

再審査報告書

平成 23 年 7 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① アレグラ錠 60mg ② アレグラ錠 30mg
有効成分名**	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
承認の効能・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
承認の用法・用量	<u>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。</u> 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。 <u>なお、症状により適宜増減する。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	① <u>1. 平成 12 年 9 月 22 日：「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹」の効能・効果での承認</u> <u>2. 平成 14 年 4 月 15 日：「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」の効能追加</u> ② <u>3. 平成 18 年 10 月 20 日：30mg 錠剤の追加</u> ①② <u>4. 平成 18 年 10 月 20 日：小児への用法・用量追加</u>
再審査期間	1. <u>8 年間*</u> 2. <u>1. の残余期間（平成 14 年 4 月 15 日から平成 20 年 9 月 21 日）</u> 3. <u>同上</u> 4. 4 年間
備考	*「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 17 年 1 月 17 日付、薬食発第 0117001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。 **「塩酸フェキソフェナジン」は、「我が国における医薬品の一般的名称の変更」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日薬食審査発第 0806001 号）に基づき、「フェキソフェナジン塩酸塩」に変更された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の患者を対象とし、アレグラ錠 60mg 及び同錠 30mg（以下、「本剤」という。）の①未知の副作用（特に重要な副作用について）、②使用実態下における副作用の発生状況の把握、③安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例として中央登録方式により平成 12 年 11 月から平成 15 年 11 月まで実施され、国内 816 施設から 4,172 例が収集された。

特定使用成績調査として以下の 2 つの調査が実施された。

小児（16 歳未満）に対する特定使用成績調査：平成 16 年 2 月に小児への用法・用量追加の承認申請が行われたことを受けて計画された。当該調査は、本剤に関する情報をレトロスペクティブに収集し、適正使用情報を把握することを目的に、平成 17 年 1 月から平成 18 年 6 月までに、目標症例数を 100 例として調査が実施された。調査は、使用成績調査により複数の小児症例が登録された施設を中心とし、さらに小児関連の診療科を有する基幹病院に対しても調査

の打診を行い、契約が締結された施設にて調査期間中に本剤が投与された全症例を対象に調査が実施され、19施設から110例が収集された。

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に関する特定使用成績調査：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が承認されたことを受けて計画された。当該調査は、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに、高齢者への安全性についても情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的に、目標症例数を500例として中央登録方式により平成14年6月から平成16年3月までに実施され、国内148施設から716例が収集された。

製造販売後臨床試験として以下の2つの試験が実施された。

高齢アレルギー性鼻炎患者におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性の検討に関する試験（以下、「高齢アレルギー性鼻炎患者における安全性検討試験」という。）：本試験は初回の承認取得時に、高齢者におけるQTc異常の発生について、市販後での検討の必要性を審査の過程で指摘されたこと、また皮膚疾患に伴うそう痒に対する効能追加に係る審査においても、特に高齢者に対する副作用を検討する製造販売後調査の実施を求められたことを踏まえ、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に関する特定使用成績調査と併せて計画された。本試験はアレルギー性鼻炎患者の高齢者（65歳以上）を対象に、本剤のQTcに対する影響を検討する二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験であり、平成14年12月から平成15年8月まで、2施設50例（試験薬割付例）にて実施された。

小児及び成人のアレルギー性鼻炎、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）に伴うそう痒患者に対する使用実態下におけるフェキソフェナジン塩酸塩の母集団薬物動態及び安全性の検討に関する試験（以下、「小児及び成人患者に対する母集団薬物動態検討試験」という。）：本試験は、小児への用法・用量の追加に伴い、小児での使用成績調査と併せて計画された。本試験は、7歳以上12歳未満、12歳以上16歳未満及び16歳以上の各年齢層の患者を対象に実施された非盲検非対照試験であり、平成19年2月から同年9月まで実施され、国内16施設から306例が登録された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された4,172例のうち、安全性解析対象除外症例865例（初回処方以降の情報がない症例788例、登録違反55例、契約不備21例等）を除いた3,307例（アレルギー性鼻炎1,789例、蕁麻疹1,516例及びその他2例）が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は1.5%（50/3,307例、67件）であり、承認時までの成人の臨床試験¹における副作用発現率22.5%（238/1,060例、359件）と比べて高くはなかった。主な器官別大分類別における副作用発現率は、「神経系障害」0.6%（20例：傾眠15件、浮動性めまい4件等）、「胃腸障害」0.4%（13例：上腹部痛6件、下痢及び悪心各2件等）、「全身障害および投与局所様態」0.2%（8例：倦怠感5件、口渴3件等）であり、承認時までと比較して本調査で特に高頻度な副作用はなかった。また、重篤な副作用は白血球数減少1件のみであり、転帰は回復であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、性別、年齢別（16歳未満、16歳以上65歳未満、65歳以上）、受診区分別（入院、外来、入院・外来）、既往歴の有無別、合併症（全体、腎障害及び肝障害）の有無別、使用理由別、アレルギー性鼻炎の種類、蕁麻疹の種類、投与前重症度

