

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 30

目 次

2.7.2 臨床薬理試験.....	1
目 次	2
表 目 次	4
図 目 次	5
略号と用語の定義	6
1 背景及び概観	7
2 個々の試験結果の要約.....	9
2.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）	9
2.1.1 フェキソフェナジンの薬物動態	9
2.1.2 プソイドエフェドリンの薬物動態.....	11
2.2 国内食事の影響試験（ALI11251 試験）	13
2.2.1 フェキソフェナジンの薬物動態	13
2.2.2 プソイドエフェドリンの薬物動態.....	15
2.3 海外薬物相互作用試験（PJPR0043）	17
2.3.1 フェキソフェナジンに対するプソイドエフェドリンの影響.....	18
2.3.2 プソイドエフェドリンに対するフェキソフェナジンの影響.....	18
3 全試験を通しての結果の比較と解析	20
3.1 健康成人男性被験者における薬物動態	20
3.1.1 フェキソフェナジンの薬物動態	20
3.1.2 プソイドエフェドリンの薬物動態.....	21

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

3.1.2.1	吸収.....	21
3.1.2.2	分布.....	21
3.1.2.3	代謝.....	21
3.1.2.4	排泄.....	22
3.1.2.5	定常状態－蓄積比.....	22
3.1.2.6	用量比例性.....	22
3.2	薬物動態の内因性変動要因	23
3.2.1	腎障害における薬物動態	23
3.3	薬物動態の外因性変動要因	23
3.3.1	食事の影響.....	23
3.4	薬物間相互作用.....	23
3.4.1	フェキソフェナジンに対する他剤の影響（薬物動態的相互作用）	23
3.4.1.1	プソイドエフェドリン	23
3.4.2	プソイドエフェドリンに対する他剤の影響（薬物動態的相互作用）	24
3.4.2.1	フェキソフェナジン	24
3.4.3	薬力学的相互作用	25
3.4.3.1	プソイドエフェドリン	25
3.5	心血管系へ及ぼす影響.....	25
4	特別な試験.....	27
5	参 考 文 献	28
6	付録.....	29

表 目 次

表 1 - 全ての臨床薬理試験の一覧表	8
表 2 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの 血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	10
表 3 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの 血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	12
表 4 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び 食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）	14
表 5 - 日本人健康成人男性被験者における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の 空腹時に対する食後投与時のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ（ALI11251 試験）	15
表 6 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を 空腹時及び 食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）	16
表 7 - 日本人健康成人男性被験者における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の空腹時に対する食後投与時のプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティ（ALI11251 試験）	17
表 8 - 外国人健康成人男性被験者に FEX60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後における血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側 90%信頼区間（PJPR0043 試験）	18
表 9 - 外国人健康成人男性に PSE 120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して反復投与したときの、投与開始後 5 日目最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側 90%信頼区間（PJPR0043 試験）	19
表 10 - 日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験及び ALI11251 試験における 血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ	20
表 11 - 日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験及び外国人健康成人男性を対象とした PJPR0043 試験における定常状態の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ	24
表 12 - 標準 12 誘導心電図 QT/QTc－安全性解析集団（PJPR0035）	25

表 13 - 外因性要因の影響を検討した試験の要約 – 食事の影響に関するバイオアベイラビリティ試験

(ALI11251 試験) 29

表 14 - 外因性要因の影響を検討した試験の要約 – 薬物相互作用に関する薬物動態試験 (PJPR0043) .. 30

目 次

図 1 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間 までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値 + SD) (BDR11250 試験) 10

図 2 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの 投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値 + SD) (BDR11250 試験) 11

図 3 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間までの 血漿中プソイドエフェドリン濃度推移 (平均値 + SD) (BDR11250 試験) 12

図 4 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復経口投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの 血漿中プソイドエフェドリン濃度推移 (平均値 + SD) (BDR11250 試験) 13

図 5 - 日本人健康成人男性被験者に、FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を 空腹時又は食後に単回投与したときの 血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値 + SD) (ALI11251 試験) 15

図 6 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を 空腹時又は食後に単回投与したときの 血漿中プソイドエフェドリン濃度推移 (平均値 + SD) (ALI11251 試験) 17

略号と用語の定義

略語	英語（フルスペル）：日本語
CL_{ss}/F	Oral clearance at steady state：定常状態における見かけの全身クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
FEX	Fexofenadine hydrochloride：フェキソフェナジン塩酸塩
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/ タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MRT	Mean residence time：定常状態における平均滞留時間
PSE	Pseudoephedrine hydrochloride：塩酸プソイドエフェドリン
t_{lag}	Lag time：吸収ラグタイム。薬剤投与から定量限界を上回る薬物濃度が検出されるまでの時間
$t_{1/2z}$	Half-life at terminal phase：終末相における消失半減期

1 背景及び概観

開発に際して臨床試験に用いた製剤は、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）を各 1 錠中にそれぞれ 60 mg 及び 60 mg（FEX60/PSE60 配合錠）、並びに 30 mg 及び 60 mg（FEX30/PSE60 配合錠）を含む配合剤であり、海外で既に市販されている 1 日 2 回製剤 Allegra-D12（FEX60 mg、PSE120 mg を含有する配合錠）の製剤技術を基にして、錠剤中の賦形剤の量を変えてプソイドエフェドリンの配合割合が 10%以下になるよう製造した FEX（速放）と PSE（徐放）を含有する製剤である。FEX60/PSE60 配合錠は 1 回 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）1 日 2 回投与用として、また、FEX30/PSE60 配合錠は 1 回 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）1 日 2 回投与用として製造され、国内臨床試験に用いられた。このうち、FEX30/PSE60 配合錠が本申請製剤ディレグラ配合錠である。

日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときのアレグラ錠 60 mg に対するフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討する試験（BDR11250 試験）を実施した。その結果、FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）とアレグラ錠 60 mg とのバイオアベイラビリティには差がないことが示された。

FEX/PSE 配合錠に対する食事の影響について、日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX30/PSE60 錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与する 2 期クロスオーバー試験（ALI11251 試験）を実施した。その結果、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。

フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの薬物動態学的相互作用については、米国において実施した FEX 単剤、PSE 単剤、FEX 及び PSE 併用を 3 期クロスオーバーで投与した試験（PJPR0043 試験）で検討している。その結果、フェキソフェナジンの薬物動態に対するプソイドエフェドリン投与の影響、及びプソイドエフェドリンの薬物動態に対するフェキソフェナジン投与の影響は見られなかった。

なお、本項では、BDR11250 試験結果に基づいて日本人における FEX/PSE 配合錠を反復経口投与したときの、血漿中フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの薬物動態パラメータを示す。また、プソイドエフェドリンの薬物動態学的特性について、文献より得られた知見を併せて記載した。

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

臨床薬理の評価に用いた臨床試験（3 試験）の一覧を表 1 に示す。

表 1 - 全ての臨床薬理試験の一覧表

試験番号 (添付資料番号)	目的	試験デザイン	投与量 投与方法・期間	被験者数	対象	実施国 実施期間
BDR11250 第 I 相 [Module5.3.1.2] 評価資料	相対的バイオ アベイラビリ ティ 安全性	二重盲検 ランダム化 2 期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 60 mg FEX 60 mg / PSE 120 mg 標準製剤：FEX 60 mg 経口投与、1 日 2 回、5 日間	計 54	20 歳 - 45 歳 健康成人	日本 ～
ALI11251 第 I 相 [Module5.3.3.4-1] 評価資料	食事の影響 安全性	非盲検 ランダム化 2 期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 120 mg 経口単回投与	計 18	20 歳 - 45 歳 健康成人	日本 ～
PJPR0043 第 I 相 [Module5.3.3.4-2] 参考資料	薬物相互作用 安全性	非盲検 ランダム化 3 期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg PSE 120 mg 経口投与、1 日 2 回、5 日間	計 22	18 歳 - 43 歳 健康成人	米国 ～

FEX：フェキシフェナジン塩酸塩、PSE：塩酸プソイドエフェドリン

2 個々の試験結果の要約

2.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）

日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したとき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薬物動態パラメータを評価した。また、アレグラ錠 60 mg に対する血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティについても検討した。

BDR11250 試験は 2 コホートから成り、コホート 1 ではアレグラ錠 60 mg 1 錠と FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）、コホート 2 ではアレグラ錠 60 mg 1 錠と FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）をそれぞれ 2 期クロスオーバー法により空腹時に 1 日 2 回 5 日間反復投与した。

2.1.1 フェキソフェナジンの薬物動態

日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの、初回投与後及び投与開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ表 2 に、また血漿中フェキソフェナジン濃度推移を図 1（初回投与後）及び図 2（投与開始 5 日目最終投与後）に示す。

FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）反復投与時における、初回投与後の $t_{\max}$ （中央値）はそれぞれ 2.00 時間及び 1.75 時間、 $C_{\max}$ （平均）はそれぞれ 218 ng/mL 及び 315 ng/mL であった。また、投与開始 5 日目最終投与後の $t_{\max}$ はそれぞれ 1.50 時間及び 1.75 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 259 ng/mL 及び 328 ng/mL であり、 $t_{1/2z}$ （平均）はそれぞれ 15.6 時間及び 18.4 時間であった。

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

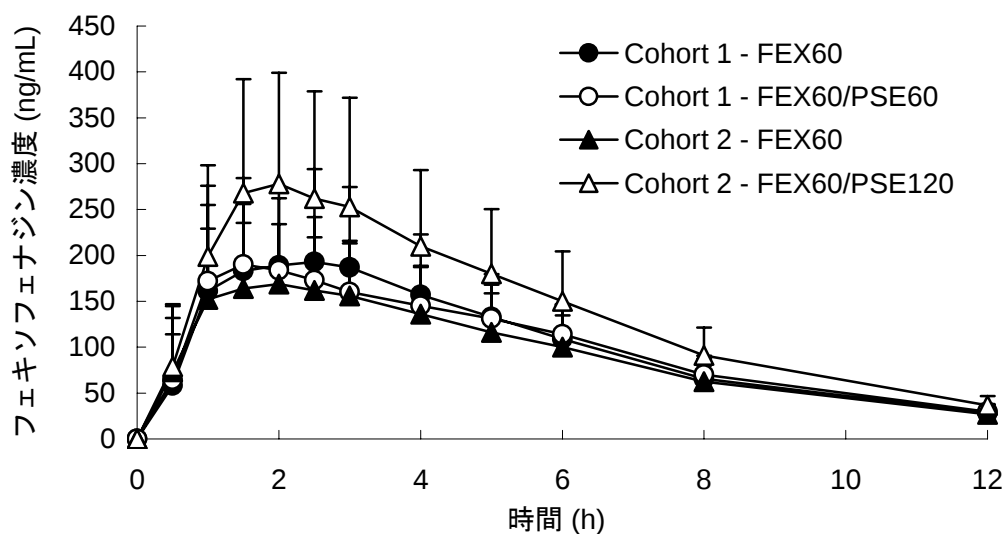
表 2 - 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ (BDR11250 試験)

		コホート 1		コホート 2	
		FEX60	FEX60/PSE60	FEX60	FEX60/PSE120
初 回 投 与	N	25	26	27	28
	C _{max} (ng/mL)	224 ± 91.6	218 ± 102	207 ± 92.5	315 ± 126
	t _{max} (h) ^a	2.50 (0.50-4.00)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-6.00)	1.75 (1.00 - 5.00)
	AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	1240 ± 435	1230 ± 388	1120 ± 345	1690 ± 580
投 与 後 5 日	N	25	25	26	28
	C _{max} (ng/mL)	266 ± 104	259 ± 120	286 ± 133	328 ± 148
	t _{max} (h) ^a	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (1.00-4.02)	1.50 (1.00-4.00)	1.75 (1.00-4.00)
	AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	1490 ± 419	1450 ± 472	1610 ± 589	1790 ± 613
	t _{1/2z} (h)	15.1 ± 8.43	15.6 ± 10.2	15.3 ± 10.7	18.4 ± 8.58
	CL _{SS} /F (L/h)	43.3 ± 12.3	46.1 ± 17.3	41.7 ± 13.7	37.6 ± 12.9

