum recommended human daily oral dose of ALLEGRA-D 12 HOUR on a mg/m^2 basis).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets is one tablet twice daily administered on an empty stomach with water for adults and children 12 years of age and older. It is recommended that the administration of ALLEGRA-D 12 HOUR with food should be avoided. A dose of one tablet once daily is recommended as the starting dose in patients with decreased renal function. (See CLINICAL PHARMACOLOGY and PRECAUTIONS.)

ALLEGRA-D 12 HOUR must be swallowed whole and never crushed or chewed. Occasionally, the inactive ingredients of ALLEGRA-D 12 HOUR may be eliminated in the feces in a form that may resemble the original tablet. (See PRECAUTIONS, Information for Patients.)

HOW SUPPLIED

ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets contain 60 mg fexofenadine hydrochloride for immediate release and 120 mg pseudoephedrine hydrochloride for extended release. ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets are available in high-density polyethylene (HDPE) bottles of 100 (NDC 0088-1090-47) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal; HDPE bottles of 500 (NDC 0088-1090-55) with a polypropylene screw cap containing a pulp/wax liner with heat-sealed foil inner seal; and aluminum foil-backed clear blister packs of 100 (NDC 0088-1090-49).

ALLEGRA-D 12 HOUR is a two-layer tablet, one white layer and one tan layer with a clear film coating on the tablet. The tablets are engraved with "06/012D" on the white layer.

Store ALLEGRA-D 12 HOUR Extended-Release Tablets at 20-25°C (68-77°F). (See USP Controlled Room Temperature.)

Rx only

Rev. December 2009

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

©2009 sanofi-aventis U.S. LLC

www.allegra.com

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.7 同種同効品一覧

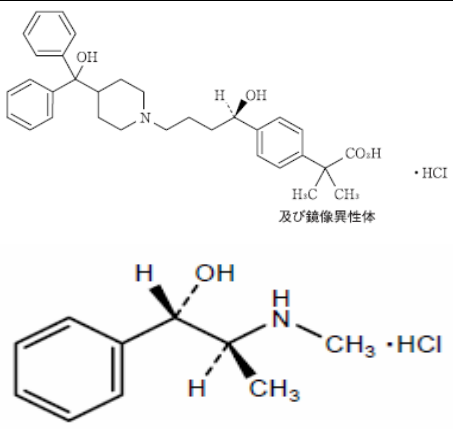
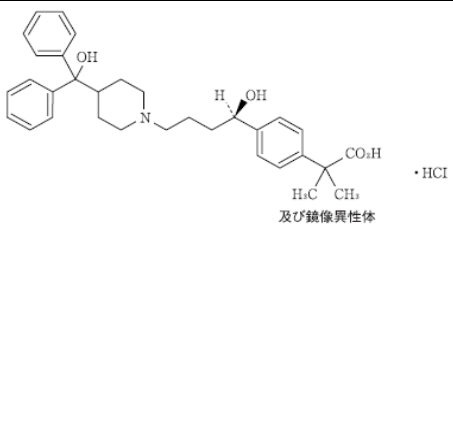
※各製品の最新の添付文書を参照すること。

Date:

Total number of pages: 12

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
販売名	ディレグラ配合錠	アレグラ錠 30mg アレグラ錠 60mg アレグラ OD 錠 60mg
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	—	2006 年 10 月（アレグラ錠 30mg） 2000 年 9 月（アレグラ錠 60mg） 2010 年 12 月（アレグラ OD 錠 60mg）
再評価年月 再審査年月	— —	— 2011 年 9 月（アレグラ錠 30mg 及びアレグラ錠 60mg）
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	—
構造式		
剤形・含量	1 錠中日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60mg 含有	1 錠中日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg あるいは 60mg 含有
効能又は効果	アレルギー性鼻炎	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

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
効能又は効果に関連する使用上の注意	鼻閉症状が中等症以上の場合に本剤の使用を検討すること。〔【臨床成績】の項参照〕	—
用法及び用量	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60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。	通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。 通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mgを1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	塩酸プソイドエフェドリンは主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者では適宜減量すること。 〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕「1. 慎重投与」及び【薬物動態】の項参照〕	OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。 〔「9. 適用上の注意」の項参照〕
禁 忌	1. 本剤の成分及び塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者 2. モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者〔併用により、急激に血圧が上昇するおそれがある。〕「3. 相互作用」の項参照〕 3. 重症の高血圧の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 4. 重症の冠動脈疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 5. 狭隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 6. 尿閉のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
	7. 交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴のある患者〔塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用が強くあらわれるおそれがある。〕	
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 糖尿病の患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕 (2) 高血圧の患者〔血圧が上昇するおそれがある。〕 (3) 虚血性心疾患の患者〔虚血性心疾患が悪化するおそれがある。〕 (4) 眼圧上昇のある患者〔眼圧が上昇するおそれがある。〕 (5) 甲状腺機能亢進症の患者〔交感神経刺激作用が増強するおそれがある。〕 (6) 前立腺肥大のある患者〔排尿困難が悪化するおそれがある。〕 (7) 腎機能障害のある患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕	—
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1) 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とどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン剤単独療法等への切り替えを考慮すること。〔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。【臨床成績】の項参照〕 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩						
使用上の注意	3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>MAO阻害剤 セレギリン (エフピー)</td><td>急激な血圧上昇が起こるおそれがある。</td><td>MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO阻害剤 セレギリン (エフピー)	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	—
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
MAO阻害剤 セレギリン (エフピー)	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。						

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩																								
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr> <tr> <td>エリスロマイシン</td><td>フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕</td><td>P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr> <tr> <td>交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン</td><td>降圧作用が減弱することがある。</td><td>塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。</td></tr> <tr> <td>交感神経刺激薬</td><td>塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。</td><td>共に交感神経刺激作用を有するため。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕	P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。	交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。	交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。	2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr> <tr> <td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕</td><td>P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。																								
エリスロマイシン	フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕	P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。																								
交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。																								
交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。																								
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。																								

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
使用上の注意	4. 副作用 (1) 副作用発生状況の概要 国内で実施された臨床試験において、フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは347例中5例（1.4%）であり、頭痛2例（0.6%）、発疹2例（0.6%）、疲労1例（0.3%）、口渇1例（0.3%）であった。（承認時）	3. 副作用 <成人> 国内・外の臨床試験において、総症例6,809例（国内1,060例、海外5,749例）中、1,093例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛310例（4.6%）、眠気158例（2.3%）、嘔気83例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時） 使用成績調査及び特別調査において、総症例3,876例中、61例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気19例（0.5%）、腹痛8例（0.2%）、めまい、倦怠感各5例（各0.1%）等であった。（再審査終了時） <小児> 国内臨床試験において、総症例158例中、13例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気5例（3.2%）、ALT（GPT）上昇3例（1.9%）、γ-GTP上昇2例（1.3%）、喘息増悪2例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時） なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験並びに使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
使用上の注意	(2) 重大な副作用（いずれも頻度不明^{注1)}） 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣…痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}）…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注)}）…AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 無顆粒球症（頻度不明^{注)}）、白血球減少（0.2%）、好中球減少（0.1%未満）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩																																																								
使用上の注意	(3) その他の副作用<table><tr><td></td><td>頻度不明^{注1)}</td><td>0.1～5%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚</td><td>頭痛、疲労</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎</td><td>口渇</td></tr><tr><td>過敏症^{注2)}</td><td>血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅</td><td>発疹</td></tr><tr><td>肝臓^{注3)}</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>頻尿、排尿困難</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白</td><td></td></tr></table> 注1) 海外で認められている本剤の副作用又はフェキソフェナジン塩酸塩もしくは塩酸プソイドエフェドリンで認められている副作用のため頻度不明。 注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注3) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。		頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚	頭痛、疲労	消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎	口渇	過敏症 ^{注2)}	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅	発疹	肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難		循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱		その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白		(2) その他の副作用<table><tr><td></td><td>頻度不明^{注3)}</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏</td><td>悪夢、睡眠障害、しびれ感</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>血管浮腫</td><td>発疹、そう痒</td><td>蕁麻疹、潮紅</td></tr><tr><td>肝臓^{注2)}</td><td></td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>排尿困難</td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>胸痛</td><td>呼吸困難、味覚異常、浮腫</td></tr></table> 注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。		頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感	消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘	過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅	肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿	循環器		動悸		その他		胸痛	呼吸困難、味覚異常、浮腫
	頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満																																																								
精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚	頭痛、疲労																																																								
消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎	口渇																																																								
過敏症 ^{注2)}	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅	発疹																																																								
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇																																																									
腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難																																																									
循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱																																																									
その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白																																																									
	頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満																																																							
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感																																																							
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘																																																							
過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅																																																							
肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇																																																								
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿																																																							
循環器		動悸																																																								
その他		胸痛	呼吸困難、味覚異常、浮腫																																																							