¹ 国内で実施された慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相用量探索試験、通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅱ相用量探索試験、アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相二重盲検群間比較試験、季節性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅲ相用量比較試験、湿疹・皮膚炎群に対する第Ⅲ相一般臨床試験、皮膚そう痒症に対する第Ⅲ相一般臨床試験の計6試験

(アレルギー性鼻炎については全般的重症度、蕁麻疹については、かゆみの程度及び発疹の程度のそれぞれ)、罹病期間、前治療歴(薬物療法)の有無別、併用薬及び併用療法の各有無別について解析が行われた。その結果、性別及び合併症の有無別で副作用発現率に有意差が認められ、女性の副作用発現率 1.9% (39/2,107 例) が男性の 0.9% (11/1,200 例) より高かった。また、合併症「有」症例の副作用発現率 2.6% (14/533 例) が「無」症例の 1.3% (36/2,764 例) より高かった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性で認められた副作用は「神経系障害」及び「胃腸障害」各 0.6% (13 例、内訳：傾眠 10 件、浮動性めまい 2 件及び頭痛 1 件並びに上腹部痛 6 件、下痢及び悪心各 2 件、腹部膨満、腹痛、胃不快感、嘔吐及び口舌の感覚鈍麻各 1 件)、「全身障害及び投与局所様態」0.4% (8 例、内訳：倦怠感 5 件、口渇 3 件、疲労及び腫脹各 1 件)、「臨床検査」0.2% (4 例、内訳：ALT 増加 2 件、AST 増加、LDH 増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、白血球数減少、血中 ALP 増加各 1 件)、「精神障害」、「心臓障害」、「皮膚および皮下組織障害」が各 0.1% (各 2 例、内訳：不眠症、精神障害、動悸、発作性頻脈、皮膚異常臭、蕁麻疹各 1 件)であり、「精神障害」、「心臓障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「臨床検査」の器官別大分類別副作用において、女性にのみ 2 例以上の副作用が認められた。女性で副作用発現率が高かった要因は不明であったが、一般的に女性は不定愁訴が多いとされており、このことが影響した可能性も考えられたが、女性で発現した重篤な副作用は白血球数減少 1 件(転帰は回復)のみであり、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた(白血球数減少は承認時より使用上の注意に記載)。合併症の有無別については、「有」症例で認められた主な器官別大分類別の副作用は「神経系障害」1.1% (6 例、内訳：傾眠 4 件、浮動性めまい 2 件)及び「臨床検査」0.6% (3 例、内訳：ALT 増加 2 件、AST 増加、LDH 増加、ヘモグロビン減少、白血球数減少、血中 ALP 増加各 1 件)、「胃腸障害」及び「全身障害および投与局所様態」各 0.4% (各 2 例、内訳：上腹部痛 2 件、腫脹及び口渇各 1 件)であり、合併症「有」症例のみに複数例認められた器官別大分類別副作用はなかった。また、主な合併症(20 例以上)は高血圧症 67 例、高脂血症 55 例、高血圧 52 例、糖尿病 36 例及びアトピー性皮膚炎 26 例であったが、その有無別での器官別大分類別副作用を比較したところ、いずれの合併症でも「有」症例でのみ発現した器官別大分類別の副作用は認められなかった(高血圧及び高血圧症を合算時も同様)。合併症「有」症例で副作用発現率が高かった原因は不明であったが、その副作用発現率は承認時の副作用発現率 22.5%より低く、重篤な副作用は「有」症例で発現した白血球数減少 1 件のみであり、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 3,307 例から適応外(調査当時)使用症例 2 例(内訳：湿疹及び皮膚そう痒症各 1 例)及び有効性評価不能症例 91 例を除いた 3,214 例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、アレルギー性鼻炎については鼻症状の程度、日常生活の支障度、鼻腔所見及び眼症状の程度の 4 項目、蕁麻疹についてはかゆみの程度及び発疹の程度の 2 項目について、それぞれ評価項目の臨床経過推移に基づき、主治医による全般改善度として「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、判定不能を除いた「改善」以上の割合を有効率として有効性が評価された。

承認時までの通年性アレルギー性鼻炎を対象とした試験²での全般改善度は、鼻症状及び鼻腔所見を総合的に勘案して、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、承認時までの慢性蕁麻疹を対象とした試験³での最終全般改善度は、症状及び発疹の程度の推移に基づき、本調査と同じ 5 段階 6 区分で判定され、両疾患それぞれ「中等度改善」及び「改善」以上の割合を改善率としていた。また、承認時までの季節性アレルギー

