

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレグラドライシロップ 5%
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩
[申請者名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児に係る再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

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

記

頁	行	訂正後	訂正前
16	上 8	SFY10717試験における日本人患児（ <u>2</u> 歳以上12歳未満）のベースラインからの3鼻症状合計スコア変化量	SFY10717試験における日本人患児（ <u>6</u> ヵ月以上12歳未満）のベースラインからの3鼻症状合計スコア変化量

（下線部変更）

審査報告書

平成 25 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕	アレグラドライシロップ 5%
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 4 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 g 中にフェキソフェナジン塩酸塩 50 mg を含有するドライシロップ剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 10 月 31 日

[販 売 名] アレグラドライシロップ 5%
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 4 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 6 ヶ月以上 7 歳未満の患児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤を年少患児に投与した際の安全性及び有効性について、現時点では特段の問題はないものとするが、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、並びに有効性をさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

[用法・用量] [成人]
通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
[小児]
通常、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 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）、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 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
通常、2 歳以上 7 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 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）、6 ヶ月以上 2 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 15 mg（ドライシロップとして 0.3 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 22 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アレグラドライシロップ 5%
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	サノフィ・アベンティス株式会社 (現 サノフィ株式会社)
〔申請年月日〕	平成 24 年 4 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 g 中にフェキソフェナジン塩酸塩 50 mg を含有するドライシロップ剤
〔申請時効能・効果〕	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒
〔申請時用法・用量〕	通常、6 ヶ月以上 2 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 15 mg（ドライシロップとして 0.3 g）、2 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 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）、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 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

本剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び錠剤との生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるフェキソフェナジン塩酸塩（本薬）は、米国マリオン メレル ダウ社（現 サノフィ社）により開発されたヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。

本邦においては、本薬の錠剤（アレグラ錠 60 mg）が、成人に対して 1 回 60 mg を 1 日 2 回の用法・用量で、2000 年 9 月にアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、2002 年 4 月に皮膚疾患に伴うそう痒に係る効能・効果で承認されている。2006 年 10 月には、30 mg 錠（アレグラ錠 30 mg）の剤形追加及び 7 歳以上の小児に対する用法・用量（7 歳以上 12 歳未満には 1 回 30 mg、12 歳以上には 1 回 60 mg を 1 日 2 回）が承認されている。また、本薬の口腔内崩壊錠（アレグラ OD 錠 60 mg）も、錠剤と同一の効能・効果及び用法・用量で 2010 年 12 月に承認されている。

海外においては、2012年3月現在、本薬の錠剤及び経口懸濁液が100以上の国及び地域で承認されており、そのうち27の国及び地域で6ヵ月以上7歳未満の小児を含む適応を有している。

ドライシロップ剤である本剤は、乳幼児を含む7歳未満の小児においても適用可能な剤形として2010年10月より開発され、今般、国内臨床試験に基づき、6ヵ月以上7歳未満の小児用量を含めた承認申請が行われた。なお、海外では本薬の小児に適用可能な剤形として経口懸濁液が承認されており、本剤と同一処方の製剤は海外において開発されていない。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本薬の薬理作用発現について、年齢による影響はないと考えられること、本薬の安全性薬理に関連する臨床上懸念すべき事項は認められていないことから、本申請に際して新たな試験は実施されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収及び分布に関する資料として、幼若ラットにおける経口投与時の試験成績が提出された。ラットにテルフェナジンを経口投与すると、肝臓でCYP3A4により速やかに代謝され、血漿中にはフェキソフェナジンが主代謝物として存在することから、テルフェナジンの標識体 (^{14}C 標識体) を用いた試験成績が提出されている。 ^{14}C 標識体は液体シンチレーションカウンター (検出限界: バックグラウンド値の2倍) により、血漿中又は組織中のテルフェナジン (未変化体)、フェキソフェナジン (主代謝物) 及び MDL-4829 (代謝物) 濃度はラジオ液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定された。

(1) 吸収

1) 幼若ラット単回投与試験 (参考資料 4.2.2.7)

5日齢、1、2、3及び5週齢の幼若ラット (各群雄性3例) に ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の放射能、テルフェナジン、フェキソフェナジン及び MDL-4829 の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。いずれの測定物質においても週齢に伴って $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が減少し、 $t_{\max}$ 又は $t_{1/2}$ が短縮する傾向が認められた。

表1 幼若ラットに ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの
 ^{14}C 標識体、テルフェナジン、フェキソフェナジン及び MDL-4829 の薬物動態パラメータ

	齢	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
^{14}C 標識体 a)	5 日	3.46±0.51	47.00±1.17	4.0	8.1±0.3
	1 週	3.33±0.27	47.28±1.34	4.0	7.0±0.3
	2 週	2.56±0.08	28.27±0.87	2.0	5.5±0.2
	3 週	0.90±0.17	6.56±0.93	2.0	3.7±0.1
	5 週	0.65±0.11	5.06±0.36	2.0	4.3±0.1
テルフェナジン	5 日	0.56±0.08	3.13±0.13	2.67±1.15	-
	1 週	0.43±0.05	2.31±0.59	2.00±0.00	-
	2 週	0.31±0.08	1.39±0.35	2.00±0.00	-
	3 週	0.09±0.02	0.27±0.02	1.00±0.87	-
	5 週	0.04±0.02	0.08±0.04	1.00±0.87	-
フェキソフェナジン	5 日	1.57±0.17	21.36±0.48	5.33±2.31	-
	1 週	1.57±0.14	21.32±0.92	4.00±0.00	-
	2 週	1.19±0.00	12.98±0.46	2.67±1.15	-
	3 週	0.36±0.04	1.83±0.19	2.00±0.00	-
	5 週	0.22±0.05	1.07±0.16	1.50±0.87	-
MDL-4829	5 日	0.18±0.03	2.51±0.16	3.33±1.15	-
	1 週	0.20±0.01	3.07±0.35	4.67±3.06	-
	2 週	0.15±0.03	1.67±0.10	4.00±0.00	-
	3 週	0.10±0.04	0.60±0.15	2.67±1.15	-
	5 週	0.10±0.02	0.56±0.03	3.33±1.15	-

平均値±標準偏差

a) $C_{\max}$ は $\mu\text{g eq}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-24} は $\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$

$C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 AUC ：血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期。各 3 例。