平均 ± SD

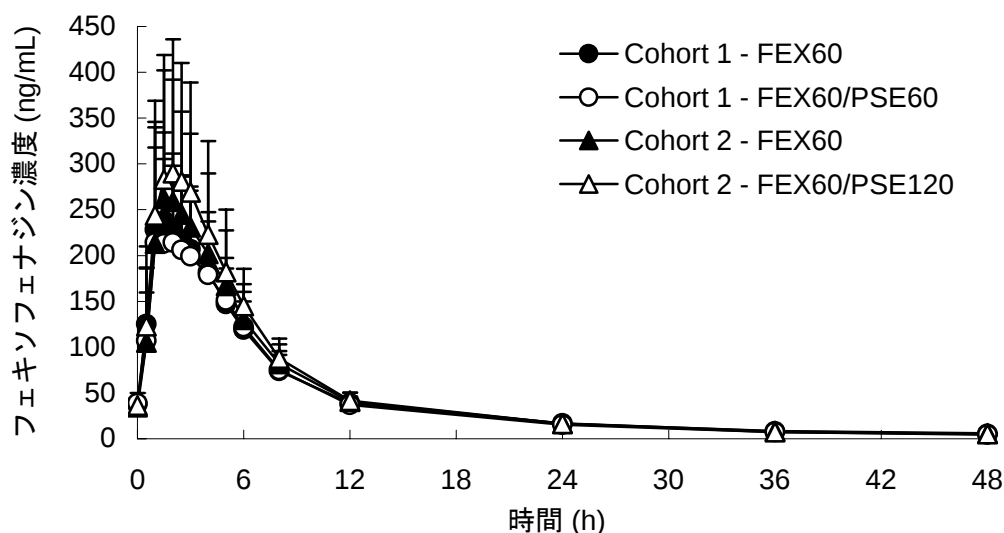
a 中央値 (最小—最大)

図 1 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値 ± SD) (BDR11250 試験)



2.7.2 臨床薬理試験 ディレグラ配合錠

図 2 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復経口投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値+SD) (BDR11250 試験)



2.1.2 プソイドエフェドリンの薬物動態

日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復経口投与したときの、初回投与後及び投与開始 5 日目最終投与後の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータを表 3 に、また血漿中プソイドエフェドリン濃度推移を図 3 (初回投与後) 及び図 4 (投与開始 5 日目最終投与後) に示す。

FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 反復投与後における、初回投与後の血漿中プソイドエフェドリンの $t_{\max}$ はいずれも 5 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 119 ng/mL 及び 251 ng/mL であった。また、投与開始 5 日目最終投与後の $t_{\max}$ はいずれも 5 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 186 ng/mL 及び 371 ng/mL であり、 $t_{1/2z}$ はそれぞれ、6.76 時間及び 6.39 時間と用量によらずほぼ一定であった。両製剤ともに、用量にかかわらず、血漿中プソイドエフェドリン濃度は投与後 1 日以内に定常状態に到達し、その蓄積比は約 1.6 であった。また、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} に用量比例性が認められた。

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

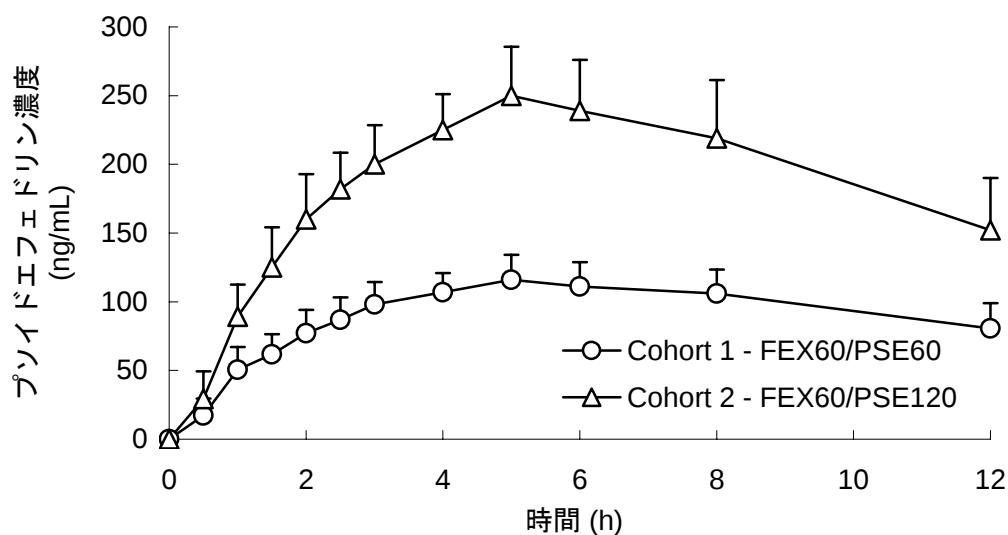
表 3 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は
FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの
血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）

		コホート 1 (FEX 60 mg / PSE 60 mg)	コホート 2 (FEX 60 mg / PSE 120 mg)
初 回 投 与	N	26	28
	C _{max} (ng/mL)	119 ± 17.0	251 ± 34.7
	t _{max} (h) ^a	5.00 (2.50-8.00)	5.00 (3.00-6.00)
	AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	1090 ± 165	2240 ± 339
投 与 後 5 日	N	25	28
	C _{max} (ng/mL)	186 ± 38.0	371 ± 64.0
	t _{max} (h) ^a	5.00 (2.50-5.00)	5.00 (2.50-6.02)
	AUC ₀₋₁₂ (ng•h/mL)	1780 ± 408	3500 ± 655
	t _{1/2z} (h)	6.76 ± 1.70	6.39 ± 1.40
	CL _{SS} /F (L/h)	35.4 ± 8.06	35.4 ± 6.3