² J202 試験：通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅱ相用量検索試験

³ J201 試験：慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相用量検索試験

一性鼻炎を対象とした試験⁴については、医師による全般改善度は評価されていないが、患者の印象が「大変良くなった、良くなった、少し良くなった、変わらない、少し悪くなった、悪くなった、とても悪くなった」の7段階で評価されており、本調査と比較のため「良くなった」以上の割合が算出された。これら承認時までの試験について、本調査とは調査方法等が異なるが、参考まで本調査の有効率と比較された⁵。その結果、本調査での通年性アレルギー性鼻炎の有効率 70.9% (365/515 例) は、承認時までの改善率⁶43.2% (32/74 例) より低くなく、本調査における蕁麻疹の有効率 78.6% (1,173/1,493 例) は、承認時までの慢性蕁麻疹の改善率 62.1% (41/66 例) より低くはなかった。また、本調査での季節性アレルギー性鼻炎の有効率 76.9% (921/1,197 例) は、承認時まで試験での「良くなった」以上の割合⁷23.0% (23/100 例) より低くなかった。

アレルギー性鼻炎の有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性と同様に解析が行われた結果、年齢別、アレルギー性鼻炎の種類 (1) [通年性、季節性]、アレルギー性鼻炎の種類 (2) [くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、充全型]、投与前重症度、罹病期間、前治療歴 (薬物療法) の有無別及び併用療法の有無別において有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は、以下のように説明した。

アレルギー性鼻炎の種類 (1) については、通年性の有効率 70.9% (365/515 例) が季節性の 76.9% (921/1,197 例) より低かった。通年性では鼻閉型 25.4% (131/515 例) 及び充全型 16.7% (86/515 例) が合計で 42.1% (217/515 例) を占めており、季節性における鼻閉型 12.8% (153/1,197 例) 及び充全型 14.0% (168/1,197 例) の合計 26.8% (321/1,197 例) より多かった。また、罹病期間が 1 ヶ月以下の症例では通年性 16.7% (86 例) に対し季節性 34.3% (410 例) と季節性が多く、また 1 年超の症例では通年性 30.3% (156 例) に対し季節性 21.2% (254 例) と通年性が多いことから、通年性では病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例比率が高かった可能性も考えられた。アレルギー性鼻炎の種類 (2) の有効率は、それぞれくしゃみ・鼻漏型では 77.2% (890/1,153 例)、鼻閉型では 71.2% (203/285 例)、充全型では 71.0% (181/255 例) であり、鼻閉型及び充全型が低かった。一般に抗ヒスタミン薬は鼻閉型・充全型よりもくしゃみ・鼻漏型に効果が現れやすいとされており、このことが影響した可能性も考えられた。投与前重症度については、最重症、重症、中等症、軽症及び無症状の有効率は、それぞれ 74.5% (146/196 例)、80.0% (481/601 例)、73.9% (522/706 例)、65.7% (130/198 例) 及び 72.2% (13/18 例) であり、軽症で有効率が低くなる傾向であった。投与前重症度別における他の患者背景因子の症例構成比率に大きな違いは認められず、有意差が生じた原因は不明であったが、投与前重症度が軽い症例では重症例に比べて効果を実感しにくい場合もあることが影響した可能性が考えられた。罹病期間別については、1 ヶ月以下、1 ヶ月超 6 ヶ月以下、6 ヶ月超 1 年以下及び 1 年超の有効率は、それぞれ 79.4% (394/496 例)、71.4% (90/126 例)、80.0% (60/75 例)、72.2% (299/414 例) であり、罹病期間が長いと有効率が低くなる傾向が認められた。罹病期間別における他の患者背景因子の症例構成比率に大きな違いは認められず、有意差が生じた原因は不明であったが、罹病期間が長い症例では病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態にあり、このことが有効性に影響した可能性も考えられた。前治療歴 (薬物療法) の有無別については、「有」症例の有効率 66.8% (189/283 例) が「無」症例の 76.8% (1,101/1,434 例) より低かった。前治療歴「有」症例には本剤と類似の薬剤で効果が得られなかった症例が多く含まれていた可能性が考えられた。また前治療歴の有無別で、通年性の占める割合は、前治療歴「有」症例では 43.8% (124/283 例) であり、「無」症例の 27.1% (388/1,434 例) より高く、罹病期間「1 年超」の占める割合も前治療歴「有」症例の 41.3% (117/283 例) が「無」症例の 20.6% (295/1,434 例) より高かったことから、前治療歴「有」の症例は、本剤投与前から治療を要し、病態の著