(2) 分布

1) 幼若ラット単回投与試験（参考資料 4.2.2.7）

5 日齢、1、2、3 及び 5 週齢の幼若ラット（各群雄性 3 例）に ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中の放射能は週齢に伴って減少する傾向が認められた。いずれの週齢においても、組織中の放射能は投与後 2～4 時間に最高濃度を示し、肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、脳の順であった。組織中のテルフェナジン、フェキソフェナジン及び MDL-4829 も放射能と同様に分布し、いずれも投与後 24 時間までに大部分が定量下限まで減少した。

<審査の概略>

機構は、今回提出された幼若ラット単回経口投与試験において、週齢が若いほどフェキソフェナジンの暴露量が増加することが示唆されていることから、臨床での年少患児における本薬の安全性については慎重に検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性に関する資料として、幼若ラットを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、フェキソフェナジンはテルフェナジンの主代謝物であることから、テルフェナジン投与時の試験成績に基づき本薬の毒性が評価されている。

(1) 単回投与毒性試験（参考資料 4.2.3.5.4-1）

幼若 SD ラットを用いたテルフェナジン単回経口投与による毒性試験が実施され、 LD_{50} 値は 1～2 日齢ラットでは 1000 mg/kg 未満、7～8 日齢ラットでは 437.8 mg/kg 及び 5 週齢ラットでは 5000 mg/kg

超と判断されている。7～8 日齢ラットの LD₅₀ 値が 5 週齢ラットの LD₅₀ 値と比較して著しく低かったことについては、5 日～2 週齢ラットにテルフェナジンを投与したとき、血漿中及び組織中のテルフェナジンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 3～5 週齢ラットと比較して高いこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）、成熟イヌの毒性試験（アレグラ錠初回申請時資料）においてテルフェナジンの毒性はフェキソフェナジンの毒性よりも強いことが示唆されていることから、テルフェナジンの血漿中及び組織中濃度が高くなり、毒性が強く発現したことによると判断されている。

(2) 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験

幼若ラット（投与開始時 7 日齢）における 2 週間経口投与試験、並びに幼若ラット（投与開始時 5 日齢）における 17 日間経口投与及び生殖発生毒性試験が実施された。2 週間経口投与試験では、幼若ラットに特異的な所見は認められなかったが、成熟ラットを用いた 3 ヶ月経口投与毒性試験及び 6 ヶ月混餌投与毒性試験（アレグラ錠初回申請時資料）と比較して、より低用量で死亡が認められた。これについては、テルフェナジン及びフェキソフェナジンの暴露量が幼若動物でより高かったことが要因と考察されている。1 週齢及び 3 週齢の幼若ラットにテルフェナジン 20 mg/kg を投与したときのフェキソフェナジン暴露量（C_{max} 及び AUC、「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）は、日本人小児に本薬を臨床予定用量（2 歳未満に 15 mg、2 歳以上 7 歳未満に 30 mg）で投与したとき（「3. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）と比較して、C_{max} で 10.0～12.1 倍（1 週齢ラット）及び 2.3～2.8 倍（3 週齢ラット）、AUC で 19.6～20.1 倍（1 週齢ラット）及び 1.7 倍（3 週齢ラット）であることから、2 週間経口投与試験の無毒性量（60 mg/kg/日）におけるフェキソフェナジン暴露量は臨床における小児の暴露量を上回るものと判断されている。

1) 幼若ラットにおける 2 週間反復投与試験（4.2.3.5.4-2）

幼若 SD ラット（投与開始時 7 日齢）にテルフェナジン 0（溶媒：0.5%メチルセルロース/0.5% Tween20 混合液）、20、60 及び 180 mg/kg が 1 日 1 回、2 週間経口投与され、最終投与後 9 日間の休薬期間における回復性が評価された。180 mg/kg/日投与群では、23/36 例が投与後 9 日目までに死亡した。これらの死亡例のうち敗血症又は外傷が死因と判断された各 1 例を除き死因は特定されなかったが、対照群では死亡例は認められなかったことから、テルフェナジン投与との関連性は否定できないと判断されている。60 mg/kg/日投与群では、1/36 例が投与後 6 日目に死亡したが、肺の所見より誤投与の可能性があると判断されている。180 mg/kg/日投与群では、臓器絶対重量の低下を伴う体重増加抑制、腎乳頭部の石灰沈着及び赤血球パラメータの増加等が認められ、赤血球パラメータの増加を除いて回復性は認められなかった。腎乳頭部の石灰沈着については、テルフェナジン投与との関連性はあるものと判断されているが、石灰沈着の程度は軽微から軽度であったこと、尿細管腔に生じており上皮細胞の炎症を伴わなかったこと及びラットで自然発生的に認められる変化であることから、毒性学的に意義の乏しい所見と判断されている。また、赤血球パラメータの増加については、母動物の哺育状態及び遺伝的性質の差に起因して出生児の成長に差が生じたことによると考えられており、テルフェナジン投与との関連はないと判断されている。

以上の結果より、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。

2) 幼若ラットにおける 17 日間反復投与試験及び生殖発生毒性試験（4.2.3.5.4-3）

幼若 SD ラット(投与開始時 5 日齢)にテルフェナジン 0(溶媒:0.5%メチルセルロース/0.5% Tween20 混合液)、20、40 及び 80 mg/kg が 1 日 1 回、17 日間経口投与され、機能、感覚器発達、行動及び学習能の成長発達に関する検討が実施された。さらに投与終了後 10 週齢以降は同群の雌雄で交配を行い、各群交尾成立雌の約半数は妊娠 15 日目に帝王切開し、残りの約半数は出産させ次世代児の生存状況等の生殖能に関する検討が実施された。テルフェナジン投与期間中に、20 mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制が、80 mg/kg/日投与群に一過性の軟便及び投与後 5～8 日目に死亡例が 7/40 例認められたが、体重増加抑制は 10 週齢までに回復性が認められた。80 mg/kg/日投与群で正向反射成功率及び歯芽萌出率が軽度低下したが、これらの項目の観察日(10～12 日齢、投与後 6～8 日目)は強い毒性が出ていた時期に相当することから、テルフェナジン投与との関連があるものと判断されている。また、生殖能、次世代児の発生及び発育に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、無毒性量は成長発達に関して 40 mg/kg/日、生殖能に関して 80 mg/kg/日と判断されている。なお、幼若ラットにおいて成長発達への影響が認められたテルフェナジン 80 mg/kg/日を投与したときのフェキソフェナジン暴露量¹は、臨床における小児の暴露量(「3. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)と比較して C_{max} で 30.3～36.6 倍、AUC で 47.6～49.0 倍であること、及び本試験結果はフェキソフェナジンよりも毒性の強いテルフェナジンを投与した結果であること等を踏まえると、フェキソフェナジンの小児における成長発達に対するリスクはほとんどないものと判断されている。