平均 ± SD

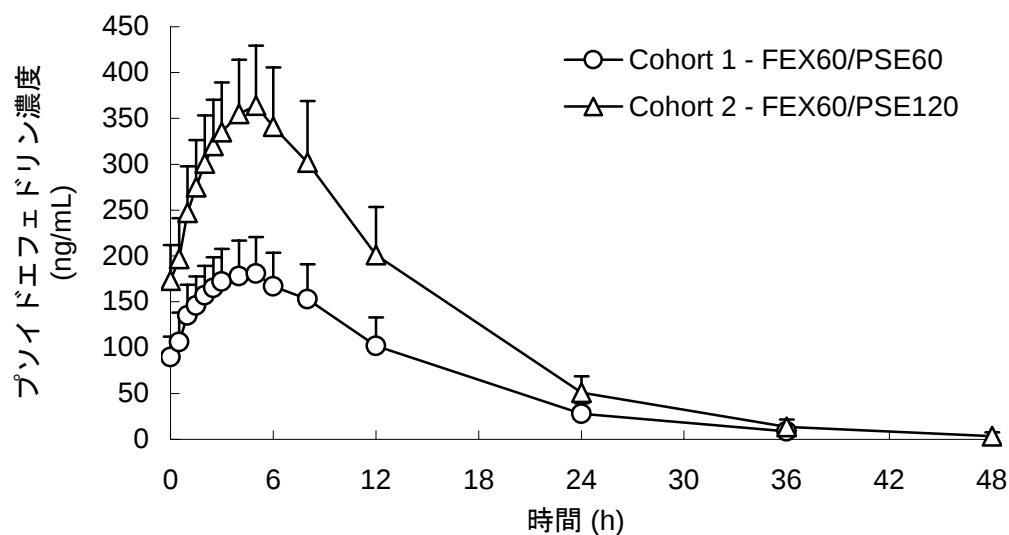
a 中央値（最小—最大）

図 3 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は
FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間までの
血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値±SD）（BDR11250 試験）



2.7.2 臨床薬理試験 ディレグラ配合錠

図4-日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中ブソイドエフェドリン濃度推移（平均値+SD）（BDR11250 試験）



2.2 国内食事の影響試験（ALI11251 試験）

日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX/PSE 配合剤を空腹時又は食後に単回投与し、本配合錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー法により検討した。

2.2.1 フェキソフェナジンの薬物動態

日本人健康成人男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータを表 4 に、血漿中フェキソフェナジン濃度の推移を図 5 に示す。

FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したとき、血漿中フェキソフェナジン $t_{\max}$ はそれぞれ約 1.5 時間及び 3 時間であり、食事によって延長する傾向が、 $C_{\max}$ はそれぞれ 350 ng/mL 及び 117 ng/mL であり、食事によって低下する傾向が見られた。また、 AUC_{0-72} （平均）はそれぞれ 2080 ng/mL 及び 770 ng/mL であり、 $C_{\max}$ と同様に食事によって低下する傾向を示した。一方、 $t_{1/2z}$ はそれぞれ約 12 時間及び 16 時間と延長傾向にはあったものの、その変動係数は共に 50% 程度と大きく、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-72} ほどの差は見られなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

表 4 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）

PK parameters	FDC Fasted	FDC Fed
N	18	17
$C_{\max}$ (ng/mL)	350 ± 143 (323) [41.0]	117 ± 27.3 (114) [23.3]
$t_{\max}^a$ (h)	1.50 (0.50 - 3.00)	3.00 (1.00 - 5.00)
t_{lag}^a (h)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 1.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	2080 ± 603 (2000) [29.0]	761 ± 186 (738) [24.4]
AUC_{0-72} (ng•h/mL)	2080 ± 602 (2000) [28.9]	770 ± 185 (748) [24.0]
AUC (ng•h/mL)	2100 ± 605 (2020) [28.8]	795 ± 202 (769) [25.4]
$t_{1/2z}$ (h)	12.2 ± 6.05 (10.8) [49.4]	16.4 ± 8.29 (14.5) [50.4]
MRT (h)	8.10 ± 1.97 (7.90) [24.3]	12.8 ± 4.41 (12.0) [34.6]

Tabulated values are Mean ± SD(Geometric Mean)[CV%]

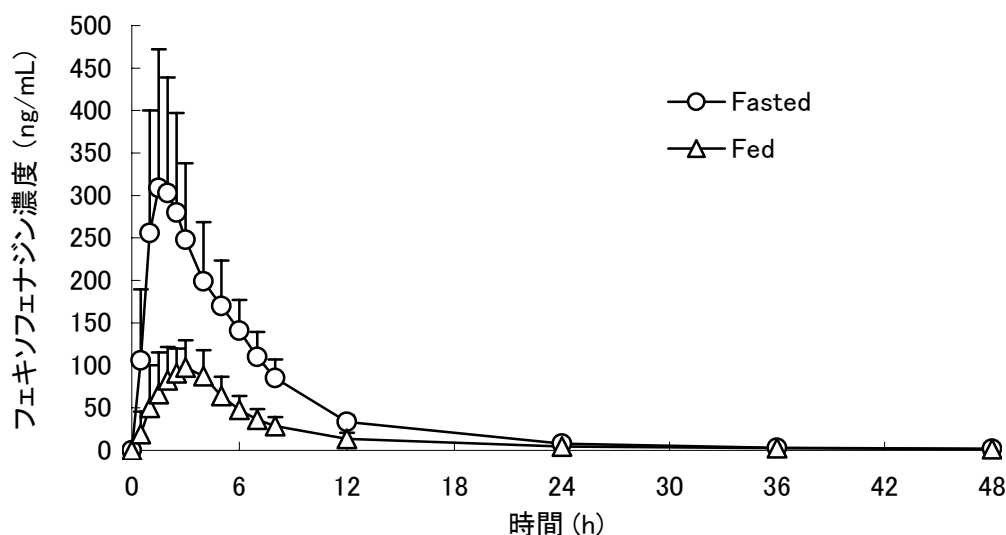
^a Median (Min - Max)