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「【薬物動態】4. 高齢者での体内動態、5. 腎機能障害患者における体内動態」の項参照〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 8. 臨床検査結果に及ぼす影響 フェキソフェナジン塩酸塩は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。	4. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。

同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
	9. 過量投与 (1) フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。フェキソフェナジン塩酸塩の最大耐用量は確立していない。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、フェキソフェナジン塩酸塩は血液透析によって除去できない。 (2) 塩酸プソイドエフェドリンの急性過量投与に関する報告は市販後の情報に限られているが、交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渇、頻脈、前胸部痛、動悸、高血圧、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠症などがみられることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病がみられる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿 pH が低下すると増加する。なお、塩酸プソイドエフェドリンが血液透析によって除去できるかどうかは不明である。	8. 過量投与 過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

1.7 同種同効品一覧
ディレグラ配合錠

同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸ブ ソイドエフェドリン配合錠	フェキソフェナジン塩酸塩
使用上の注意	10. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 服用時 (1) 本剤は徐放層を含む錠剤であるため、嚙んだり、砕いたりせず、水と一緒にそのまま服用すること。 (2) 糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。	9. 適用上の注意 (1) アレグラ錠 30mg、錠 60mg 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) アレグラ OD 錠 60mg 1) 薬剤交付時： 以下の点について、指導すること。 a. ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 b. ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。 c. 欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。 d. 吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すこと。 2) 服用時： a. 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 b. 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
添付文書の作成年月	—	2012 年 10 月改訂（第 14 版）
備 考		対照薬

※各製品の最新の添付文書を参照すること。

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.8 添付文書案

※最新の添付文書を参照すること。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

アレルギー性疾患治療剤

ディレグラ® 配合錠
dellegra

フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠

SANOFI 

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年 9 月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分及び塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者〔併用により、急激に血圧が上昇するおそれがある。〔3. 相互作用〕の項参照〕
3. 重症の高血圧の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
4. 重症の冠動脈疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
5. 狭隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
6. 尿閉のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. 交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴のある患者〔塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用が強くあらわれるおそれがある。〕

【用法及び用量】

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60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

塩酸プソイドエフェドリンは主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者では適宜減量すること。〔排泄が遅延し、作用が強くなるおそれがある。〕〔1. 慎重投与〕及び【薬物動態】の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 糖尿病の患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕
 - (2) 高血圧の患者〔血圧が上昇するおそれがある。〕
 - (3) 虚血性心疾患の患者〔虚血性心疾患が悪化するおそれがある。〕
 - (4) 眼圧上昇のある患者〔眼圧が上昇するおそれがある。〕
 - (5) 甲状腺機能亢進症の患者〔交感神経刺激作用が増強するおそれがある。〕
 - (6) 前立腺肥大のある患者〔排尿困難が悪化するおそれがある。〕
 - (7) 腎機能障害のある患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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とどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン剤単独療法等への切り替えを考慮すること。〔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。【臨床成績】の項参照〕
- (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

【組成・性状】

販売名	ディレグラ配合錠
有効成分（1錠中）	日局フェキソフェナジン塩酸塩30mg及び塩酸プソイドエフェドリン60mg
添加物	カルナウバロウ、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠
外形	
大きさ(mm)	長径17.5、短径7.8
厚さ(mm)	6
重量(mg)	588
識別コード	 H

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

鼻閉症状が中等症以上の場合に本剤の使用を検討すること。〔【臨床成績】の項参照〕

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【【薬物動態】の項参照】	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【【薬物動態】の項参照】	P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。
交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは347例中5例（1.4%）であり、頭痛2例（0.6%）、発疹2例（0.6%）、疲労1例（0.3%）、口渇1例（0.3%）であった。（承認時）

(i)重大な副作用（いずれも頻度不明^(注1)）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣…痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認

められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明 ^(注1)	0.1～5%未満
精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚	頭痛、疲労
消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎	口渇
過敏症 ^(注2)	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅	発疹
肝臓 ^(注3)	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難	
循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱	
その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白	

注1) 海外で認められている本剤の副作用又はフェキソフェナジン塩酸塩もしくは塩酸プソイドエフェドリンで認められている副作用のため頻度不明。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注3) このような異常があらわれた場合には、減量、休業等の適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。【【薬物動態】4. 高齢者での体内動態、5. 腎機能障害患者における体内動態】の項参照】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

フェキソフェナジン塩酸塩は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。

9. 過量投与

(1)フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。フェキソフェナジン塩酸塩の最大耐用量は確立していない。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対

症的、補助的療法を検討すること。なお、フェキソフェナジン塩酸塩は血液透析によって除去できない。

(2)塩酸ブソイドエフェドリンの急性過量投与に関する報告は市販後の情報に限られているが、交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渴、頻脈、前胸部痛、動悸、高血圧、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠症などがみられることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病がみられる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸ブソイドエフェドリンの排泄は、尿pHが低下すると増加する。なお、塩酸ブソイドエフェドリンが血液透析によって除去できるかどうかは不明である。

10. 適用上の注意

(1)薬剤交付時

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

(2)服用時

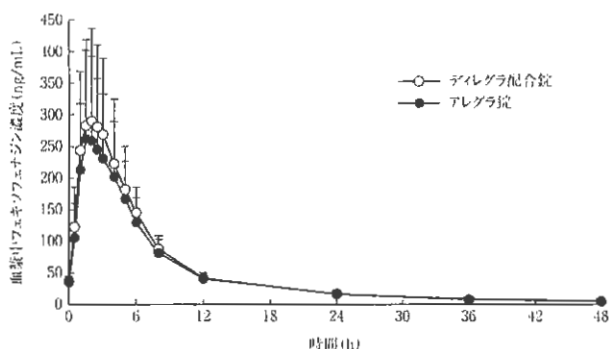
- 1)本剤は徐放層を含む錠剤であるため、噛んだり、砕いたりせず、水と一緒にそのまま服用すること。
- 2)糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

日本人健康成人男子28例にディレグラ配合錠2錠を反復経口投与したとき、初回投与後の血漿中フェキソフェナジン及び血漿中ブソイドエフェドリンの最高血漿中濃度到達時間(中央値)はそれぞれ1.75時間及び5時間、最高血漿中濃度(平均)はそれぞれ315ng/mL及び251ng/mLであった。また、定常状態における血漿中フェキソフェナジン及び血漿中ブソイドエフェドリンの最高血漿中濃度到達時間(中央値)はそれぞれ1.75時間及び5時間、最高血漿中濃度(平均)はそれぞれ328ng/mL及び371ng/mL、血漿中濃度半減期はそれぞれ18.4時間及び6.39時間であった。

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子28例にディレグラ配合錠2錠又はアレグラ錠60mg1錠を1日2回5日間反復投与したときのフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは同様であった。

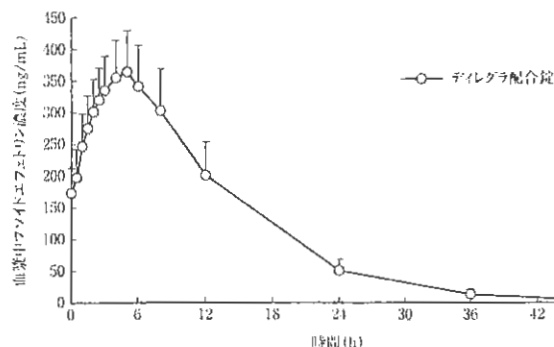


ディレグラ配合錠2錠又はアレグラ錠60mg1錠を1日2回5日間反復投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度推移