(3) 不純物に関する安全性評価

本剤の製剤中間体()のため、 で した本薬の ()製造に用いられる 添加物 A* は、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日医薬審発第 0624001 号)において最終製剤中の理論残留量が安全性の確認が必要とされている閾値(0.2 mg/日)を超えることから、 添加物 A* の安全性評価が行われた。 添加物 A* の単回及び反復経口投与毒性試験成績、遺伝毒性試験成績並びに反復投与毒性試験の NOEL 値に基づいて算出された体重 20 kg の小児における暴露限度値 16 mg/日²が本剤に含有される 添加物 A* の 1 日最大投与量 0.72 mg/日³の約 22 倍であること等を踏まえ、 添加物 A* の残留による安全性の懸念はないものと判断されている。

<審査の概略>

機構は、今回提出された試験成績及びアレグラ錠の初回申請時に提出された非臨床毒性試験成績等を踏まえると、臨床で年少患児に本薬を投与する際の安全性について毒性学的に特段の問題はないものとする。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

¹ 幼若ラット(1 及び 3 週齢)にテルフェナジン 20 mg/kg を単回経口投与したときのフェキソフェナジン暴露量(4.2.2.7)を 4 倍して算出した推定値。

² 「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成 10 年 3 月 30 日医薬審第 307 号)の別添 3 に基づき算出された。

³ 中間体()中に 1% (最大残留量)の残留 添加物 A* を含む本剤 60 mg/日を投与した場合の投与量。

評価資料として、日本人の母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2：POH0273 試験）の結果が提出された。血漿中フェキソフェナジン濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（LC/MS/MS）により測定された（定量限界：0.500～1.000 ng/mL）。

（1）母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2: POH0273 試験）

6 ヶ月以上 12 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした臨床試験（SFY10717 試験＜5.3.5.2-1＞及び SFY10718 試験＜5.3.5.2-2＞、「（ii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、7 歳以上のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした臨床試験（POP6485 試験＜5.3.6-6＞）、並びに健康成人を対象とした臨床試験（J002 試験＜アレグラ錠初回申請時資料＞）より得られた血漿中フェキソフェナジン濃度（SFY10717 試験：108 例 206 測定点、SFY10718 試験：102 例 175 測定点、POP6485 試験：298 例 596 測定点、J002 試験：7 例 105 測定点、計 515 例 1080 測定点）を用いて、NONMEM（version 7.1.2）により母集団薬物動態解析が実施された。

2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、性、年齢（月齢）、体重、BSA（体表面積）、身長、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン、ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、総タンパク、試験、用量の影響を検討した結果、CL/F（見かけの全身クリアランス）に対する有意な共変量として年齢（月齢）及び BSA（体表面積）が選択された。

最終モデルを用いてベイズ推定法より推定したフェキソフェナジンの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に本剤 15 mg、2 歳以上 7 歳未満の患児に本剤 30 mg を投与したときの AUC 及び C_{max} は、いずれも成人に 60 mg を投与したときと同程度であると推定された。

表 2 日本人の母集団薬物動態解析より得られた血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ

用量	年齢	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
15 mg	6 ヶ月～1 歳	55	130 (40.9)	1090 (46.2)	15.6 (29.9)
	2～6 歳	1	100	703	21.3
30 mg	2～6 歳	80	157 (29.3)	1060 (24.3)	29.9 (24.0)
	7～11 歳	173	114 (22.4)	710 (19.8)	43.9 (19.8)
60 mg	12～15 歳	97	189 (19.4)	1150 (23.0)	54.5 (21.0)
	成人	109	175 (18.1)	1110 (28.2)	57.8 (24.9)

平均値 (CV%)

C_{max} ：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス

＜審査の概略＞

申請者は、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号別添）を参考とし、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等の疾患の経過が成人及び小児で類似していることから、成人及び 7 歳以上の患児と同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度を示す用量を設定することにより、成人及び 7 歳以上の患児における有効性成績を 6 ヶ月以上 7 歳未満の患児に外挿できると考え、本剤の 6 ヶ月以上 7 歳未満の患児における用法・用量について、薬物動態学的観点より以下のように設定している。

成人では日本人と外国人で有効性及び安全性が類似しており、ブリッジングが成立していること（アレグラ錠初回申請時）、7 歳以上の患児では日本人と外国人で至適用量が同じであること（アレグラ錠小児用量追加申請時）、日本人と米国人の乳幼児の体格が類似していること等より、日本人年少患児における臨床用量は海外データから類推することが可能であると考えた。

外国人年少児を対象とした海外臨床試験（5.3.3.1.1～5、5.3.3.2-1、5.3.5.1-1～6）において、6 ヶ月以上2歳未満の児に対して3つの用量（①15 mg、②1歳未満かつ体重 10.5 kg 以下の場合は 15 mg、1歳以上かつ体重 10.5 kg 超の場合は 30 mg、③30 mg）で、2歳以上6歳未満の児に対して3つの用量（④30 mg、⑤45 mg、⑥60 mg）で、それぞれ薬物動態パラメータをシミュレーション⁴により算出した結果、図1のとおり、成人に承認用量である 60 mg を投与したときと同程度の暴露量が得られる用量は、前者では②、後者では④であると推定された。

以上を踏まえて、国内臨床試験（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）では、6 ヶ月以上2歳未満の児は 15 mg、2歳以上7歳未満の児は 30 mg（ただし体重 10.5 kg 以下では 15 mg）の用量を設定した。