Source = PKS Study : ALI11251; Scenario: P-D-A-EV-OD-E01, Version 2

FDC（Fix dose combination）：配合

2.7.2 臨床薬理試験 ディレグラ配合錠

図 5 -日本人健康成人男性被験者に、FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を
空腹時又は食後に単回投与したときの
血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値±SD）（ALI11251 試験）



FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を食後に単回経口投与したときの、空腹時投与に対する血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討した（表 5）。その結果、空腹時に対する食後投与時の幾何平均比の 90%両側信頼区間は、 C_{max} が 0.29～0.43、 AUC_{0-72} が 0.33～0.43 であった。したがって、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）投与時の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ものと考えられた。

表 5 -日本人健康成人男性被験者における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の
空腹時に対する食後投与時のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ
（ALI11251 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max}	Fed / Fasted	0.35	(0.29 to 0.43)
AUC_{0-72}	Fed / Fasted	0.37	(0.33 to 0.43)

2.2.2 プソイドエフェドリンの薬物動態

日本人健康成人男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータを表 6 に、血漿中プソイドエフェドリン濃度の推移を図 6 に示す。

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

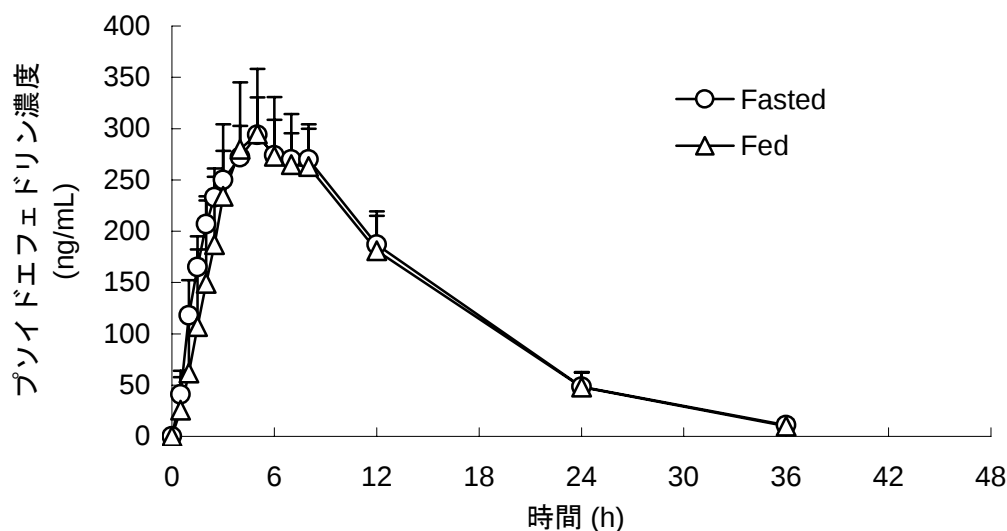
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したとき、血漿中プソイドエフェドリンの $t_{\max}$ は共に 5 時間、 $C_{\max}$ は共に約 300 ng/mL、 AUC_{0-72} は共に約 4500 ng・h/mL、また、 $t_{1/2z}$ も共に約 6 時間とほぼ同様の値を示し、プソイドエフェドリンの薬物動態に対する食事の影響は見られなかった。

表 6 -日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）

PK parameters	FDC Fasted	FDC Fed
N	18	17
$C_{\max}$ (ng/mL)	299 ± 31.6 (298) [10.6]	309 ± 41.7 (306) [13.5]
$t_{\max}^a$ (h)	5.00 (3.00 - 8.00)	5.00 (2.50 - 12.00)
t_{lag}^a (h)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 1.00)
AUC_{last} (ng・h/mL)	4550 ± 609 (4510) [13.4]	4340 ± 695 (4290) [16.0]
AUC_{0-72} (ng・h/mL)	4610 ± 599 (4570) [13.0]	4400 ± 695 (4350) [15.8]
AUC (ng・h/mL)	4610 ± 601 (4580) [13.0]	4400 ± 698 (4350) [15.9]
$t_{1/2z}$ (h)	5.98 ± 0.991 (5.90) [16.6]	5.94 ± 1.05 (5.85) [17.7]
MRT (h)	11.2 ± 1.15 (11.1) [10.2]	11.3 ± 1.34 (11.3) [11.9]
Tabulated values are Mean ± SD(Geometric Mean)[CV%]		
^a Median (Min - Max)		
Source = PKS Study : ALI11251; Scenario: P-D-A-EV-OD-E01, Version 2		

FDC（Fix dose combination）：配合

図 6 -日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を
空腹時又は食後に単回投与したときの
血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値+SD）（ALI11251 試験）



FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を食後に単回経口投与したときの、空腹時投与に対するプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティを検討した（表 7）。その結果、空腹時に対する食後投与時の幾何平均比の 90%両側信頼区間は、 C_{max} が 0.96～1.10、 AUC_{0-72} が 0.90～1.00 であった。したがって、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）投与時の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ことが示された。

表 7 -日本人健康成人男性被験者における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の空腹時に対する食後投与時のプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティ
（ALI11251 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C_{max}	Fed / Fasted	1.02	(0.96 to 1.10)
AUC_{0-72}	Fed / Fasted	0.95	(0.90 to 1.00)

2.3 海外薬物相互作用試験（PJPR0043）

外国人健康男性被験者を対象として、FEX 60 mg（FEX60）錠単独、PSE 120 mg（PSE120）錠（徐放性製剤、Sudafed 12-Hour）単独、あるいは両剤併用を、それぞれ反復投与し、フェキソフェナジ

2.7.2 臨床薬理試験 ディレグラ配合錠

ンとプソイドエフェドリンの薬物動態学的相互作用を検討した。本試験は、非盲検、ランダム化、反復投与、3期クロスオーバー法により実施した。

2.3.1 フェキソフェナジンに対するプソイドエフェドリンの影響

外国人健康成人男性被験者に、FEX60錠を単独、又はFEX60錠及びPSE120錠を併用で1日2回5日間投与したときの、投与開始5日目最終投与後における血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ及びその統計解析の結果を表8に示す。