血漿中フェキソフェナジン濃度パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
アレグラ錠60mg1錠	207 ± 92.5	1120 ± 345	200(100~600)	—	—
ディレグラ配合錠2錠	315 ± 126	1690 ± 580	1.75(1.00~5.00)	—	—
1日2回5日間反復投与後					
アレグラ錠60mg1錠	286 ± 133	1610 ± 589	1.50(1.00~100)	15.3 ± 10.7	41.7 ± 13.7
ディレグラ配合錠2錠	328 ± 148	1790 ± 613	1.75(1.00~100)	18.4 ± 8.58	37.6 ± 12.9

平均値 ± 標準偏差、 $t_{1/2}$ は中央値(最小値-最大値)



ディレグラ配合錠2錠を1日2回5日間反復投与したときのブソイドエフェドリンの血漿中濃度推移

血漿中ブソイドエフェドリン濃度パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
ディレグラ配合錠2錠	251 ± 31.7	2240 ± 339	500(300~600)	—	—
1日2回5日間反復投与後					
ディレグラ配合錠2錠	371 ± 64.0	3500 ± 655	5.00(2.50~602)	6.39 ± 1.40	35.4 ± 6.3

平均値 ± 標準偏差、 $t_{1/2}$ は中央値(最小値-最大値)

2. 吸収・代謝・排泄

日本人健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は11.1%であった²⁾。外国人健康成人男子に¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mgを単回経口投与したとき、投与後11日までの尿及び糞中の回収率は91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約80%、尿中に約11.5%排泄された³⁾。

ブソイドエフェドリンは、1%以下が肝臓でN-脱メチル化され、活性代謝物のノルブソイドエフェドリンへと代謝されることが報告されている⁴⁾。

ブソイドエフェドリンは、投与後24時間以内に、投与量の43~96%が未変化体として尿中に排泄される⁴⁾。消失半減期は、尿中pHが6未満で短縮し、8を超えると延長する可能性があることが報告されている⁵⁾。

3. 蛋白結合率

フェキソフェナジンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、13~7359ng/mLの濃度範囲で60~82%(69.4 ± 5.9%)であった⁶⁾。

ブソイドエフェドリンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、0.2~1.8μg/mLの濃度範囲で79.4 ± 7.3%であった⁷⁾。

4. 高齢者での体内動態(外国人データ)⁸⁾

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したときのフェキソフェナジンの AUC_{0-12} は2906ng·hr/mL、 C_{max} は418ng/mL、 $t_{1/2}$ は15.2hrであった。これらの値は健康若年者におけ

る値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良好であった。

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

5. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)

成人の腎機能障害患者29例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、クレアチニンクリアランス41~80mL/min及び11~40mL/minの患者におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、それぞれ1.5倍及び1.7倍高く、平均消失半減期はそれぞれ1.6倍及び1.8倍長かった。また、透析患者(クレアチニンクリアランス:10mL/min以下)におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、1.5倍高く、平均消失半減期は1.4倍長かった。なお、忍容性は良好であった⁹⁾。

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

6. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)⁽¹⁾

成人の肝機能障害患者17例(アルコール性肝硬変10例、ウイルス肝炎5例、その他2例)にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh分類でB又はC1であった患者のフェキソフェナジンの AUC_{0-12} は2176ng・hr/mL、 C_{max} は281ng/mL、 $t_{1/2}$ は16.0hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.2、1.1、1.2倍であった。なお、忍容性は良好であった。

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

7. 食事の影響⁽¹⁾

日本人健康成人男子にディレグラ配合錠2錠を単回経口投与したとき、絶食時に対する食後投与時の血漿中プソイドエフェドリンの C_{max} 及び AUC_{0-72} の幾何平均比の90%両側信頼区間はそれぞれ0.96~1.10及び0.90~1.00であったのに対し、血漿中フェキソフェナジンではそれぞれ0.29~0.43及び0.33~0.43であった。

8. 薬物相互作用

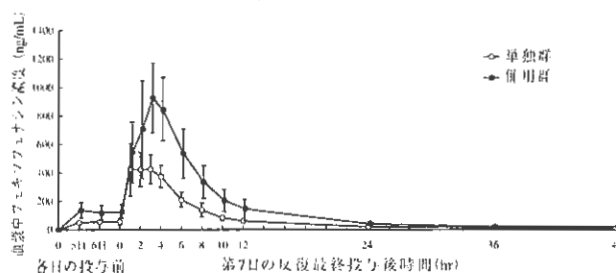
外国人健康成人男子22例に、クロスオーバー法でフェキソフェナジン塩酸塩60mg錠、塩酸プソイドエフェドリン120mg錠(徐放剤)及び両剤を併用して反復経口投与したとき、定常状態下における、単独投与時に対する併用投与時のフェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-12} はほぼ同様であった(外国人データ)⁽²⁾。

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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

(1) エリスロマイシン^(4,15)

健康成人男子18例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠1回120mg1日2回とエリスロマイシン1回300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンの C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約2倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった。海外における同様の試験(n=19)でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジンのクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定された。



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠120mg1日2回とエリスロマイシン300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度

(2) ケトコナゾール⁽¹⁶⁾

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

(3) オメプラゾール⁽¹⁷⁾

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

(4) 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤⁽¹⁷⁾

健康成人男子22例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与15分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンの AUC_{0-30} 及び C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約40%減少した(外国人データ)。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

(注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用量は1回60mg、1日2回である。なお、【薬物動態】の項に示したフェキソフェナジン塩酸塩カプセル又は円形錠とフェキソフェナジン塩酸塩錠60mgは生物学的に同等であった。

【臨床成績】

季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩60mg/塩酸プソイドエフェドリン60mg（FEX60/PSE60群）、フェキソフェナジン塩酸塩60mg/塩酸プソイドエフェドリン120mg（FEX60/PSE120群）又はフェキソフェナジン塩酸塩60mg（FEX60群）を1日2回2週間投与した国内二重盲検比較試験の結果、投与前からの鼻閉スコアの変化量について、FEX60/PSE120群のFEX60群に対する優越性が検証された¹⁸⁾。

鼻閉スコア

投与群	症例数	投与前	期間平均スコア	鼻閉スコア変化量	FEX60群との対比較
FEX60	173	2.40±0.42	2.26±0.55	-0.14±0.55	-
FEX60・PSE60	173	2.43±0.42	2.20±0.57	-0.23±0.59	p=0.2993
FEX60・PSE120	174	2.46±0.45	2.15±0.57	-0.31±0.59	p=0.0201

平均値±標準偏差

鼻汁スコア、くしゃみスコア、眼症状スコア

投与群	鼻汁スコア変化量	くしゃみスコア変化量	眼症状スコア変化量
FEX60	-0.17±0.64	-0.35±0.62	-0.34±0.68
FEX60・PSE60	-0.23±0.62	-0.31±0.62	-0.41±0.62
FEX60・PSE120	-0.23±0.61	-0.38±0.65	-0.34±0.68

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

フェキソフェナジン塩酸塩は、主な作用として選択的ヒスタミン_{H₁}受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

1. ヒスタミン_{H₁}受容体拮抗作用¹⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミン_{H₁}受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した（ 10^{-7} ～ 3×10^{-6} M）。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びにL型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない。

2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用¹⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した。

3. 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用²⁰⁾

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

4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用¹⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した（ 10^{-6} ～ 10^{-7} M）。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液（BALF）中のロイコトリエン量を減少させた。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

塩酸プソイドエフェドリンは、 α 受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す^{21)~25)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

一般名：フェキソフェナジン塩酸塩

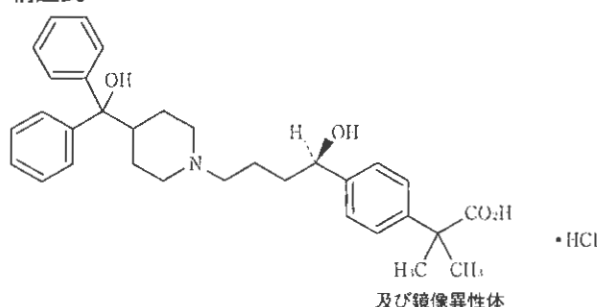
(Fexofenadine Hydrochloride)

化学名：2-[4-[(1*R,S*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C₃₂H₃₉NO₄・HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に溶けにくい。本品のメタノール溶液（3→100）は旋光性を示さない。