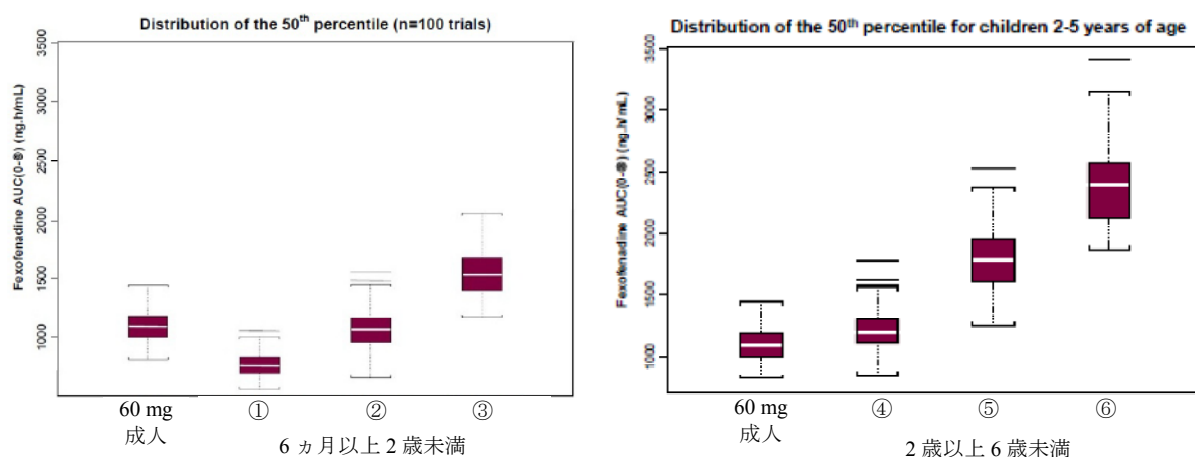


図1 小児における AUC の 50 パーセントタイルの分布（左：6 ヶ月以上2歳未満、右：2歳以上6歳未満）
①15 mg、②1歳未満かつ体重 10.5 kg 以下の場合は 15 mg、1歳以上かつ体重 10.5 kg 超の場合は 30 mg、
③30 mg、④30 mg、⑤45 mg、⑥60 mg

また、国内臨床試験（SFY10717 試験及び SFY10718 試験）より得られた血漿中フェキシフェナジン濃度データを含めた日本人の母集団薬物動態モデル（5.3.3.5-2、資料の概略の項参照）を用いて、6 ヶ月以上7歳未満の各年齢の平均体型の男児又は女児に本剤 15 mg 又は 30 mg を投与したときの薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）の推定値を算出した。その結果、表3のとおり、日本人においても、6 ヶ月以上2歳未満の児に 15 mg、2歳以上7歳未満の児に 30 mg を投与したときの推定 AUC 及び C_{max} は、成人及び7歳以上の児に 60 mg を投与したときの推定値（表2）と類似し、そのばらつきの範囲内であったことから、当該用量により、成人及び7歳以上の児と同様の有効性及び安全性が期待できると考えた。さらに、6 ヶ月以上2歳未満の児に 15 mg、2歳以上7歳未満の児に 30 mg を投与したときの推定トラフ値は 16.1～50.2 ng/mL の範囲であり、成人 60 mg を投与したときの平均値〔範囲〕（22.5〔14.6, 29.6〕 ng/mL）と同程度又はより高値であったことから、持続的な有効性が期待できると考えた。

⁴ 解析に用いられた海外臨床試験（小児：M016455T/1123 試験、成人：PJPR0094 試験）における体重と年齢の平均値及び標準偏差に基づくシミュレーションによる推定値を構築された PPK モデルに代入し、薬物動態パラメータが算出された（シミュレーション回数：100回）。

表3 日本人の母集団薬物動態解析モデルを用いて日本人患児に 15 mg 又は 30 mg、日本人成人患者に 60 mg を投与したときのフェキシフェナジンの薬物動態パラメータの推定値

年齢	月齢	性別	体重 (kg)	15 mg			30 mg		
				C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	トラフ値 (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	トラフ値 (ng/mL)
0 歳	6	男児	8.16	198	1515	48.0	396	3030	95.9
		女児	7.54	203	1566	50.2	406	3132	100.5
	11	男児	9.33	154	1053	26.7	308	2107	53.3
		女児	8.67	158	1087	27.7	315	2173	55.4
1 歳	6	男児	10.59	130	825	18.7	260	1650	37.3
		女児	10.04	132	843	19.1	264	1685	38.1
	11	男児	11.43	120	737	16.1	240	1474	32.2
		女児	10.95	122	752	16.4	243	1503	32.8
2 歳	0～5	男児	12.07	117	714	15.5	234	1427	31.1
		女児	11.53	119	727	15.8	237	1454	31.6
	6～11	男児	13.01	110	653	13.9	219	1306	27.8
		女児	12.51	111	664	14.1	222	1327	28.2
3 歳	0～5	男児	13.97	104	608	12.8	208	1216	25.6
		女児	13.49	105	617	13.0	210	1233	25.9
	6～11	男児	14.92	99	572	12.0	199	1145	24.0
		女児	14.49	100	579	12.1	200	1159	24.2
4 歳	0～5	男児	15.90	95	543	11.4	191	1087	22.8
		女児	15.50	96	549	11.5	192	1097	22.9
	6～11	男児	16.91	92	518	10.9	184	1037	21.7
		女児	16.52	93	523	10.9	185	1046	21.9
5 歳	0～5	男児	17.96	89	497	10.4	178	993	20.9
		女児	17.55	89	501	10.5	179	1002	21.0
	6～11	男児	18.93	86	478	10.1	172	956	20.2
		女児	18.62	86	478	10.0	172	956	20.0
6 歳	0～5	男児	19.87	83	458	9.7	167	922	19.5
		女児	19.69	84	464	9.8	168	928	19.6
成人 ^{a)} (60 mg 投与)	-	-	-	175 [77, 269]	1110 [653, 2240]	22.5 [14.6, 29.6]	-	-	-

a) 平均値 [範囲]

以上より、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児には 15 mg、2 歳以上 7 歳未満の患児には 30 mg の用量が、年少患児における臨床推奨用量として妥当と考えた。

なお、臨床試験では、2 歳以上 7 歳未満で体重 10.5 kg 以下の患児には 15 mg を投与する設定としたが、体重 10.5 kg 付近の患児に 15 mg 又は 30 mg を投与した場合の推定 C_{max} 及び AUC (2 歳で体重 10.5 kg の場合、15 mg 投与で 121 ng/mL 及び 747 ng・h/mL、30 mg 投与で 242 ng/mL 及び 1494 ng・h/mL、2 歳で体重 9.5 kg の場合、15 mg 投与で 124 ng/mL 及び 768 ng・h/mL、30 mg 投与で 247 ng/mL 及び 1536 ng・h/mL) は、いずれも成人に 60 mg を投与した場合の推定値の範囲内であること、さらに、本剤の安全域の大きさ及び臨床現場における使用上の簡便さを勘案し、体重による用量調整を行う必要はないと考えた。