反復投与開始5日目最終投与後における、FEX単独投与時に対するFEX及びPSE併用投与時の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータの幾何平均比の両側90%信頼区間は、 AUC_{0-12} が91.5%~117.4%、 C_{max} が78.5%~112.3%であり、血漿中フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、PSE併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。したがって、PSEの併用投与により、フェキソフェナジンの反復投与時における薬物動態は影響を受けないことが示された。

表8-外国人健康成人男性被験者にFEX60錠を単独、又はFEX60錠及びPSE120錠を併用して反復投与したときの投与開始5日目最終投与後における血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側90%信頼区間（PJPR0043試験）

	投与	平均	CV%	幾何平均	対比	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
C_{max}	A	269.67	56.19	231.68			
(ng/mL)	C	234.47	39.17	217.47	C/A	93.87	78.5~112.3
AUC_{0-12}	A	1543.95	44.41	1396.22			
(ng•h/mL)	C	1530.23	33.05	1447.19	C/A	103.65	91.5~117.4

N=21

A : FEX60 単独投与

C : FEX60 及び PSE120 併用投与

2.3.2 プソイドエフェドリンに対するフェキソフェナジンの影響

外国人健康成人男性被験者に、PSE120錠を単独、又はFEX60錠及びPSE120錠を併用で1日2回5日間投与したときの、投与開始5日目最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及びその統計解析の結果を表9に示す。

反復投与開始5日目最終投与後における、PSE単独投与時に対するFEX及びPSE併用投与時の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータの幾何平均比の両側90%信頼区間は、 AUC_{0-12} が

2.7.2 臨床薬理試験 ディレグラ配合錠

93.3%～99.9%、 $C_{\max}$ が 94.0%～101.4%であり、血漿中プソイドエフェドリンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} は、FEX 併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。したがって、FEX の併用投与により、プソイドエフェドリンの反復投与時における薬物動態は影響を受けないことが示された。

表 9 -外国人健康成人男性に PSE 120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して反復投与したときの、投与開始後 5 日最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側 90%信頼区間（PJPR0043 試験）

	投与	平均	CV%	幾何平均	対比	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
$C_{\max}$	B	415.06	22.01	404.63			
(ng/mL)	C	400.70	17.57	395.10	C/B	97.64	94.0～101.4
AUC_{0-12}	B	4077.65	21.43	3980.92			
(ng・h/mL)	C	3910.74	18.96	3842.74	C/B	96.53	93.3～99.9

N=21

B : PSE120 単独投与

C : FEX60 及び PSE120 併用投与

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康成人男性被験者における薬物動態

3.1.1 フェキソフェナジンの薬物動態

日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時に反復経口投与した BDR11250 試験、及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時に単回経口投与した ALI11251 試験から得られた薬物動態パラメータを比較した（表 10）。

FEX/PSE 配合錠投与時における血漿中フェキソフェナジンの $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2z}$ については、その標準偏差や範囲（最大—最小）を考慮すると、試験間における大きな違いも見られない。

表 10 - 日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験及び ALI11251 試験における
血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ

	BDR11250		ALI11251
	反復投与 初回投与後	反復投与 開始後 5 日目	単回投与 ^b
	配合錠 ^a	配合錠 ^a	配合錠 ^a
用量	FEX60 /PSE120	FEX60 /PSE120	FEX60 /PSE120
N	28	28	18
$C_{\max}$ (ng/mL)	315 ± 126	328 ± 148	350 ± 143
$t_{\max}$ ^c (h)	1.75 (1.00-5.00)	1.75 (1.00-4.00)	1.50 (0.50-3.00)
$t_{1/2z}$ (h)	-	18.4 ± 8.58	12.2 ± 6.05

平均±SD

a : FEX30/PSE60 配合錠 2 錠

b : 空腹時投与

c : 中央値（最小—最大）

3.1.2 プソイドエフェドリンの薬物動態

3.1.2.1 吸収

日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に反復経口投与したとき (BDR11250 試験)、初回投与後の血漿中プソイドエフェドリンの $t_{\max}$ はいずれも 5 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 119 ng/mL 及び 251 ng/mL であった。また、投与開始 5 日目最終投与後の $t_{\max}$ はいずれも 5 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 186 ng/mL 及び 371 ng/mL であった (表 3)。

また、日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を空腹時に単回投与したとき (ALI11251 試験)、血漿中プソイドエフェドリンの $t_{\max}$ は 5 時間、 $C_{\max}$ は約 300 ng/mL であった (表 6)。

すなわち、FEX/PSE 配合錠を経口投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの最高血漿中濃度到達時間は約 5 時間と比較的緩徐な吸収速度を示しており、これは、本配合剤の PSE 含有部分が有する徐放機構に由来した薬物動態学的特徴と考えられる。また、PSE の用量にほぼ比例して最高血漿中濃度が増加していることから、PSE 60~120 mg 経口投与後、プソイドエフェドリンは用量にほぼ比例して循環血中に吸収されることが示唆された。

3.1.2.2 分布

日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に反復経口投与したとき (BDR11250 試験)、血漿中プソイドエフェドリンの定常状態における V_z/F (平均) はそれぞれ 332 L 及び 323 L と大きく、また用量にかかわらずほぼ同様であった [Module2.7.6 表 10]。

プソイドエフェドリンの *in vivo* における血漿タンパクとの結合率は 0.2~1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で $79.4 \pm 7.3\%$ であった(1)。また、プソイドエフェドリンは、投与量の 0.5% が乳汁中に移行するとの報告されている。

3.1.2.3 代謝

プ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、活性代謝物のノルプ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(2)。

3.1.2.4 排泄

プ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ことが報告されている(2)、プソイドエフェドリンの体内からの消失は、主に腎排泄によるものと考えられる。また、消失半減期は、尿中 pH が 6 未満では短縮し、8 を超えると延長する可能性がある(3)。