⁴ J3106 試験：季節性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅲ相用量比較試験

⁵ 承認時までの試験では判定不能例を含めて改善率を算出していたが、本調査と比較するため判定不能例を除いて改善率を算出

⁶ 60mg1 日 2 回投与群の成績

⁷ 60mg1 日 2 回投与群の成績

しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が多かった可能性も考えられた。

蕁麻疹の有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性と同様（投与期間を除く）に解析が行われた結果、受診区分別、蕁麻疹の種類、投与前重症度（かゆみの程度）、投与前重症度（発疹の程度）、罹病期間、前治療歴（薬物療法）において有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は、以下のように説明した。蕁麻疹の種類については、慢性蕁麻疹の有効率 71.8%（522/727 例）が急性蕁麻疹の 85.0%（651/766 例）よりも低かった。慢性蕁麻疹群では罹病期間「1 年超」の占める割合は 19.4%（141/727 例）と急性蕁麻疹群の 0.1%（1/766 例）より高く、前治療歴「有」の占める割合も、慢性蕁麻疹群 33.4%（243/727 例）と急性蕁麻疹群の 6.1%（47/766 例）より高かったことから、慢性蕁麻疹では病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が多く、これが有効性に影響を及ぼした影響も考えられた。投与前重症度（かゆみの程度）については、かゆみのスコア 4～0 の有効率は、それぞれ 83.5%（111/133 例）、80.6%（620/769 例）、75.3%（396/526 例）、72.3%（34/47 例）及び 50.0%（4/8 例）であり、かゆみの程度が低いほど有効率が低くなる傾向が認められた。かゆみのスコア 4～1 における急性蕁麻疹の占める割合は、それぞれ 61.7%（82/133 例）、54.6%（420/769 例）、44.7%（235/526 例）及び 40.4%（19/47 例）であり、投与前重症度（かゆみの程度）が高いほど急性蕁麻疹の症例が多かった。また同様に罹病期間「1 ヶ月以下」の占める割合は、それぞれ 71.4%（95/133 例）、58.6%（451/769 例）、51.0%（268/526 例）及び 34.0%（16/47 例）であり、投与前重症度が高いほどその割合が高かった。一般的に急性蕁麻疹はかゆみの強い膨疹が次々と出現し、1 ヶ月以内に寛解するとされており、投与前重症度（かゆみの程度）の高い症例ほど急性蕁麻疹が多く、逆に投与前重症度が低いほど病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の慢性蕁麻疹が多かったとも考えられた。また、投与前重症度が低い症例は、重症の症例に比べて効果を実感しにくかった可能性も考えられた。投与前重症度（発疹の程度）については、発疹のスコア 3～0 の有効率は、それぞれ 86.4%（171/198 例）、78.5%（614/782 例）、75.0%（351/468 例）及び 78.4%（29/37 例）であり、発疹の程度が低いほど有効率が低くなる傾向が認められた。発疹のスコア 3～0 における急性蕁麻疹の占める割合は、それぞれ 60.6%（120/198 例）、55.0%（430/782 例）、41.2%（193/468 例）及び 54.1%（20/37 例）であり、投与前重症度（発疹の程度）が高いほど急性蕁麻疹の症例が多かった。また同様に、罹病期間「1 ヶ月以下」の占める割合は、それぞれ 68.2%（135/198 例）、58.2%（455/782 例）、48.3%（226/468 例）及び 51.4%（19/37 例）であり、投与前重症度が高いほどその割合が高かった。以上から、前述した投与前重症度（かゆみの程度）別と同様の可能性も考えられた。罹病期間別については、1 ヶ月以下、1 ヶ月超 6 ヶ月以下、6 ヶ月超 1 年以下及び 1 年超の有効率は、それぞれ 81.1%（679/837 例）、75.8%（185/244 例）、64.4%（47/73 例）及び 68.3%（97/142 例）であり、罹病期間が長いほど有効率が低かった。罹病期間別の「慢性蕁麻疹」の占める割合は、1 ヶ月以下で 25.6%（214/837 例）、1 ヶ月超 6 ヶ月以下では 93.0%（227/244 例）、6 ヶ月超 1 年以下では 97.3%（71/73 例）、1 年超では 99.3%（141/142 例）であり、罹病期間が長いほど慢性蕁麻疹の割合が高かった。また、前治療歴「有」の占める割合は、1 ヶ月以下では 7.8%（65/837 例）、1 ヶ月超 6 ヶ月以下では 34.4%（84/244 例）、6 ヶ月超 1 年以下では 49.3%（36/73 例）及び 1 年超では 58.5%（83/142 例）であり、罹病期間が長い症例ほど前治療歴を有する症例の割合が高かった。以上より、罹病期間が長い症例ほど病態の著しい改善が認められにくい、難治化した状態の症例が多かったと考えられた。前治療歴（薬物療法）の有無別については、「有」症例の有効率 67.6%（196/290 例）が「無」症例の 81.2%（972/1,197 例）より低かった。前治療歴の有無別における「慢性蕁麻疹」の割合は、前治療歴「有」症例の 83.8%（243/290 例）が「無」症例の 39.9%（478/1,197 例）に比べ高かった。また、罹病期間「1 年超」の占める割合は、前治療歴「有」症例の 28.6%（83/290 例）が「無」症例の 4.8%（58/1,197 例）に比べ高かった。以上より、前治療歴「有」の症例は、本剤投与以前から治療を要する状態であり、病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が多かったと考えられた。

以上の他、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹において有効率に有意差が認められたその他の背景

別要因についても検討したが、有意差が認められた原因は不明であったものの、個別の有効率には問題なく、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。