機構は、母集団薬物動態解析及び上記の回答を踏まえると、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に 15 mg、2 歳以上 7 歳未満の患児に 30 mg を投与した場合に、成人及び 7 歳以上の患児に承認用量を投与した場合と同程度の暴露量が得られるとの推定に大きな問題はないと考えるが、用法・用量については臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概略」の項参照）。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、6 ヶ月以上 12 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相試験（SFY10717 試験＜5.3.5.2-1＞）及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした第Ⅲ相試験（SFY10718 試験＜5.3.5.2-2＞）の成績が提出された。

(1) 通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: SFY10717 試験＜2010 年 10 月～2011 年 8 月＞)

6 ヶ月以上 12 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児（目標症例数 100 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児には本剤 15 mg、2 歳以上 12 歳未満の患児には本剤 30 mg（ただし体重 10.5 kg 以下の患児には 15 mg）を 1 日 2 回（朝、夕）経口投与することと設定され、投与期間は 4 週間と設定された。なお、治験責任（分担）医師により治験薬の継続投与が必要であると判断された場合には、8 週間の延長投与を行うことが可と設定された。

本試験に登録された 109 例（2 歳未満：7 例、2 歳以上 7 歳未満：51 例、7 歳以上：51 例）全例が ITT（intention-to-treat）集団とされ、安全性及び有効性解析対象集団⁵とされた。109 例全例が 4 週間の投与を完了し、さらに投与を継続した 102 例のうち 101 例（2 歳未満：6 例、2 歳以上 7 歳未満：46 例、7 歳以上：49 例）で 8 週間の延長投与が行われた。投与後 4 週までの有害事象は 63.3%（69/109 例）に認められ、年齢別の発現頻度は、2 歳未満 28.6%（2/7 例）、2 歳以上 7 歳未満 76.5%（39/51 例）、7 歳以上 54.9%（28/51 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は、2 歳以上 7 歳未満で 1 例（傾眠）に認められた。

延長投与期間を含む、投与後 12 週までの有害事象は 82.6%（90/109 例）に認められ、年齢別の発現頻度は、2 歳未満 85.7%（6/7 例）、2 歳以上 7 歳未満 90.2%（46/51 例）、7 歳以上 74.5%（38/51 例）であり、主な事象は表 4 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、副作用は投与後 4 週までに認められた傾眠 1 例のみであった。

表 4 投与後12週までにいずれかの年齢集団で5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	2歳未満 (7例)	2歳以上 7歳未満 (51例)	7歳以上 (51例)	全症例 (109例)
鼻咽頭炎	4 (57.1)	26 (51.0)	22 (43.1)	52 (47.7)
インフルエンザ	1 (14.3)	6 (11.8)	10 (19.6)	17 (15.6)
急性副鼻腔炎	0	5 (9.8)	5 (9.8)	10 (9.2)
気管支炎	0	3 (5.9)	3 (5.9)	6 (5.5)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (3.9)	2 (3.9)	5 (4.6)
ムンプス	1 (14.3)	0	0	1 (0.9)
頭痛	0	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (3.7)
鼻出血	0	9 (17.6)	1 (2.0)	10 (9.2)
咳嗽	1 (14.3)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (3.7)
嘔吐	0	6 (11.8)	1 (2.0)	7 (6.4)
下痢	0	6 (11.8)	0	6 (5.5)
発疹	1 (14.3)	0	0	1 (0.9)
発熱	1 (14.3)	7 (13.7)	2 (3.9)	10 (9.2)

例数 (%)

⁵ ITT 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回服用した症例が安全性解析対象集団とされ、治験薬を少なくとも 1 回服用し、2 歳以上の患児では 3 鼻症状合計スコアがベースライン及び投与後ともに利用可能、2 歳未満の患児では鼻腔所見がベースライン及び投与後ともに利用可能な症例が mITT（modified ITT）集団及び有効性解析対象集団と定義された。

有効性の評価項目である、保護者により評価された 3 鼻症状合計スコア⁶のベースラインからの変化量⁷（平均値±標準偏差）は -1.78 ± 1.88 であり、年齢別では、2 歳以上 7 歳未満で -1.63 ± 1.99 、7 歳以上で -1.92 ± 1.77 であった。なお、2 歳未満の患児では鼻症状の評価が困難であることから、3 鼻症状合計スコア変化量は評価されなかった。

(2) アトピー性皮膚炎患児を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2: SFY10718 試験<2010 年 11 月～2011 年 8 月>)

6 ヶ月以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患児（目標症例数 100 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児には本剤 15 mg、2 歳以上 12 歳未満の患児には 30 mg（ただし体重 10.5 kg 以下の患児には 15 mg）を 1 日 2 回（朝、夕）経口投与することと設定され、投与期間は 4 週間と設定された。なお、治験責任（分担）医師により治験薬の継続投与が必要であると判断された場合には、8 週間の延長投与を行うことが可と設定された。また、併用療法として、スクリーニング期及び本剤投与後 4 週間は、0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏を単純塗布法で被験部位（顔面、頭部及びおむつ部位を除く）に塗布することと設定された。

本試験に登録された 103 例（2 歳未満：49 例、2 歳以上 7 歳未満：31 例、7 歳以上：23 例）全例が ITT 集団とされ、安全性及び有効性解析対象集団⁸とされた。103 例全例が 4 週間の投与を完了し、さらに投与を継続した 78 例のうち 77 例（2 歳未満：36 例、2 歳以上 7 歳未満：21 例、7 歳以上：20 例）で 8 週間の延長投与が行われた。投与後 4 週までの有害事象は 56.3%（58/103 例）に認められ、年齢別の発現頻度は 2 歳未満 61.2%（30/49 例）、2 歳以上 7 歳未満 71.0%（22/31 例）、7 歳以上 26.1%（6/23 例）であった。重篤な有害事象は 1 例（肺炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、7 歳以上で 1 例（白血球数減少）に認められた。

延長投与期間を含む、投与後 12 週までの有害事象は 73.8%（76/103 例）に認められ、年齢別の発現頻度は、2 歳未満 77.6%（38/49 例）、2 歳以上 7 歳未満 90.3%（28/31 例）、7 歳以上 43.5%（10/23 例）であり、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は、投与後 4 週までに認められた事象以外には認められなかった。