日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠(FEX 60 mg / PSE 60 mg) 及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に反復経口投与したとき (BDR11250 試験)、血漿中プソイドエフェドリンの定常状態における $t_{1/2z}$ はそれぞれ約 6.8 時間及び 6.4 時間、CL/F (平均) は共に約 35 L/h であり、 $t_{1/2z}$ 及び CL/F いずれも用量にかかわらずほぼ同様であった (表 3)。また、日本人健康成人男性被験者 FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に単回経口投与したとき (ALI11251 試験) の血漿中プソイドエフェドリンの $t_{1/2z}$ は約 6 時間であった (表 6)ことから、単回投与及び反復投与時における血漿中プソイドエフェドリンの $t_{1/2z}$ は同様であると考えられた。

3.1.2.5 定常状態－蓄積比

日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠(FEX 60 mg / PSE 60 mg) 及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復投与したとき (BDR11250 試験)、PSE の用量にかかわらず、血漿中プソイドエフェドリン濃度は投与後 1 日以内に定常状態に到達し、その蓄積比は約 1.6 であった (2.1.2)。また、日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に経口投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの $t_{1/2z}$ は、単回投与時が約 6 時間 (表 6)、反復投与時定常状態下が約 6.5 時間 (表 3) であり、用量や投与回数に依存せずほぼ同様であった。

3.1.2.6 用量比例性

日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠(FEX 60 mg / PSE 60 mg) 及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復投与したとき (BDR11250 試験)、血漿中プソイドエフェドリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量比例性を示した (2.1.2)。

3.2 薬物動態の内因性変動要因

3.2.1 腎障害における薬物動態

プソイドエフェドリンは、経口投与後その43～96%が尿中に未変化体として排泄される(1)ことから、腎機能障害患者においてクリアランスの低下に伴う消失半減期の延長や蓄積の可能性が考えられる。

3.3 薬物動態の外因性変動要因

3.3.1 食事の影響

日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を単回経口投与したとき (ALI11251 試験)、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} の幾何平均比の両側 90%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 (2.2)。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の影響を受けないが、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。

3.4 薬物間相互作用

3.4.1 フェキソフェナジンに対する他剤の影響 (薬物動態的相互作用)

3.4.1.1 プソイドエフェドリン

外国人健康成人男性に FEX60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠 (徐放性製剤) を併用で反復経口投与したとき (PJP0043 試験)、定常状態における、FEX 単独投与時に対する FEX 及び PSE 併用投与時の血漿中フェキソフェナジンの幾何平均比の両側 90%信頼区間は、 C_{max} が 78.5～112.3%、 AUC_{0-12} が 91.5～117.4%であった (2.3.1) ことから、フェキソフェナジンの定常状態におけるバイオアベイラビリティにプソイドエフェドリンの併用投与は影響を及ぼさないと考えられた。またこの結果は、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を 1 日 2 回反復投与したとき (BDR11250 試験) のフェキソフェナジンの定常状態におけるバイオアベイラビリティが、アレグラ錠 60 mg を投与したときの値とほぼ同様であった (表 2) ことから支持される。

3.4.2 プソイドエフェドリンに対する他剤の影響（薬物動態的相互作用）

プソイドエフェドリンの血漿タンパク結合率はそれほど高くないこと（3.1.2.2）、その消失過程は主に腎排泄によるものでありほとんど代謝を受けないこと（3.1.2.3）から、タンパク結合や代謝を介した他剤との重大な薬物動態学的相互作用を示すことはほぼないと考えられる。

3.4.2.1 フェキソフェナジン

外国人健康成人男性に PSE120 錠（徐放性製剤）を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用で反復経口投与したとき（PJPR0043 試験）、定常状態における、PSE 単独投与時に対する FEX 及び PSE 併用投与時の血漿中プソイドエフェドリンの幾何平均比の両側 90%信頼区間は、 $C_{\max}$ が 94.0～101.4%、 AUC_{0-12} が 93.3～99.9%であった（表 9）ことから、プソイドエフェドリンの定常状態におけるバイオアベイラビリティにフェキソフェナジンの併用投与は影響を及ぼさないことが示された。また、日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を 1 日 2 回反復投与したとき（BDR11250 試験）のプソイドエフェドリンの定常状態におけるバイオアベイラビリティは、外国人に PSE120 徐放錠（PSE 120 mg）を反復投与したとき（PJPR0043 試験）の値と大きく異ならなかった（表 11）。

表 11 -日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験及び外国人健康成人男性を対象とした PJPR0043 試験における定常状態の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ

	BDR11250	PJPR0043
	FEX/PSE 配合錠 FEX60/PSE120	PSE120
N	28	21
$C_{\max}$ (ng/mL)	371 (17.2)	415.06 (22.01)
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	3500 (18.7)	4077.65 (21.43)
平均 (CV%)		

3.4.3 薬力学的相互作用

3.4.3.1 プソイドエフェドリン

モノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬）との併用により、プソイドエフェドリンの代謝速度は低下する。MAO 阻害薬、三環系抗うつ薬、アドレナリン作動性神経遮断薬（メチルドーパ、レセルピン等）又は β 受容体拮抗薬との併用により血圧が上昇する可能性がある。また、その他の交感神経作用薬（鼻づまり改善薬、食欲抑制薬、アンフェタミン）との併用によりプソイドエフェドリンの中樞や心臓循環器系への作用を増強させる可能性が考えられる(4)。

3.5 心血管系へ及ぼす影響

日本人健康成人男性被験者に、FEX 60 mg 錠（アレグラ錠）を 52 名、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）を 26 名又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を 28 名に 1 日 2 回反復投与したとき、FEX60 mg 投与群に比較して、FEX60 mg / PSE60 mg 投与群または FEX60 mg / PSE120 mg 投与群では QTc 間隔の有意な変化は見られなかった。

日本人健康成人男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時又は食後に単回投与したとき、QTc 間隔が 430 ms 以上及びベースラインからの QTc 間隔の増加が 30 ms 以上である被験者は認められなかった [Module2.7.6 2.2]。

ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、FEX 60 mg 錠を 215 名、PSE 120 mg 錠を 215 名又は FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠を 213 名に 1 日 2 回投与したとき、表 12 の通り FEX60 mg 投与群及び PSE120 mg 投与群に比較して、FEX60 mg / PSE120 mg 投与群では QTc 間隔の有意な変化は見られなかった。