小児（16歳未満）：安全性解析対象症例として132例（3歳以上7歳未満1例、7歳以上12歳未満15例、12歳以上116例）が収集されたが、副作用を発現した症例はなかった。有効性については、有効性解析対象症例として127例が収集され、小児における有効率は78.7%（100/127例）であり、16歳以上の76.6%（2,366/3,087例）と差はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として471例が収集された。高齢者の副作用発現率は1.7%（8/471例）であり、非高齢者の1.5%（42/2,836例）と差はなく、また高齢者でのみ2件以上発現した副作用は非重篤なALT増加のみであり、発現した副作用の種類及び重篤度について非高齢者と比較して著しい差は認められなかった。有効性については有効性解析対象症例として460例が収集され、高齢者の有効率は80.0%（368/460例）であり、非高齢者の76.2%（2,098/2,754例）より高かったが有意差はなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として2例が収集された。いずれも本剤投与中に妊娠が判明し、判明当日に本剤の投与が終了された症例であり、投与終了日における妊娠週は7週及び4週であった。それぞれ本剤が8日間及び78日間投与されたが、いずれも母体に副作用は認められず、有効と判定されている。なお、妊娠の経過及び分娩に関する情報については、追跡調査が試みられたが、いずれも詳細な調査は不能であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として13例が収集されたが副作用を発現した症例はなかった。有効性については、有効性解析対象として12例が収集され、腎障害「有」症例の有効率は66.7%（8/12例）であり、「無」症例の有効率76.7%（2,452/3,195例）より低かったが有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析症例として54例が収集された。副作用発現率は3.7%（2/54例、内訳：傾眠及び皮膚異常臭各1件）であり、肝機能障害「無」症例の副作用発現率1.5%（48/3,243例）より高かったが有意差はなかった。発現した副作用はいずれも非重篤であり、転帰は回復であった。有効性については、有効性解析対象として54例が収集され、肝機能障害「有」症例における有効率は79.6%（43/54例）であり、「無」症例の76.7%（2,417/3,153例）と比較して有意差はなかった。

長期使用患者：使用期間が12ヶ月を上回る症例について検討され、安全性解析対象症例として8例が収集されたが副作用を発現した症例はなかった。有効性については、有効性解析対象として8例が収集され、長期使用患者の有効率は87.5%（7/8例）であり、他の使用期間の有効率73.5～84.7%より高かった。

以上、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）について機構は、今回の調査の範囲では安全性及び有効性について、新たな対応を必要とするような問題点はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 小児（16歳未満）に対する特定使用成績調査

本調査で収集された110例のうち、調査対象違反の7例（内訳：16歳未満3例、調査対象期間外2例、投与期間が1週間未満2例）を除外した103例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における使用理由内訳は、アレルギー性鼻炎51例、蕁麻疹11例、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41例であり、年齢について

は、6歳1例、7～11歳が29例、12～15歳が73例であった。これら症例での1日投与量については、6歳では120mg（1回60mgを1日2回）が1例、7～11歳では120mgが27例、60mg（1回60mgを1日1回）が2例、12～15歳では120mgが72例、60mgが1例であった。本調査において副作用は認められず、安全性解析対象から除外された7例についても副作用は発現しなかった。

有効性については、安全性解析対象症例103例全例が有効性解析対象症例とされた。本調査における有効率は、使用成績調査と同じく主治医による全般改善度により検討され、有効率は63.1%（65/103例）であり、使用成績調査全体の有効率76.7%（2,466/3,214例）よりも低かった。また、使用理由別の有効率は、アレルギー性鼻炎では56.9%（29/51例）、蕁麻疹81.8%（9/11例）、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65.9%（27/41例）であり、アレルギー性鼻炎の有効率が低かったが、使用理由別の有効率に有意差はなかった。本調査の有効率が使用成績調査の小児における有効率より低かったことについて、申請者は以下のように説明した。

本調査の有効率が使用成績調査の小児の有効率78.7%（100/127例）と比べて低かったことについては、使用成績調査における小児の症例と患者背景を比較したところ、本調査では通年性アレルギー性鼻炎の占める割合70.6%（36/51例）が使用成績調査の54.2%（39/72例）よりも高かった。また、本調査における1ヶ月を超える罹病期間の占める割合は39.8%（41/103例）であり、使用成績調査の小児での20.5%（26/127例）より高く、投与期間でも3ヶ月以上の占める割合は本調査では24.3%（25/103例）であり、使用成績調査の小児7.9%（10/127例）より高かった。以上から、より難治化した慢性の症例が使用成績調査よりも多く含まれたことによる可能性が考えられた（「2-2 有効性」の項を参照）。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、有効性解析対象症例数が103例であったことから、使用成績調査のように使用理由毎での背景因子の検討は行われず、全体として性別、年齢別（0～6歳、7～11歳、12～15歳）、受診区分別、既往歴の有無別、合併症（全体、腎障害及び肝障害）の有無別、使用理由別、アレルギー性鼻炎の種類、蕁麻疹の種類、皮膚疾患の種類、投与前重症度、罹病期間、前治療歴（薬物療法）、併用薬及び併用療法の各有無別について解析が行われた。その結果、アレルギー性鼻炎の種類（2）、投与前重症度（皮膚疾患に伴うそう痒における、かゆみの程度）及び併用薬の有無別において有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は、有意差が認められた要因については、以下に述べるような理由も考えられたが、解析対象症例が少ないため、別途実施された小児効能での使用成績調査⁸の結果を以て検討する旨説明した。