⁶ くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の各スコア（0 点（－）～4 点（++++）の 5 段階で保護者が患者日誌に記録することとされた）の合計の平均。

⁷ ベースライン（投与前日のスコア）と全投与期間（投与後 2 日目から 28 日目までの 1 日当たりの平均スコア）との差。

⁸ ITT 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回服用した症例が安全性解析対象集団とされ、治験薬を少なくとも 1 回服用し、主要かゆみスコアがベースライン及び投与後ともに利用可能な症例が mITT 集団及び有効性解析対象集団と定義された。

表5 投与後12週までにいずれかの年齢集団で5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	2歳未満 (49例)	2歳以上 7歳未満 (31例)	7歳以上 (23例)	全症例 (103例)
鼻咽頭炎	18 (36.7)	5 (16.1)	4 (17.4)	27 (26.2)
気管支炎	5 (10.2)	1 (3.2)	1 (4.3)	7 (6.8)
胃腸炎	4 (8.2)	2 (6.5)	3 (13.0)	9 (8.7)
インフルエンザ	2 (4.1)	2 (6.5)	0	4 (3.9)
扁桃炎	0	2 (6.5)	0	2 (1.9)
結膜炎	3 (6.1)	0	0	3 (2.9)
上気道の炎症	12 (24.5)	8 (25.8)	2 (8.7)	22 (21.4)
咳嗽	0	2 (6.5)	1 (4.3)	3 (2.9)
嘔吐	0	4 (12.9)	0	4 (3.9)
大腸炎	0	2 (6.5)	0	2 (1.9)
発熱	2 (4.1)	2 (6.5)	1 (4.3)	5 (4.9)
節足動物刺傷	3 (6.1)	0	0	3 (2.9)

例数 (%)

有効性の評価項目である、保護者により評価された主要かゆみスコア⁹のベースラインからの変化量¹⁰（平均値±標準偏差）は -0.46 ± 0.53 であり、年齢別では、2歳未満で -0.46 ± 0.55 、2歳以上7歳未満で -0.51 ± 0.54 、7歳以上で -0.39 ± 0.47 であった。

<審査の概略>

本申請に際しては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成12年12月15日医薬審第1334号別添）を参考に、6ヵ月以上12歳未満の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相試験（SFY10717試験）及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした第Ⅲ相試験（SFY10718試験）が実施された。これらの試験における用法・用量については、前述のとおり、成人及び7歳以上の患児における有効性成績を6ヵ月以上7歳未満の患児に外挿できるよう、成人及び7歳以上の患児に承認用量である60 mg（成人及び12歳以上）又は30 mg（7歳以上12歳未満）を投与したときと同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度が得られる用法・用量として、6ヵ月以上2歳未満の患児には1回15 mg 1日2回投与、2歳以上12歳未満の患児には1回30 mg 1日2回投与が設定された（「3. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。その上で、SFY10717試験及びSFY10718試験において、当該用法・用量における年少患児（6ヵ月以上7歳未満）での安全性が検討され、また、成人及び7歳以上の患児の有効性成績の年少患児（6ヵ月以上7歳未満）への外挿の妥当性を確認するため、有効性についても補足的な検討が行われた。

（1）安全性について

申請者は、年少患児（6ヵ月以上7歳未満）における本剤の安全性について、第Ⅲ相試験（SFY10717/SFY10718試験）、7歳以上16歳未満の患児を対象とした国内試験（O3101/O3102試験）、及び成人（16歳以上）を対象とした国内6試験（J201/J202/J3103/J3104/J3105/J3106試験）をそれぞれ併合した安全性成績に基づき、以下のように説明している。なお、6ヵ月以上12歳未満の患児を対象とした第Ⅲ相試験（SFY10717/SFY10718試験）では12週間、7歳以上16歳未満の患児を対象とした国内試験（O3101/O3102試験）では4週間、成人（16歳以上）を対象とした国内試験のうちアレルギー性鼻炎（J202/J3106試験）では2週間、皮膚疾患（J201/J3103/J3104/J3105試験）では1又は2週間

⁹ 日中及び夜間の各かゆみスコア（0点（症状なし）～4点（高度）の5段階で保護者が患者日誌に記録することとされた）のうち高い方のスコア。

¹⁰ ベースライン（投与前3日間の平均スコア）から全投与期間（投与後2日目から28日目までの1日当たりの平均スコア）との差。

と試験間で投与期間が異なるため、投与後 2 週間の安全性成績に基づき、有害事象発現率が比較された。

アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験において、投与後 2 週間の有害事象の発現率は、成人で 18.8～52.5% (J202/J3106 試験)、7 歳以上の患児で 15.7～32.0% (SFY10717 試験、O3101 試験)、2 歳以上 7 歳未満の患児で 51.0% (SFY10717 試験)、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児で 14.3% (SFY10717 試験) であった。また皮膚疾患患者を対象とした試験において、投与後 1 又は 2 週間の有害事象発現率は、成人で 22.2～59.0% (J201/J3103/J3104/J3105 試験)、7 歳以上の患児で 13.0～20.5% (SFY10718 試験、O3102 試験)、2 歳以上 7 歳未満の患児で 35.5% (SFY10718 試験)、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児で 30.6% (SFY10718 試験) であった。いずれの疾患においても年少患児の有害事象の発現率は 7 歳以上の患児と比較して高かったが、成人の発現率の範囲内であった。