分配係数：2.0（pH 7、水-オクタノール系）

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

一般名：塩酸プソイドエフェドリン

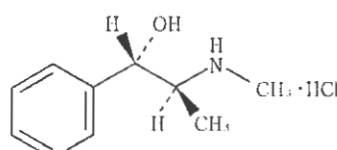
(Pseudoephedrine Hydrochloride)

化学名：(1*S*, 2*S*)-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：C₁₀H₁₅NO・HCl

分子量：201.69

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は、水、メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、無水酢酸にほとんど溶けない。

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

【 包 装 】

100錠 [10錠(PTP)×10]

【 主要文献 】

- 1) 社内資料：FEX/PSE配合錠反復投与時のアレグラ錠
に対する相対的バイオアベイラビリティ及び安全性
並びに忍容性の検討
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態 [ALE-04]
- 3) 社内資料：健康成人における代謝 [ALE-17]
- 4) Kanfer, I., et al. : Pharmacotherapy, **13**(6), 116,
1993
- 5) Kuntzman, R. G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **12**,
62, 1971
- 6) 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- 7) Till, A. E., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **211**(3),
555, 1979
- 8) 社内資料：高齢者における薬物動態 [ALE-05]
- 9) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
[ALE-06]
- 10) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
[ALE-07]
- 11) 社内資料：FEX/PSE配合錠を単回投与したときのバ
イオアベイラビリティに対する食事の影響の検討
- 12) 社内資料：フェキソフェナジンとブソイドエフェド
リンの薬物動態学的相互作用の検討
- 13) 社内資料：健康成人における高用量の心電図の試験
[ALE-03]
- 14) 浦江明憲 他：臨床薬理, **31**(5), 639, 2000
[ALE-0011]
- 15) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用 [ALE-10]
- 16) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用 [ALE-12]
- 17) 社内資料：オメプラゾール及び水酸化アルミニウム
ゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用 [ALE-13]
- 18) 大久保公裕：アレルギー・免疫, **19**(11), 1770, 2012
[ALE1500]
- 19) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- 20) Abdelaziz, M. M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol.,
101, 410, 1998 [ALE0010]
- 21) Koss, M. C., et al. : J. Pharmacol. Toxicol. Methods.,
47, 11, 2002
- 22) Koss, M. C., et al. : Am. J. Rhinol., **16**, 49, 2002
- 23) Erickson, C. II., et al. : Am. J. Rhinol., **15**, 83, 2001
- 24) Rudolph, K., et al. : Am. J. Rhinol., **17**, 227, 2003
- 25) Tiniakov, R. L., et al. : J. Appl. Physiol., **94**, 1821, 2003

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、
「用法及び用量」の設定根拠

1 「効能又は効果」設定根拠

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

〔設定根拠〕

本剤の配合有効成分であるフェキソフェナジン塩酸塩（以下、FEX）は、国内外で豊富な使用実績があり、その安全性及び有効性は確立している。FEX 単剤（アレグラ錠）は、「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」の効能又は効果を取得している。

本剤のもう一つの配合有効成分である塩酸プソイドエフェドリン（以下、PSE）は、国内では単味製剤としては販売されていないが「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に収載されており、鼻閉症状の緩和を目的とした成分（1 日最大分量 180 mg）として鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている。

本剤は、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー剤である FEX と、FEX とは異なる作用機序により鼻閉に対して有効な PSE を配合することにより、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー剤であるアレグラ錠の鼻閉に対する効果を改善する製剤である。

日本人季節性アレルギー性鼻炎患者（成人及び 12 歳以上の小児）を対象に、鼻閉に対するフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg /塩酸プソイドエフェドリン 60 mg（FEX60/PSE60 群）又はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg/塩酸プソイドエフェドリン 120 mg（FEX60/PSE120 群）を 1 日 2 回 2 週間経口投与した時の有効性及び安全性を、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（FEX60 群）を対照として比較検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）から以下の成績が得られている。

- 主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量の LS mean の点推定値は、FEX60 群で-0.18、FEX60/PSE60 群で-0.25、FEX60/PSE120 群で-0.32 であり、FEX60/PSE120 群では FEX60 群と比較して統計学的な有意差が認められた（LS mean の差：-0.14、調整済み $p = 0.0201$ ）（[Module 2.5.4.4.2]）。
- 副次評価項目である、3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）の LS mean の点推定値は、FEX60 群：-1.03、FEX60/PSE60 群：-1.29、FEX60/PSE120 群：-1.34 であり、いずれの群も FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの（調整済み p 値はそれぞれ $p = 0.3094$ 、 $p =$

1.8.2 効能又は効果等の設定根拠 ディレグラ配合錠

0.1843)、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群ともに FEX60 群よりもスコアの減少が認められた ([Module 2.5.4.4.3.2])。

- FEX60 群、FEX60/PSE60 群、及び FEX60/PSE120 群のいずれの投与群でも忍容性は良好であった ([Module 2.5.5.8])。

以上、本剤はアレグラ錠に対し鼻閉症状を有意に改善することが国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から確認され、アレルギー性鼻炎患者において、鼻アレルギーの3主徴（くしゃみ、鼻漏、鼻閉）を本剤1剤で改善することが期待できることから、効能又は効果をアレグラ錠と同様に「アレルギー性鼻炎」と設定した。

2 「用法及び用量」設定根拠

【用法及び用量】

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。

〔設定根拠〕

本剤の用量設定について、FEXは国内で市販されているアレグラ錠の成人及び12歳以上の小児での承認用量である1回60 mg 1日2回（1日用量120 mg）とした。PSEは、国内の一般用医薬品で鼻充血除去剤として広く使用されている1回60 mg 1日2回（1日用量120 mg）及び米国で成人及び12歳以上の小児に承認されている Allegra- D12（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の治療用量である1回120 mg 1日2回（1日用量240 mg）の2用量について、季節性アレルギー性鼻炎患者（成人及び12歳以上の小児）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）で有効性及び安全性の比較検討を行い、以下に示す試験結果から1回120 mg 1日2回（1日用量240 mg）を至適用量として決定した。

- 主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量について、FEX60/PSE120群でFEX60群と比較して統計学的な有意差が認められ、FEX60/PSE120群がFEX60群より鼻閉に対して有効であることが示された（[Module 2.5.4.4.2]）。
- 鼻閉スコアの期間平均変化量について、PSEの用量に関して対比検定を行った結果においては、PSEの用量が増えるに従って減少する用量反応関係パターンがみられた（[Module 2.5.4.4.2]）。
- FEX60群、FEX60/PSE60群、及びFEX60/PSE120群のいずれの投与群でも忍容性は良好であった（[Module 2.5.5.8]）。

日本人健康成人男性を対象に実施した食事の影響試験（ALI11251 試験）において、クロスオーバー法で、空腹時及び食後にFEX30/PSE60配合錠2錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を単回経口投与したとき、空腹時に対する食後投与時における血漿中プソイドエフェドリンの C_{max} 及び AUC_{0-72} の幾何平均比の90%両側信頼区間はそれぞれ0.96～1.10及び0.90～1.00であったのに対し、血漿中フェキソフェナジンではそれぞれ0.29～0.43及び0.33～0.43と食事により低下した。したがって、血漿中プソイドエフェドリンのバイオアベイラビリティは食事により影響を受けないが、血漿中フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは食事により低下することが示された（[Module 2.5.3.3]）。このことより、本剤は空腹時に投与することが適切であり、また、国内第Ⅱ/Ⅲ試験（EFC11243 試験）にお

1.8.2 効能又は効果等の設定根拠 ディレグラ配合錠

いて、1日2回空腹時に服用することで有効性及び安全性が確認されていることから、1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与することとした。

添付文書（案）の「使用上の注意」設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分及び塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後 14 日以内の患者〔併用により、急激に血圧が上昇するおそれがある。〕「3.相互作用」の項参照
3. 重症の高血圧の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
4. 重症の冠動脈疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
5. 狭隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
6. 尿閉のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. 交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴のある患者〔塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用が強くあらわれるおそれがある。〕

[設定根拠]

1 は本剤の成分、塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

2 は塩酸プソイドエフェドリンは交感神経刺激作用を有し、併用により高血圧を起こすおそれがあることから、Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