アレルギー性鼻炎の種類（2）の有効率については、くしゃみ・鼻漏型では71.0%（22/31例）、鼻閉型では20.0%（1/5例）、充全型では36.4%（4/11例）であり、鼻閉型及び充全型が低く、使用成績調査と同様、一般的な抗ヒスタミン薬の効果の特徴が影響した可能性も考えられた。投与前重症度（皮膚疾患に伴うそう痒における、かゆみの程度）については、かゆみの程度「4」では90.0%（9/10例）、「3」では66.7%（10/15例）、「2」では33.3%（3/9例）の有効率であり、投与前重症度が軽い症例ほど有効率が低い傾向が認められ、軽症では重症に比べて効果を実感しにくい場合もあることが影響した可能性があった。併用薬の有無別については、「無」症例の有効率42.3%（11/26例）が「有」症例の70.1%（54/77例）より低かった。併用薬が「無」症例の26例中、12例が鼻閉型又は充全型のアレルギー性鼻炎であり、「有」症例の77例中4例より症例の占める割合が高かったことが影響した可能性が考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、当該調査で得られた安全性及び有効性の結果について、新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

⁸ なお、平成18年10月に小児への効能が追加されたことから、小児（16歳未満）を対象とした使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査が、それぞれ3,000例及び100例（安全性解析対象症例として）を目標症例数として、中央登録方式及び連続調査方式にていずれも平成17年1月から平成21年6月まで実施されている。

3-2 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒に関する特定使用成績調査

3-2-1 安全性

収集された 716 例から初回処方以降の情報が無い 142 例、登録違反 5 例の合計 147 例を除外した 569 例が安全性解析対象症例とされた。収集された皮膚疾患は、湿疹・皮膚炎 380 例 (66.8%)、アトピー性皮膚炎 118 例 (20.7%)、皮膚そう痒症 70 例 (12.3%)、その他 1 例 (0.2%) であった。また、投与期間については 1 ヶ月未満が 337 例 (59.2%) と最も多かったが、3 ヶ月以上の症例も 74 例 (13.0%) 認められ、平均投与期間は 43.6 ± 54.5 日 (平均 $\pm$ SD) であった。また、65 歳以上の高齢者の症例は 196 例 (34.4%) 収集された。副作用発現率は 1.9% (11/569 例、13 件) であり、使用成績調査の副作用発現率 1.5% より高かったが、発現した副作用は傾眠 4 件、貧血、浮動性めまい、上腹部痛、頻尿、腎機能障害、口渇、尿蛋白、赤血球数減少及び白血球数減少各 1 件であり、使用成績調査と比較して副作用発現傾向に著しい差異は認められなかった。また、重篤な副作用は浮動性めまい 1 件のみであり、当該症例は 80 歳代女性患者であったが、本剤の投与は継続され、副作用発現から 2 日後には回復していた。なお、安全性解析対象症例から除外された 147 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、使用成績調査と同様⁹に解析が行われた。その結果、年齢別及び既往歴の有無別で副作用発現率に有意差が認められ、高齢者 (65 歳以上) の副作用発現率 4.1% (8/196 例) が 0~15 歳の 0% (0/10 例) 及び 16~64 歳の 0.8% (3/363 例) より高かった。また、既往歴「有」症例の発現率 5.8% (7/121 例) が「無」症例の 1.0% (4/403 例) より高かった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別については、高齢者で主に認められた器官別大分類別副作用は、「神経系障害」1.5% (3/196 例)、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」各 1.0% (2/196 例) であり、非高齢者では認められず、高齢者にも 2 例以上発現した器官別大分類別副作用は「腎および尿路障害」(非重篤な頻尿及び腎機能障害各 1 件) のみだった。この 2 件の転帰は不明であったが、いずれも副作用に対する処置は行われておらず、腎機能障害の症例については本剤の投与は継続されていた (頻尿については本剤の投与は中止)。高齢者では腎機能が低下していることがあり、このことが影響した可能性も考えられたが、本事項は使用上の注意の「高齢者への投与」の項に既に記載を行っている。また、本調査では重点調査項目として高齢者に対する安全性を検討することとしていたことを踏まえ、使用成績調査と本調査の成績を合算の上、高齢者における副作用発現状況を検討したところ、高齢者の副作用発現率は 2.4% (16/667 例) であったのに対し、非高齢者では 1.4% (45/3,209 例) と高齢者が高かった。しかし重篤な副作用は非高齢者での白血球数減少及び高齢者での浮動性めまい各 1 件であり、高齢者で重篤な副作用が多くなる傾向はなく、また、高齢者のみに 2 件以上認められた副作用は ALT 上昇のみであった。またこの 2 件はいずれも非重篤であった。以上から、高齢者で副作用発現率が高かったものの、更なる安全対策として特記すべき事項はないと考えられた。