また、7 歳未満の患児と 7 歳以上の患児及び成人を対象とした臨床試験において認められた投与 2 週間の主な有害事象を表 6 に示す。

表 6 投与 2 週間までにいずれかの年齢集団で 2%以上認められた有害事象

事象名	SFY10717/SFY10718 試験 (212 例)			O3101/O3102 試験 (158 例)		J201/J202/J3103 /J3104/J3105/J3106 試験 ^{a)}
	2 歳未満 (56 例)	2 歳以上 7 歳未満 (82 例)	7 歳以上 12 歳未満 (74 例)	7 歳以上 12 歳未満 (110 例)	12 歳以上 16 歳未満 (48 例)	16 歳以上 (603 例)
全有害事象	16 (28.6)	37 (45.1)	11 (14.9)	30 (27.3)	11 (22.9)	203 (33.7)
鼻咽頭炎	7 (12.5)	12 (14.6)	5 (6.8)	8 (7.3)	2 (4.2)	0
気管支炎/急性気管支炎	1 (1.8)	2 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0
膿痂疹性湿疹	0	0	0	0	1 (2.1)	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (2.1)	0
傾眠/眠気	0	2 (2.4)	0	4 (3.6)	2 (4.2)	57 (9.5)
かぜ症候群	0	0	0	0	0	29 (4.8)
頭痛	0	3 (3.7)	0	1 (0.9)	2 (4.2)	28 (4.6)
鼻出血	0	4 (4.9)	1 (1.4)	0	2 (4.2)	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (1.2)	0	3 (2.7)	1 (2.1)	1 (0.2)
咽喉頭疼痛	0	0	0	3 (2.7)	0	7 (1.2)
上気道の炎症	3 (5.4)	2 (2.4)	0	0	0	0
喘息	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.1)	0
喘息増悪	0	0	0	0	1 (2.1)	0
嘔吐	0	4 (4.9)	0	0	0	4 (0.7)
下痢	1 (1.8)	5 (6.1)	0	0	1 (2.1)	12 (2.0)
齲歯	0	2 (2.4)	0	0	0	0
発熱	1 (1.8)	2 (2.4)	1 (1.4)	3 (2.7)	0	2 (0.3)
耳不快感	0	0	0	0	1 (2.1)	0
倦怠感	0	0	0	2 (1.8)	0	12 (2.0)

例数 (%)

a) 成人を対象とした J201 試験及び J3105 試験については、投与期間は 1 週間。

有害事象の種類は、7 歳未満の患児と 7 歳以上の患児及び成人で大きな違いは認められなかったが、有害事象の発現率は、7 歳未満の患児では 7 歳以上の患児と比較して高い傾向が認められ、2 歳以上 7 歳未満の患児では鼻咽頭炎、鼻出血、嘔吐及び下痢が、6 ヶ月以上 2 歳未満の患児では鼻咽頭炎及び上気道の炎症が多く認められた。これらの事象は一般に低年齢の小児に多く観察されるものであり（「小児内科」「小児外科」編集委員会共編、*小児内科* 33: 65-68, 2001）、また、SFY10717 試験及び SFY10718 試験においては、感染症、胃腸障害等が多く発現する冬季から春先に患者の組み入れを行っていた等、季節的な要因により有害事象の発現率が高くなった可能性が考えられることから、年少患児に本剤を投与したときの安全性に特に留意すべき点はないと考える。

機構は、年少患児では一般に、抗ヒスタミン薬の投与により痙攣等の神経合併症の発現が多くみられることから、特に2歳未満の年少患児における本薬の神経系有害事象の発現リスクについて、本剤の特性及び海外の製造販売後データを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒスタミンは脳内では GABA と同様に痙攣抑制作用を示すことから、抗ヒスタミン薬が脳内に移行した場合、脳内ヒスタミン神経系を抑制することにより痙攣の閾値が下がり、痙攣を誘発すると考えられている（新島新一, *臨床免疫・アレルギー科* 49: 672-677, 2008）。非臨床試験では、ラットを用いた電撃誘発痙攣において、幼若マウスでは抗ヒスタミン薬であるケトチフェンの用量依存的に痙攣の持続時間が長くなった一方で、成熟マウスでは変化がみられなかったこと（Yokoyama H, *Brain Dev.* 23: 542-547, 2001）が報告されており、また、小児では熱性痙攣やてんかんの発症リスクが成人と比較して高いこと（新島新一, *臨床免疫・アレルギー科* 49: 672-677, 2008）も踏まえると、小児に抗ヒスタミン薬を投与した場合、痙攣等の神経系有害事象が発現する可能性がある。しかしながら本薬は、脳内 H1 レセプターの占拠率が 2%程度と極めて低く（Yanai K et al, *Pharmacology & Therapeutics*. 113: 1-15, 2007）、脳内ヒスタミン神経系を抑制する可能性は低いと考えられること、非臨床試験においても、ジフェンヒドラミン及びケトチフェンは溶媒投与群と比較して有意に痙攣時間を延長したのに対して、フェキソフェナジンは痙攣時間を有意に延長しなかったこと（Ishikawa T et al, *Biol.Pharm.Bull.* 30: 477-480, 2007）、さらに、本薬の海外市販後安全性情報（2012年6月30日まで）において、2歳未満の患児について報告された全 175 件の有害事象のうち、神経系有害事象は痙攣 2 件、振戦 1 件であり、特に報告割合が多い傾向はみられていないこと、2011年9月12日までの神経系有害事象の年齢別の自発報告件数は痙攣が 0～6 歳 3 件、7～15 歳 2 件、16 歳以上 34 件、振戦が 0～6 歳 3 件、7～15 歳 7 件、16 歳以上 78 件であり、年少患児で他の年齢と比較して特に多い傾向はみられていないことから、本剤は年少患児に対しても神経系有害事象の懸念が少ない薬剤であると考えらる。

機構は、年少患児における本剤の安全性について、年長患児及び成人を上回る特段の懸念は示唆されていないと考えるが、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、年少小児では熱性痙攣等を発現しやすいこと（新島新一, *臨床免疫・アレルギー科* 49: 672-677, 2008）、本邦において2歳未満の小児に対する適応を有する類薬は限られており、当該年齢層における痙攣等の発現と抗ヒスタミン薬投与との関連に係るデータは限られていることから、製造販売後調査において、特に6ヵ月以上2歳未満の患児における痙攣等の神経系有害事象の発現状況について、既往歴、合併症、併用薬等の背景因子も含めて情報を収集し、本剤との関連等をさらに検討する必要があると考える。また、抗ヒスタミン薬において留意すべき有害事象である傾眠については、7歳以上の患児及び成人と同様に7歳未満の患児においても特に発現率が高い傾向は認められていないが、年少患児において傾眠の適切な評価は困難であること、インペアーパフォーマンスについても年少患児におけるデータは得られていないことから、今後更なる検討が必要と考える。

(2) 有効性について

申請者は、薬物動態の検討により設定した、7歳未満の患児での用法・用量における有効性について、以下のように説明している。

SFY10717 及び SFY10718 試験において、2歳以上7歳未満の患児と7歳以上12歳未満の患児の有効性について、大きく異なる傾向はみられなかった（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」参照）。