3 4 5 6 は塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により症状が悪化するおそれがあることから、Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

7 は交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴がある患者に塩酸プソイドエフェドリンを投与した場合、同様の症状を起こすおそれがあることから、Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

鼻閉症状が中等症以上の場合に本剤の使用を検討すること。〔【臨床成績】の項参照〕

[設定根拠]

「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版での治療法の選択を参考に設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

塩酸ブソイドエフェドリンは主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者では適宜減量すること。〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。「1.慎重投与」及び【薬物動態】の項参照〕

[設定根拠]

Allegra-D12の添付文書及びCCDSに準じて設定した。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 糖尿病の患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕
- (2) 高血圧の患者〔血圧が上昇するおそれがある。〕
- (3) 虚血性心疾患の患者〔虚血性心疾患が悪化するおそれがある。〕
- (4) 眼圧上昇のある患者〔眼圧が上昇するおそれがある。〕
- (5) 甲状腺機能亢進症の患者〔交感神経刺激作用が増強するおそれがある。〕
- (6) 前立腺肥大のある患者〔排尿困難が悪化するおそれがある。〕
- (7) 腎機能障害のある患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕

[設定根拠]

(1)～(6)は塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、以下の症状を起こすおそれがあることから、Allegra-D12の添付文書及びCCDSに準じて設定した。

- (1)は肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、インスリンの分泌が減少することにより、血糖値が上昇する。
- (2)は血圧が上昇する。
- (3)は虚血性心疾患が悪化する。
- (4)は眼圧が上昇する。
- (5)は甲状腺機能亢進症患者では、心血管におけるアドレナリン受容体の産生が増加することから、相乗的に作用が増強する。
- (6)は前立腺および膀胱頸部の平滑筋緊張が増大することにより、尿流が低下し、排尿困難が悪化する。

1.8.3 使用上の注意設定根拠 ディレグラ配合錠

(7)は Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

2. 重要な基本的注意

(1) 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とどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン剤単独療法等への切り替えを考慮すること。〔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。【臨床成績】の項参照〕

(2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

[設定根拠]

(1) 「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版での治療法の選択を参考に設定した。また、国内臨床試験では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設定した。

(2) アレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン (エフピー)	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	MAO 阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。

[設定根拠]

Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。〔【薬物動態】の項参照〕	P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。
交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。

〔設定根拠〕

制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）、エリスロマイシン：アレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤、交感神経刺激薬：Allegra-D12の添付文書及びCCDSに準じて設定した。

4. 副作用

(1) 副作用発生状況の概要

国内で実施された臨床試験において、フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは347例中5例（1.4%）であり、頭痛2例（0.6%）、発疹2例（0.6%）、疲労1例（0.3%）、口渇1例（0.3%）であった。（承認時）

[設定根拠]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243試験）成績における副作用の発現頻度を示した。

(2) 重大な副作用（いずれも頻度不明^{注1）}）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣…痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

1)は Allegra-D12 の添付文書の「Warnings」及び CCDS ならびにアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

2)は塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、興奮性シナプス活動が増強され、痙攣を起こす可能性があることから、Allegra-D12 の添付文書の「Warnings」及び CCDS に準じて設定した。

3)、4)はアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

(3) その他副作用

	頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満
精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚	頭痛、疲労
消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎	口渇
過敏症 ^{注2)}	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅	発疹
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難	
循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱	
その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白	

注1) 海外で認められている本剤の副作用又はフェキソフェナジン塩酸塩もしくは塩酸プソイドエフェドリンで認められている副作用のため頻度不明。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注3) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）で認められた全副作用をその頻度とともに記載した。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）で認められなかったものの、海外で認められているフェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合錠の副作用やアレグラ錠及び塩酸プソイドエフェドリンで認められている副作用は、本剤でも発現する可能性があることから頻度不明の欄に記載し、注意喚起することとした。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「【薬物動態】4. 高齢者での体内動態、5. 腎機能障害患者における体内動態」の項参照〕

[設定根拠]

Allegra-D12 の添付文書及びアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

[設定根拠]

(1)は Allegra-D12 の添付文書及び CCDS ならびにアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

(2)は Allegra-D12 の添付文書及びアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

[設定根拠]

Allegra-D12 の添付文書及び CCDS に準じて設定した。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

フェキソフェナジン塩酸塩は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前から本剤の投与を中止すること。

[設定根拠]

アレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

9. 過量投与

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

(2) 塩酸プソイドエフェドリンの急性過量投与に関する報告は市販後の情報に限られているが、交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渇、頻脈、前胸部痛、動悸、高血圧、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠症などがみられることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病がみられる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿 pH が低下すると増加する。なお、塩酸プソイドエフェドリンが血液透析によって除去できるかどうかは不明である。

[設定根拠]

Allegra-D12 の添付文書及び CCDS ならびにアレグラ錠の国内添付文書の「使用上の注意」に準じて設定した。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

服用時：

(1) 本剤は徐放層を含む錠剤であるため、嚙んだり、砕いたりせず、水と一緒にそのまま服用すること。

(2) 糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。

[設定根拠]

薬剤交付時：本剤は PTP シートで包装されていることから、日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

服用時(1)：本剤は嚙んだり、砕いたりせず、そのまま服用することにより設計どおりの効果が期待できることから、注意喚起のため設定した。

服用時(2)：糞便中に本剤の殻錠が排泄されることがあることから、注意喚起のため設定した。

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.9 一般的名称に係る文書

Date:

Total number of pages: 3

1 フェキソフェナジン塩酸塩

1.1 一般的名称 (JAN)

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

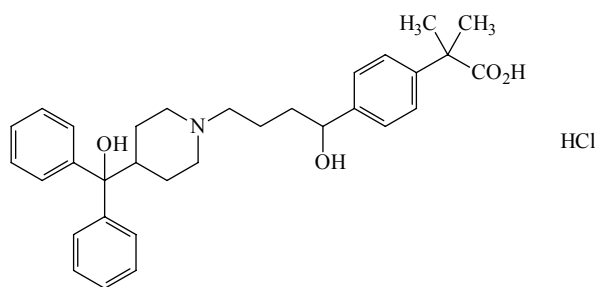
JAN : (日本名) フェキソフェナジン塩酸塩

(英名) fexofenadine hydrochloride

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

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

構造式 :



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

1.2 国際一般名 (INN)

fexofenadine

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

2 塩酸プソイドエフェドリン

2.1 国内での一般的名称

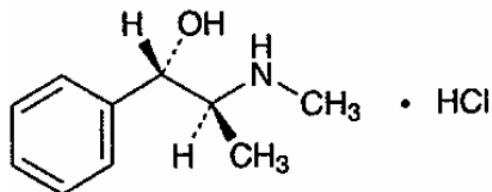
新しい有効成分を含有する新医薬品を申請する場合は、通常、承認申請に先立って、開発者は一般的名称の申請を行うこと、また、すでに国際一般名称（INN）に収載された品目については、JANの収載は届出で差し支えないとされている。

塩酸プソイドエフェドリンのINNは1961年に収載されており、日本の公定書としては日本薬局方外規格2002に収載されている。しかしながら、■■■■年■月時点で調査した限り、JANには収載されていない。一方で、「鎮咳去痰薬及び鼻炎用内服薬の製造（輸入）承認基準の一部改正について（平成14年7月31日付、医薬発第0731004号）」にて、一般用医薬品の成分として認められている。以上のことから、塩酸プソイドエフェドリンの一般的名称の取扱いについて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構規格基準部に確認したところ、JANの届出は不要であり、本項には一般的名称を特定できる文書として、日本薬局方外医薬品規格2002の該当箇所の写を添付することで差し支えない、との回答を■■■■年■月に得たことから、該当箇所の写を添付した。

【出典：日本薬局方外医薬品規格2002】

医薬品各条の正名： 塩酸プソイドエフェドリン

構造式：



2.2 国際一般名（INN）

pseudoephedrine

(International Non-Proprietary Names For Pharmaceutical Preparations, WHO Chronicle, Vol. 15, No. 8, August 1961, pp. 317)

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Date:

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名			
構造式			
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60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	市販名：ディレグラ配合錠		
	配合全成分の成分・分量		
	配合目的	規格	成分名
	有効成分	日局	フェキソフェナジン塩酸塩
	■	■	結晶セルロース ¹⁾
	■	■	部分アルファー化デンプン
	■	■	結晶セルロース ²⁾
	■	■	クロスカルメロースナトリウム
	■	■	ステアリン酸マグネシウム
	有効成分	局外規	塩酸プソイドエフェドリン
	■	日局	カルナウパロウ
	■	■	ステアリン酸
	■	■	軽質無水ケイ酸
	■	■	ポリビニルアルコール（部分けん化物）
	■	■	酸化チタン
	■	■	マクロゴール 4000
	■	■	タルク
	■	■	黄色三二酸化鉄
	■	■	三二酸化鉄
	合計		588
	1) 平均重合度 ■, 乾燥減量 ■%, かさ密度 ■ g/cm ³		
	2) 平均重合度 ■, 乾燥減量 ■%, かさ密度 ■ g/cm ³		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ディレグラ配合錠

						状は、沈静、振戦、鼻汁、過剰な流涎であった。
	ウサギ	30日間	経口	0, 40, 100, 160.5	100	160.5 mg/kg/日を投与したウサギの全例で散瞳、数匹に自発運動亢進、知覚過敏による皮膚の自傷が認められたが、49、100 mg/kg/日群では認められなかった。高用量投与では軽度の体重減少作用も認められた。
	イヌ	3ヵ月間	経口	5, 50（2日目より40）	5	50 mg/kg 投与群では初回投与24時間以内に死亡及び瀕死動物が認められたため、2日目より40 mg/kg/日に減量した。その後は用量相関性のあるアドレナリン様作用（自発運動亢進、失調、頭部震え、浅速呼吸、散瞳）及び一過性の体重、摂餌量の減少が認められた。
副作用		頻度不明 ^{注1)}			0.1～5%未満	
	精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚			頭痛、疲労	
	消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎			口渇	
	過敏症 ^{注2)}	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅			発疹	
	肝臓 ^{注3)}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇				
	腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難				
	循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱				
	その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白				
	注1）海外で認められている本剤の副作用又はフェキソフェナジン塩酸塩もしくは塩酸ブソイドエフェドリンで認められている副作用のため頻度不明。					
	注2）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。					
注3）このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。						
会社	サノフィ株式会社 輸入・製剤					

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（塩酸ブソイドエフェドリン）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-2	3.2.S.1.2 Structure		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性 : 該当なし

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-3	3.2.S.2.1 Manufacturer		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-4	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-5	3.2.S.2.3 Control of Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-6	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 : 該当なし

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-7	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性 : 該当なし

3.2.S.4 原薬の管理 : 該当なし

3.2.S.5 標準品又は標準物質 : 該当なし

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-8	3.2.S.6 Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性 : 該当なし

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

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

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

3.2.P.2.1.1 原薬

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-2	3.2.P.2.1 Components of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.1.2 添加剤

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

3.2.P.2.2 製剤

3.2.P.2.2.1 製剤設計

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-3	3.2.P.2.2 Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2.2 過量仕込み

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P-3として取りまとめて記載						

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
資料番号3.2.P-3として取りまとめて記載						

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-4	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-5	3.2.P.2.4 Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-6	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-7	3.2.P.2.6 Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-8	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-9	3.2.P.3.2 Batch Formula		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-10	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-11	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-12	3.2.P.3.5 Process Validation		～	sanofi-aventis U.S.LLC, Kansas City, USA	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-13	3.2.P.4.1 Specifications		—	—	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.1 Specifications (Carnauba Wax)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-14	3.2.P.4.2 Analytical Procedures		—	—	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.2 Analytical Procedures (Carnauba Wax)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-15	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures		—	—	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures (Carnauba Wax)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-16	3.2.P.4.4 Justification of Specifications		—	—	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.4 Justification of Specifications (Carnauba Wax)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-17	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-18	3.2.P.4.6 Novel Excipients		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-19	3.2.P.5.1 Specifications		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-20	3.2.P.5.2 Analytical Procedures		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-21	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
	Fexofenadine D (30mg/60mg and 60mg/60mg) Bi-Layer Tablets (Japan) -Validation of HPLC Method E37918 for Determination of Content Uniformity	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	sanofi-aventis U.S.LLC, Kansas City, USA	社内資料	評価資料
	Fexofenadine D Tablets for Japan (30mg Fexofenadine HCl/60mg Pseudoephedrine HCl and 60mg Fexofenadine HCl/60mg Pseudoephedrine HCl) -Validation of Dissolution Method E37917	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	sanofi-aventis U.S.LLC, Kansas City, USA	社内資料	評価資料
	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Identification by DAD)	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-22	3.2.P.5.4 Batch Analyses	■■■■	—	—		

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-23	3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-24	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-25	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-26	3.2.P.7 Container Closure System	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-27	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-28	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-29	3.2.P.8.3 Stability data	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■ 継続中	サノフィ・アベンティス株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料
	Fexofenadine D (30mg/60mg and 60mg/60mg) Bi-Layer Tablets (Japan) -J-NDA Validation of HPLC Method E37919 for Assay, Identification, and the Determination of Degradation Products	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	sanofi-aventis U.S.LLC, Kansas City, USA	社内資料	評価資料
	Fexofenadine D (30mg/60mg and 60mg/60mg) Bi-Layer Tablets-Validation of Method E38006 for Determination of Water Content by Volumetric Karl Fischer Titration	■■■■	■■■■.■■ ~ ■■■■.■■	sanofi-aventis U.S.LLC, Kansas City, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

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

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A-2	3.2.A.2 Adventitious Agents-Safety Assessment		—	—	社内資料	評価資料

3.2.A.3 新規添加剤

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

3.2.R 各極の要求資料 : 該当なし

3.3 参考文献 : 該当なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験 : 該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.2.1-1	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of fexofenadine in human EDTA K3 plasma			(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of pseudoephedrine in human EDTA plasma			(Canada)	社内資料	参考資料

4.2.2.2 吸収 : 該当なし

4.2.2.3 分布 : 該当なし

4.2.2.4 代謝 : 該当なし

4.2.2.5 排泄 : 該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） : 該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験 : 該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.1-1	The effect of terfenadine on the acute oral toxicity of pseudoephedrine hydrochloride in rats (試験番号:T-84-18)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.1-2	Determination of comparative oral minimum lethal dose of a sustained release form of d-pseudoephedrine (120 mg/capsule) versus the raw form of d-pseudoephedrine in the dog (試験番号:PSE01)		(報告日)	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.1-3	Determination of comparative oral minimum lethal dose of 120 mg sustained release capsule versus an old formulation of 120 mg sustained release capsule of d-pseudoephedrine and a 60 mg immediate release capsule of d-pseudoephedrine (試験番号:PSE02)		(報告日)	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.2-1	Range finding study with a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rats (試験番号:T-85-03)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	Three month oral toxicity study of a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rats (試験番号:T-85-11)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-3	Subacute (30-day) oral toxicity of novafed 120 in New Zealand white rabbits (試験番号:PSE05)		(報告日)	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	Subacute (30-day) oral toxicity of novafed 120 (d-pseudoephedrine HCl) in mongrel dogs (試験番号:PSE03)		(報告日)	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	Subacute (39-day) oral toxicity of novafed 120 (d-pseudoephedrine HCL) in beagle dog (試験番号:PSE04)		(報告日)	The Dow Chemical Company (Zionsville, Indiana, USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-6	Three month oral toxicity of a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride in dogs (試験番号:T-85-07)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

4.2.3.3 遺伝毒性試験 : 該当なし

4.2.3.4 がん原性試験 : 該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

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

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.2-1	Teratology study with a terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rats (試験番号:T-85-20)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.5.2-2	Teratology study with a combination of terfenadine/pseudoephedrine hydrochloride combination in rabbits (試験番号:T-85-21)			Merrell Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA)	社内資料	参考資料 (GLP 試験だが資料保管場所不明)