既往歴の有無別については、既往歴「有」症例で認められた主な器官別大分類別副作用は、「神経系障害」2.5% (3/121 例)、「腎および尿路障害」1.7% (2/121 例) であり、既往歴「無」症例では認められず、「有」症例にのみ 2 例以上発現した器官別大分類別副作用は「腎および尿路障害」(非重篤な頻尿及び腎機能障害各 1 件) のみであった。既往歴を有した 121 例のうち、主な既往歴はアレルギー性鼻炎 21 例、高血圧及び喘息各 7 例、アトピー性皮膚炎 6 例、アレルギー性結膜炎 5 例であったが、これら主な既往歴を有する症例において副作用は発現していなかった。また、副作用が認められた 7 例の既往歴の内訳は、糖尿病、慢性蕁麻疹・脂漏性湿疹、尋常性乾癬、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、薬疹及び胆管癌各 1 例であり、特定の既往歴に副作用が認められていることはなく、既往歴が「有」の症例で副作用発現率が高かった要因は不

⁹ 使用理由別を除く。また、使用成績調査における蕁麻疹の種類及び投与前重症度に代り、それぞれ皮膚疾患の種類及びかゆみの程度で解析された

明であった。さらに、既往歴「有」症例で発現した重篤な副作用は浮動性めまいの1件のみであり、以上を踏まえると安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

機構は本調査の結果からは、現時点で本剤の安全性について、新たな対応を要するような問題は認められなかったと判断し、申請者の説明を了承した。

3-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 569 例から調査対象の疾患外に使用した症例 1 例(慢性蕁麻疹)及び有効性評価不能症例 3 例を除いた 565 例が有効性解析対象症例とされた。本調査の有効性の評価は、かゆみの程度が医師の問診により評価され、臨床経過を総合的に判断した全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「改善」以上の割合を有効率として評価された。一方、承認時までの「アトピー性皮膚炎」、「湿疹・皮膚炎群」及び「皮膚そう痒症」を対象とした試験¹⁰での有効性の評価は、日中及び夜間の患者日誌による「かゆみスコア」に基づき評価された。本調査の有効率は 81.1% (458/565 例)であったが、承認時までの試験とは調査方法等が異なることから参考として比較するため、本調査から承認時までの試験に対応する集団として使用理由別(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及びアトピー性皮膚炎)に集計し、それぞれかゆみスコア変化量が承認時までと比較された。湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及びアトピー性皮膚炎の承認時までの試験におけるかゆみスコア変化量¹¹はそれぞれ -1.89 ± 1.58 (n=74、平均±SD)、 -2.85 ± 1.97 (n=38、平均±SD)及び -0.75 ± 0.92 (n=201、平均±SD)であった。一方、本調査(平均±SD)では -4.18 ± 1.95 (n=377)、 -3.80 ± 2.10 (n=70)及び -3.32 ± 2.08 (n=118)であり、承認時までの症状スコア変化量を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子の検討として、安全性と同様に解析された結果、性別、罹病期間別及び前治療(薬物療法)の有無別で有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は、以下のように説明した。

性別については、「男性」の有効率 76.8% (175/228 例)が女性の 84.0% (283/337 例)より低かった。それぞれの患者背景を検討したところ、罹病期間「1 年超」の割合は、男性の 16.2% (37/228 例)が女性の 10.4% (35/337 例)より高かった。また、前治療歴(薬物療法)「有」の割合も男性の 24.1% (55/228 例)が女性の 17.8% (60/337 例)より高かった。このことから、男性では病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が多かったことが有効率に影響を与えた可能性が考えられた。罹病期間別については、1 ヶ月以下、1 ヶ月超 6 ヶ月以下、6 ヶ月超 1 年以下及び 1 年超の有効率は、それぞれ 86.4% (298/345 例)、83.3% (50/60 例)、84.2% (16/19 例)及び 62.5% (45/72 例)であり、罹病期間が長いほど有効率が低かった。罹病期間毎の前治療歴(薬物療法)が「有」の症例の割合は、1 ヶ月以下では 10.1% (35/345 例)、1 ヶ月超 6 ヶ月以下では 35.0% (21/60 例)、6 ヶ月超 1 年以下では 57.9% (11/19 例)、1 年超では 45.8% (33/72 例)であり、罹病期間が長いほどその割合が高くなる傾向が認められ、罹病期間が長くなるほど前治療歴を有する、病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が多かったことが、罹病期間別の有効性に影響した可能性が考えられた。前治療歴(薬物療法)の有無別については、「有」症例の有効率 70.4% (81/115 例)が「無」症例の 83.7% (376/449 例)より低かった。前治療が「有」の症例は、本剤投与以前から治療を要する状態であり、病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態の症例が含まれていたことが影響した可能性があった。

¹⁰ 湿疹皮膚炎群及び皮膚そう痒症に対する一般臨床試験(3103 試験及び 3104 試験)、アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(3105 試験)

¹¹ 湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象とした 3103 試験及び 3104 試験でのかゆみスコア変化量は治験薬投与前日と投与終了前 3 日間の平均かゆみスコアの差として算出された。アトピー性皮膚炎を対象とした 3104 試験では登録日直前 3 日間と登録日の夜間から 6 日後の夜間までの 6.5 日間の平均かゆみスコアの変化量として算出された。