表 12 -標準 12 誘導心電図 QT/QTc—安全性解析集団（PJPR0035）

		Treatment Group		
		Fexofenadine	Pseudoephedrine	Combination
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
QT(msec)	Baseline	375.2 $\pm$ 31.06	374.8 $\pm$ 26.48	374.1 $\pm$ 32.60
	Final	374.0 $\pm$ 27.15	366.2 $\pm$ 27.70	368.1 $\pm$ 28.14
	Change	-1.2 $\pm$ 28.14	-8.6 $\pm$ 24.40	-6.0 $\pm$ 38.18
	P-value ¹	0.0004 ²	0.8278 ³	
	n	215	212	213
QTc(msec)	Baseline	389.6 $\pm$ 29.03	388.4 $\pm$ 25.50	391.0 $\pm$ 31.37
	Final	392.3 $\pm$ 23.81	388.9 $\pm$ 24.53	393.2 $\pm$ 23.27
	Change	2.7 $\pm$ 28.25	0.5 $\pm$ 22.18	2.3 $\pm$ 34.77
	P-value ¹	0.6164	0.4442	

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

	n	215 ²	212 ³	213
1. P-value from ANCOVA model on ranked data including treatment and site as factors and value as covariate 2. Comparison of fexofenadine versus the combination 3. Comparison of Pseudoephedrin versus the combination				

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

4 特別な試験

該当なし

5 参考文献

1. Alice E. Till, Leslie Z. Benet. Renal Excretion of Pseudoephedrine in the Rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979; 211:555-560. [資料番号 5.4-21]
2. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. Pharmacotherapy. 1993; 13 (6 Part 2):116S-28S. [資料番号 5.4-22]
3. Ronald G. Kuntzman, Irene Tsai, Leonard Brand, Lester C. Mark. Brand L et al. 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. [資料番号 5.4-25]
4. Pharmacy Law: The Role of the Pharmacist Regarding Behind-the-Counter Pseudoephedrine Cold and Sinus Products. From The CE Solution website
http://www.thecesolution.com/ce/lessons/Bayer_PSE_090106/Bayer_Pseudoephedrine.pdf Sep.1.2006. [資料番号 5.4-26]

6 付録

表 13 -外因性要因の影響を検討した試験の要約 - 食事の影響に関するバイオアベイラビリティ試験 (ALI11251 試験)

試験番号 (実施国)	試験 の 目的	試験 デザイン	対象 被験者 被験 者数 年齢 範囲	製剤 [Batch No.] 食事条件 投与経路	分析 対象	食事 条件 用量	パラメータの算術 平均（標準偏差）								幾何平均の 比 [90%CI] (食後/ 空腹時)	添付資 料番 号	
							t _{max} については中央値（最小・最大）										
							C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{lag} (h)	AUC _{last} (ng・h /mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng・h /mL)	AUC (ng・h /mL)	t _{1/2z} (h)	MRT (h)			
ALI11251 (日本)	食事 の 影響 安全 性	非盲検 ランダム化 2 期 クロス オーバー 単回投与	健康 被験者 男性 18 名 20-45 歳	FEX30 /PSE60 配合錠 空腹時 又は食後 単回経口 投与	フェキ ソフェ ナジン	空腹時 FEX60/ PSE120	350 (143)	1.50 (0.50 - 3.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	2080 (603)	2080 (602)	2100 (605)	12.2 (6.05)	8.10 (1.97)	C _{max} 0.35 [0.29-0.43] AUC 0.38 [0.33-0.44] AUC _{last} 0.37 [0.32-0.43] AUC ₀₋₇₂ 0.37 [0.33-0.43]	5.3. 3.4 -1	
						食後 FEX60/ PSE120	117 (27.3)	3.00 (1.00 - 5.00)	0.00 (0.00 - 1.00)	761 (186)	770 (185)	795 (202)	16.4 (8.29)	12.8 (4.41)			
						プソイ ドエフ ェドリン	空腹時 FEX60/ PSE120	299 (31.6)	5.00 (3.00 - 8.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	4550 (609)	4610 (599)	4610 (601)	5.98 (0.991)	11.2 (1.15)		C _{max} 1.02 [0.96-1.10] AUC 0.95 [0.90-1.00] AUC _{last} 0.95 [0.90-1.00] AUC ₀₋₇₂ 0.95 [0.90-1.00]
							食後 FEX60/ PSE120	309 (41.7)	5.00 (2.50 - 12.00)	0.00 (0.00 - 1.00)	4340 (695)	4400 (695)	4400 (698)	5.94 (1.05)	11.3 (1.34)		

2.7.2 臨床薬理試験
ディレグラ配合錠

表 14 - 外因性要因の影響を検討した試験の要約 – 薬物相互作用に関する薬物動態試験 (PJPR0043)

試験番号 (実施国)	試験 の 目的	試験 デザイン	対象 被験者 被験者数 年齢範囲	製剤 投与量 [Batch No.] 投与経路	分析 対象	製剤	パラメータの算術 平均 (CV%)		幾何平均の比 [90%CI] (FDC/ Allegra)	添付資 料番号
							C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng•h/mL)		
PJPR0043 (米国)	薬物 相互 作用 試験	非盲検 ランダム化 3期 クロス オーバー 反復投与	健康被験者 男性 22名 18-43歳	FEX60 [REDACTED] PSE120 [REDACTED] 空腹時 反復 経口投与	フェキ ソフェ ナジン	FEX60 単独	269.67 (56.19)	1543.95 (44.41)	C _{max,ss} 93.87 [78.5-112.3] AUC _{ss(0-12)} 103.65 [91.5-117.4]	5.3.3.4 -2
						PSE120 及び FEX60 併用	234.47 (39.17)	1530.23 (33.05)		
				空腹時 反復 経口投与	ブソイ ドエフ ェドリ ン	PSE120 単独	415.06 (22.01)	4077.65 (21.43)	C _{max,ss} 97.64 [94.0-101.4] AUC _{ss(0-12)} 96.53 [93.3-99.9]	
						PSE120 及び EEX60 併用	400.70 (17.57)	3910.74 (18.96)		