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

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 : 該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験 : 該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験 : 該当なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Koss MC, Yu Y, Hey JA, McLeod RL. Pharmacological characterization of a noninvasive, chronic, experimental dog model of nasal congestion. J Pharmacol Toxicol Methods. 2002;47:11-7.
4.3-2	Koss MC, Yu Y, Hey JA, McLeod RL. Acoustic rhinometry in the dog: A novel large animal model for studies of nasal congestion. Am J Rhinol. 2002;16:49-55.
4.3-3	Erickson CH, McLeod RL, Mingo GG, Egan RW, Pedersen OF, Hey JA. Comparative oral and topical decongestant effects of phenylpropanolamine and d-pseudoephedrine. Am J Rhinol. 2001;15:83-90.
4.3-4	Rudolph K, Bice DE, Hey JA, McLeod RL. A model of allergic nasal congestion in dogs sensitized to ragweed. Am J Rhinol. 2003;17:227-32.
4.3-5	Tiniakov RL, Tiniakova OP, McLeod RL, Hey JA, Yeates DB. Canine model of nasal congestion and allergic rhinitis. J Appl Physiol. 2003;94:1821-8.
4.3-6	秋葉一美、松村久男、鈴木智晴、河野弘之、只野武、木皿憲佐、佐藤信悦. d-Pseudoephedrineの中枢作用. 日薬理誌. 1982;79:401-8.
4.3-7	Walker RB, Fitz LD, Williams LM, Linton H Jr, Smith CC. The effect of ephedrine isomers and their oxazolidines on locomotor activity in rats. Gen Pharmacol. 1993;24:669-73.
4.3-8	秋葉一美、宮本篤、鈴木智晴、姉崎健、只野武、桜田忍、木皿憲佐. d-Pseudoephedrineの気管筋・循環系に対する作用. 日薬理誌. 1979;75:383-90.
4.3-9	Aviado DM Jr, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: Epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isopropenamine. J Pharmacol Exp Ther. 1958;122:406-17.
4.3-10	Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Richard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. J. Allergy Clin Immunol. 1999;104:100-6.
4.3-11	Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. Drugs 1981;21:438-443.
4.3-12	Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of α -adrenergic decongestants. Pharmacotherapy. 1993;13:110S-115S.
4.3-13	Palamanda JR, Mei H, Morrison R, et. al. Pharmacokinetics of pseudoephedrine in rats, dogs, monkeys and its pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship in a feline model of nasal congestion. Drug Metabolism Letters. 2010;4(2):56-61
4.3-14	Crowe A, Diep S. pH dependent efflux of methamphetamine derivatives and their reversal through human Caco-2 cell monolayers. Euro J Pharmacol. 2008;592:7-12
4.3-15	Till AE and Benet LZ. Renal excretion of pseudoephedrine in the rat. J Pharm Exp Ther. 1979; 211: 555-560
4.3-16	Jacquot C, Bralet J, Cohen Y. Metabolism, tissue distribution, and mechanism of cardiac fixation of 14C-pseudoephedrine. Comptes rendus des séances. 1973; 167: 1789-94
4.3-16 和訳	Jacquot C, Bralet J, Cohen Y. Metabolism, tissue distribution, and mechanism of cardiac fixation of 14C-pseudoephedrine. Comptes rendus des séances. 1973; 167: 1789-94
4.3-17	Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of Oral Decongestants. Pharmacotherapy. 1993; 13(6):116S-8S.
4.3-18	Till AE and Benet LZ. Pseudoephedrine pharmacokinetics in the rat using a microanalysis technique. Pharmacology. 1979; 18: 306-310.
4.3-19	Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. Drug Metab Dispos. 1999 Aug; 27(8): 866-71.
4.3-20	Petri N, Tannergren C, Rungstad D, Lennernäs H. Transport characteristics of fexofenadine in the Caco-2 cell model. Pharm Res. 2004 Aug; 21(8): 1398-404.

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

4.3-21	Zhao R, Kalvass JC, Yanni SB, Bridges AS, Pollack GM. Fexofenadine brain exposure and the influence of blood-brain barrier P-glycoprotein after fexofenadine and terfenadine administration. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2009 Mar; 37(3): 529-35.
4.3-22	Shimizu M, Fuse K, Okudaira K, Nishigaki R, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Contribution of OATP (organic anion-transporting polypeptide) family transporters to the hepatic uptake of fexofenadine in humans. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2005 Oct; 33(10): 1477-81.
4.3-23	Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2004 Feb; 308(2): 438-45.
4.3-24	Matsushima S, Maeda K, Ishiguro N, Igarashi T, Sugiyama Y. Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2008 Apr; 36(4): 663-9.
4.3-25	Matsushima S, Maeda K, Hayashi H, Debori Y, Schinkel AH, Schuetz JD, Kusuhara H, Sugiyama Y. Involvement of multiple efflux transporters in hepatic disposition of fexofenadine. <i>Mol Pharmacol.</i> 2008 May; 73(5): 1474-83.
4.3-26	Strindeli L, Nation RL, Evans AM, et al. Effect of organic cations on the renal tubular secretion of pseudoephedrine in the rat. <i>Clin Exp Pharmacol Physiol.</i> 2001; 28(1-2): 43-7.
4.3-27	Motohashi H, Uwai Y, Hiramoto K, et al. Different transport properties between famotidine and cimetidine by human renal organic ion transporters (SLC22A). <i>Eur J Pharmacol.</i> 2004; 503(1-3): 25-30.
4.3-28	Moaddel R, Patel S, Jozwiak, et al. Enantioselective binding to the human organic cation transporter-1 (hOCT1) determined using an immobilized hOCT1 liquid chromatographic stationary phase. <i>Chirality.</i> 2005; 17(8): 501-6.
4.3-29	Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ephedrine Sulfate (CAS No. 134-72-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). National Toxicology Program Technical Report No.307. National Institutes of Health; 1986.
4.3-30	Nishimura M, Iizuka M, Iwaki S, Kast A. Repairability of drug-induced "wavy ribs" in rat offspring. <i>Arzneimittelforschung.</i> 1982;32(12):1518-22.
4.3-31	Pharmacology Review of Advil Allergy Sinus (application number 21-441). FDA Center for Drug Evaluation and Research; 2002.
4.3-32	Pharmacology Review of Aleve-D Sinus & Cold (application number 21-076). FDA Center for Drug Evaluation and Research; 1999.
4.3-33	Tongjaroenbuangam W, Meksuriyen D, Govitrapong P, Kotchabhakdi N, Baldwin BA. Drug discrimination analysis of pseudoephedrine in rats. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 1998 Feb; 59(2): 505-10.
4.3-34	Anderson KG, Winger G, Woods J, Woolverton WL. Reinforcing and discriminative-stimulus effects of ephedrine isomers in rhesus monkeys. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 2001 Dec 1;65(1):45-53.
4.3-35	Wee S, Ordway GA, Woolverton WL. Reinforcing effect of pseudoephedrine isomers and the mechanism of action. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2004 Jun 16; 493(1-3): 117-25.
4.3-36	Freeman KB, Wang Z, Woolverton WL. Self-administration of (+)-methamphetamine and (+)-pseudoephedrine, alone and combined, by rhesus monkeys. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 2010 Apr; 95(2): 198-202. Epub 2010 Jan 25.
4.3-37	Pharmacology Review of Zyrtec-D 12 Hour (application number 21-150). FDA Center for Drug Evaluation and Research; 2001.
4.3-38	Palamanda JR, Meia H, Morrisson R, McLeod RL, McCormick K, Corboz M, Xua X, Korfmachera W, Broskea L, Nomeira AA. Pharmacokinetics of Pseudoephedrine in Rats, Dogs, Monkeys and Its Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship in a Feline Model of Nasal Congestion. <i>Drug Metab Lett.</i> 2010; 4: 56-61.
4.3-39	永井恒司監修. カルナウバロウ. 日本医薬品添加剤協会訳編. 改定 医薬品添加物ハンドブック. 薬事日報社; 2007.
4.3-40	日本医薬品添加剤協会編. 医薬品添加物辞典2007. 薬事日報社; 2007.
4.3-41	Final Report on the Safety Assessment of Candelilla Wax, Carnauba Wax, Japan Wax, and Beeswax. <i>Int J Toxicol.</i> 1984; 3(3): 1-41.
4.3-42	Rowland IR, Butterworth KR, Gaunt IF, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity study of carnauba wax in rats. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1982 Aug; 20(4): 467-71.
4.3-43	Parent RA, Cox GE, Babish JG, Gallo MA, Hess FG, Becci PJ. Subchronic feeding study of carnauba wax in beagle dogs. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1983 Feb; 21(1): 85-7.
4.3-44	SCF/CS/ADD/MsAd/194 Final. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on carnauba wax (expressed on 11 July 2001).
4.3-45	Carnauba wax. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additive Series, No. 30, 1993, nos 758 on INCHEM.
4.3-46	石崎睦雄, 上野清一. 天然食品添加物のDNA損傷活性 (その4). <i>食品衛生学雑誌.</i> 1987; 28(6):498-501.
4.3-47	Parent RA, Re TA, Babish JG, Cox GE, Voss KA, Becci PJ. Reproduction and subchronic feeding study of carnauba wax in rats. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1983 Feb; 21(1): 89-93.
4.3-48	"Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products" in the FDA CDER website. (as of 2011/7/15)
4.3-49	FAO/WHO JECFA. Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. Thirty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. <i>World Health Organ Tech Rep Ser</i> 1992; No. 828.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬理学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 : 該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.1.2	A double-blind, randomized, 5-day repeated-dose, dose ascending, crossover bioavailability, safety and tolerability study of fexofenadine and pseudoephedrine fixed-dose combination tablet in comparison with the marketed Allegra tablet in Japanese healthy male subjects (試験番号 BDR11250)			日本	社内資料	評価資料