また、7歳以上15歳未満のアレルギー性鼻炎患児及びアトピー性皮膚炎患児を対象に実施された検証的試験成績（それぞれ O3101 試験及び O3102 試験、錠剤の7歳以上の患児に対する用法・用量の追加に係る審査で評価済み）と比較したところ、SFY10717 試験における日本人患児（6ヵ月以上12歳未満）のベースラインからの3鼻症状合計スコア変化量（ -1.78 ± 1.88 、平均値 $\pm$ 標準偏差）は、O3101 試験におけるベースラインからの3症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア変化量¹¹（ -2.06 ± 1.52 、PPS、平均値 $\pm$ 標準偏差）と大きな差はなく、また、SFY10718 試験における日本人患児（6ヵ月以上12歳未満）のベースラインからのかゆみスコア変化量（ -0.46 ± 0.53 、平均値 $\pm$ 標準偏差）についても、O3102 試験におけるかゆみスコア変化量¹²（ -0.50 ± 0.50 、PPS、平均値 $\pm$ 標準偏差）と同程度であった。

以上より、6ヵ月以上2歳未満の患児に1回15 mg 1日2回投与、2歳以上12歳未満の患児に1回30 mg 1日2回投与したときの有効性は、7歳以上の患児における承認用法・用量での有効性と類似していると考えられ、成人及び7歳以上の患児の有効性成績の年少患児への外挿の妥当性が確認できたと考える。

機構は、以上の説明を了承し、6ヵ月以上2歳未満の患児に対する1回15 mg 1日2回投与、並びに2歳以上7歳未満の患児に対する1回30 mg 1日2回投与において、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

(3) 用法・用量について

機構は、以上の薬物動態学的検討並びに安全性及び有効性の検討を踏まえ、通常用法・用量については特段の問題はないと判断した。

機構は、申請時用法・用量において、症状に応じて適宜増減することが設定されていることについて、既承認製剤の使用実態等の具体的な根拠を提示した上で、当該規定の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、小児におけるアレグラ錠の製造販売後調査において、適応外使用ではあるが、7歳未満の患児に対しても投与されており、その内訳は30 mg 1日1回が3例、30 mg 1日2回が148例、60 mg 1日2回が2例であったことを説明し、本薬を医師の判断により患者個々の症状に応じて適宜増減することは7歳未満の患児においても想定されることから、当該規定は医療上必要であると考えを説明した。

また、6ヵ月以上2歳未満の患児に30 mg に増量した場合の安全性については、外国人アレルギー性鼻炎患児を対象とした比較試験（T3002 試験）において体重10.5 kg 超の6ヵ月以上2歳未満の患児（219例）に本薬30 mg 又はプラセボを1日2回、7日間以上経口投与したところ、本薬群の有害

¹¹ 鼻アレルギー日誌から得られる、ベースライン（割付け日前日）から投与期間の1日あたりの平均スコアの変化量。

¹² かゆみ日誌から得られる、ベースライン（割付け直前3日間の平均値）から投与期間の1日あたりの平均スコアの変化量。

事象の発現率は 35.2% (38/108 例) であり、プラセボ群の 52.7% (58/110 例) よりも低い傾向であったこと、外国人患児を対象の安全性を検討することを目的とした臨床試験 (T1123 試験) において 6 ヶ月以上 2 歳未満の患児に本薬 15 又は 30 mg を漸増法で単回経口投与したとき、有害事象の発現率は 39.1% (9/23 例) 及び 20.0% (5/25 例) と用量反応関係は認められなかったことを踏まえると、当該規定により、年少患児の安全性を確保しつつ有効な治療を継続することが可能となると考えられることを説明した。

機構は、年少患児において本剤の用量を増減したときの安全性及び有効性データは限られており、特に増量時には暴露量の増加に伴い痙攣、傾眠等の神経系の有害事象が誘発される可能性も否定できない (「(1) 安全性について」の項参照) と考えることから、年少患児においては適宜増減の規定を設けないこととし、用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

〔用法・用量〕 〔成人〕

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg (ドライシロップとして 1.2 g) を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

〔小児〕

通常、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 60 mg (ドライシロップとして 1.2 g)、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 30 mg (ドライシロップとして 0.6 g) を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

通常、2 歳以上 7 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 30 mg (ドライシロップとして 0.6 g)、6 ヶ月以上 2 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 15 mg (ドライシロップとして 0.3 g) を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。

以上の機構の判断については、専門協議において確認することとしたい。

(4) 製造販売後調査等について

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

機構は、臨床試験における本剤の投与経験は限られていること及び「(1) 安全性について」の項における議論を踏まえ、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、並びに有効性をさらに確認する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の6ヵ月以上7歳未満の患児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、年少患児に対し抗アレルギー薬の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤を年少患児に投与した際の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないものと考ええるが、製造販売後調査において、痙攣等の神経系有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、並びに有効性をさらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 30 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アレグラドライシロップ 5%
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 4 月 26 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、臨床試験における本剤の投与経験は限られていること、また、専門委員からも、年少患児における本剤投与時の痙攣等の神経系有害事象の発現状況についてデータを集積し検討する必要があるとの指摘がなされたことを踏まえ、製造販売後調査については、以下のような対応を行った。

(1) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査において、神経系有害事象に関する適切な重点調査項目を設定した上で、6 ヶ月以上 7 歳未満の患児の使用実態下での安全性等について検討するよう指示した。

申請者は、表 7 のとおり、6 ヶ月以上 7 歳未満の患児 300 例を対象に、観察期間を 12 週間とする使用成績調査を実施し、神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）を重点調査項目として、使用実態下での安全性等を検討することを説明した。

表 7 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	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）に伴うそう痒患者（6 ヶ月以上 7 歳未満の小児）を対象に本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	6 ヶ月以上 7 歳未満の患児
観察期間	12 週間
予定症例数	300 例（解析対象症例。このうち 2 歳未満の小児が 100 例）
主な調査項目	患者背景 前治療薬 本剤の投与状況 併用薬、併用療法 効果判定 臨床経過 臨床検査 有害事象

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

(2) GMP適合性調査について

GMP 適合性調査において適切な製造管理が実施されていないことが判明し、適切な製造管理体制が整備されたことが確認されるまで GMP 適合性調査が継続されたため、本品目の審査期間が延長した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児用量を承認して差し支えないと判断する。本剤の 6 ヶ月以上 7 歳未満の小児に係る再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒
---------	---

[用法・用量]	[成人] 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
---------	---

	[小児] 通常、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 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）、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 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 通常、2 歳以上 7 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 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）、6 ヶ月以上 2 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 15 mg（ドライシロップとして 0.3 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。
--	---