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

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 : 該当なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 : 該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 : 該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 : 該当なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 : 該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.3.4-1	An open-label, randomized, single-dose, two-treatment crossover study, to investigate the potential food effect on the bioavailability of fixed dose combination formulation of fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in Japanese healthy male subjects (試験番号 AL111251)			日本	社内資料	評価資料
5.3.3.4-2	Effect of pseudoephedrine on the pharmacokinetics of fexofenadine (試験番号 PJPR0043)			米国	社内資料	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 : 該当なし

5.3.4 臨床薬理学 (PD) 試験報告書 : 該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.1-1	季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸ブソイドエフェドリン 60 mg 配合剤又はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸ブソイドエフェドリン 120 mg 配合剤を1日2回投与したときの2週間の有効性及び安全性の検討 (ランダム化、二重盲検、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1日2回投与対照、並行群間比較試験) (試験番号 EFC11243)			日本	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	A comparative study of the safety and efficacy of a twice-daily fexofenadine HCl 60 mg pseudoephedrine HCl 120 mg combination versus its components alone in the management of ragweed seasonal allergy (試験番号 PJPR0035)			カナダ	J Allergy Clin Immunol. 1999 Jul;104(1):100-6.	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書 : 該当なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 : 該当なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 : 該当なし

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.6-1	Post-Marketing Safety Information on Allegra FDC (fexofenadine / pseudoephedrine combination)	■■■■	■■■■/■■■■	-	社内資料	参考資料
5.3.6-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE FEXOFENADINE HCL/PSEUDOEPHEDRINE HCL FEXOFENADINE HCL/PHENYLEPHRINE HCL	■■■■	■■■■-■■■■	-	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009年版（改訂第6版）. 東京：（株）ライフ・サイエンス;2008.
5.4-2	奥田 稔. 鼻アレルギー—基礎と臨床—改定版. 大阪：医薬ジャーナル社;2005. p.369-72.
5.4-3	大久保公裕. 喘息とアレルギー性鼻炎における新治療—抗ロイコトリエン薬 (LTRA) モンテルカスト (シングレア (R), キプレス (R))—呼吸. 2008;27(11):1070-4.
5.4-4	J. Russell May, Philip H. Smith. ファーマコセラピー（下巻）—病態生理からのアプローチ—. 東京：ブレーン出版;2007. p.507-22.
5.4-5	大橋 淑宏. スギ花粉症患者を対象とした抗アレルギー薬に関するアンケート調査. Prog. Med. 2009Jan;29 (1):218-24.
5.4-6	J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, A. Togias, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008 Apr;63(Suppl. 86):55-61
5.4-7	Mansfield LE. Once-daily immediate-release fexofenadine and sustained-release pseudoephedrine combination: a new treatment option for allergic rhinitis. Expert Opin Pharmacother. 2006 May;7(7):941-51.
5.4-8	Schenkel E, Corren J, Murray JJ. Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoephedrine for relief of nasal congestion. Allergy Asthma Proc. 2002 Sep-Oct;23(5):325-30.
5.4-9	田代 学, 谷内 一彦. 抗ヒスタミン薬の画像研究から明らかにされるH1 受容体の中枢薬理作用. アレルギー科. 2002 May;13(5):434-42.
5.4-10	Zieglmayer UP, Horak F, Toth J, Marks B, Berger UE, Burtin B. Efficacy and safety of an oral formulation of cetirizine and prolonged-release pseudoephedrine versus budesonide nasal spray in the management of nasal congestion in allergic rhinitis. Treat Respir Med. 2005;4(4):283-7.
5.4-11	Samantha M. Mucha, Marcy deTineo, Robert M. Naclerio, Fuad M. Baroody. Comparison of montelukast and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Feb;132(2):164-72.
5.4-12	Berkowitz RB, McCafferty F, Lutz C, Bazelmans D, Godfrey P, Meeves S, et al: Onset of Action of Fexofenadine Hydrochloride 60 mg/Pseudoephedrine Hydrochloride 120 mg in Subjects Aged ≥12 Years with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: A Pooled Analysis of Two Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Allergen Exposure Unit Studies Clin Ther. 2006;28:1658-69.
5.4-13	馬場 廣太郎. 季節性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性評価. 診療と新薬. 2002 Jan;39(1):9-18.
5.4-14	Nicholson AN, Stone BM, Turner C, Mills SL. Antihistamines and aircrew: usefulness of fexofenadine. Aviat Space Environ Med. 2000 Jan;71(1):2-6.
5.4-15	浦江明憲, 入江伸, 田中孝典, 角南由紀子, 丹生聖治, 松隈京子, 他. 塩酸フェキソフェナジンの精神運動機能に及ぼす影響. 臨床薬理. 2000 Sep;31(5):649-58.
5.4-16	Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al: Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. Ann Intern Med. 2000 Mar;132(5):354-63.
5.4-17	Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. Drugs 1981 Jun;21(6):438-43.
5.4-18	Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of α-adrenergic decongestants. Pharmacotherapy. 1993 Nov-Dec;13(6 Pt 2):110S-5S
5.4-19	DDPR0003試験総括報告書. サノフィ・アベンティス株式会社, ■■■年■月■日
5.4-20	DDPR0001試験総括報告書. サノフィ・アベンティス株式会社, ■■■年■月■日
5.4-21	Alice E. and Leslie Z, Benet: Renal Excretion of Pseudoephedrin in the Rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 211: 511-560, 1979.

1.12 添付資料一覧
 <ディレグラ配合錠>

5.4-22	Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. Pharmacotherapy 1993; 13(6 Part 2):116S-28S.
5.4-23	奥田稔. 鼻アレルギー—基礎と臨床—改訂版. 大阪: (株) 医薬ジャーナル社; 2005. p.323-34
5.4-24	アレグラ錠30mg, 60mg, OD錠60mg 添付文書. サノフィ・アベンティス株式会社, 日本:2011年7月
5.4-25	Ronald G. Kuntzman, Irene Tsai, Leonard Brand, Lester C. The influence of urinary pH on the plasma half-life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. Clin Pharmacol Ther. 1971; 12:62-7.
5.4-26	Pharmacy Law: The Role of the Pharmacist Regarding Behind-the-Counter Pseudoephedrine Cold and Sinus Products. From The CE Solution website http://www.thecsolution.com/ce/lessons/Bayer_PSE_090106/Bayer_Pseudoephedrine.pdf Sep. 1. 2006.
5.4-27	奥田 稔, 大久保 公裕, 藤田 洋祐: アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類—スコア化の試み. アレルギーの領域Vol4. 1997;11:97-102.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要（サマリー）

2.3.S	原薬（フェキソフェナジン塩酸塩）
2.3.R	各極の要求資料
2.6.3	薬理試験の概要表
2.6.5	薬物動態試験の概要表

第3部 品質に関する文書

3.2.S	原薬（フェキソフェナジン塩酸塩）
3.2.S.1.3	一般特性（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.S.3	特性（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.S.4	原薬の管理（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.S.5	標準品又は標準物質（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.S.7	安定性（塩酸ブソイドエフェドリン）
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1	薬理試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書