機構は本調査の結果からは、現時点で本剤の有効性について、新たな対応を要するような問題点は認められなかったと判断し、申請者の説明を了承した。

3-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、本調査にて収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。なお、妊産婦に対する使用例はなかった。

小児（16歳未満）：安全性解析対象症例として10例収集されたが、副作用を発現した症例はなかった。有効性については、全例が有効性解析対象症例とされ、小児の有効率 80.0%（8/10例）は16歳以上の81.1%（450/555例）と有意差はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として196例が収集された。高齢者の副作用発現率は非高齢者と比較して高かった（「3-2-1 安全性」の項参照）。有効性については有効性解析対象症例として194例が収集され、高齢者の有効率84.0%（163/194例）は非高齢者の79.5%（295/371例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として7例が収集された。うち1例に尿蛋白1件の副作用（非重篤）が認められ、転帰は未回復であった。有効性については、有効性解析対象症例として7例が収集され、腎障害「有」症例の有効率は85.7%（6/7例）であり、「無」症例の有効率80.7%（342/424例）と比較して低くはなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析症例として11例が収集された。うち1例に赤血球数減少1件（非重篤）の副作用が認められ、転帰は不明であった。有効性については、有効性解析対象として11例が収集され、肝機能障害「有」症例における有効率は72.7%（8/11例）であり、「無」症例の81.2%（350/431例）と比較して低かったが有意差はなかった。

長期使用患者（使用期間が12ヶ月を上回る症例）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として各1例が収集されたが、当該症例に副作用は発現せず、有効と判定されていた。

以上、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）について機構は、本調査結果からは安全性及び有効性について現時点で新たな対応を必要とするような問題点はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1 高齢アレルギー性鼻炎患者における安全性検討試験

多施設共同、二重盲検、2剤2期クロスオーバー、無作為化比較試験が、65歳以上の国内アレルギー性鼻炎患者を対象に実施された。本試験においては、各期に本剤1回60mg又はプラセボのいずれかが1日2回7日間¹²投与され、第1期と第2期の間に6日間の休薬期間が設けられた。第1期では48例（本剤及びプラセボ各24例）、第2期では47例（本剤23例及びプラセボ24例）がPPS（Per Protocol Set）及び心電図の解析対象集団とされ、主要評価項目として標準12誘導心電図所見による1日（8回測定）平均QTcの変動（1日平均QTc前後差）が評価された（本剤群47例、プラセボ群48例）。なお、心電図以外の安全性についてはFASとして本剤群49例、プラセボ群50例が評価された。

本試験において死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。副作用は本剤群で8.2%（4/49例）、プラセボ群で2.0%（1/50例）に発現した。本剤群で認められた副作用はALT増加、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加及び白血球数増加各1件であり、いずれも軽微で治療を要することなく回復していた。なお、プラセボ群では中等度の鼻咽頭炎1件であった。

本剤投与群における投与開始日（1日目夕分の初回投与前までのベースライン）、投与開始2日目及び最終投与日（2日目及び8日目朝分の服用直後からの心電図）の1日平均QTc（平均±SD）はそれぞれ402.8±20.4 ms、400.5±18.2 ms及び402.4±19.7 msであった一方、プラセボ

¹² 投与初日及び最終日の試験薬投与は1回のみであり、暦上の投与期間は8日間

群ではそれぞれ 401.8 ± 20.1 ms、 399.3 ± 18.8 ms 及び 402.5 ± 20.0 ms であり、両群で同様に推移した。本剤群及びプラセボ群の投与 2 日目における 1 日平均 QTc 前後差については、 -2.3 ± 7.3 ms 及び -2.5 ± 6.4 ms、また最終投与日のそれは -0.5 ± 7.6 ms 及び -0.7 ± 7.7 ms であり、両群いずれも 1 日平均 QTc 延長は認められなかった。1 日平均 QTc 前後差における本剤群とプラセボ群との調整平均の差（点推定値 [95%CI]）については、投与第 2 日目では 0.3 ms [$-2.1 \sim 2.6$] であり、同じく最終投与日では 1.2 ms [$-4.4 \sim 2.0$] であった。なお、QTc が男性で 450 ms、女性で 470 ms 以上となった症例は本剤群に 3 例 4 件認められたが、うち 2 例 3 件は投与開始日の本剤投与前に発現していた。残る 1 件（男性）は投与最終日の本剤投与 6 時間後に 451 ms を認めたが、それ以外の時間の測定ではいずれも男性の基準値である 450 ms 未満であった。以上から申請者は、1 日平均 QTc 前後差の本剤とプラセボとの調整平均の差について、片側 97.5%信頼区間が事前に定めた同等性の基準値である 12 ms 以下¹³の範囲内であったことから、本剤投与による QTc 延長は、プラセボ投与に対して非劣性であることが検証された旨説明した。また、副次評価項目である 1 日最大 QTc についても、投与の前後差における本剤群とプラセボ群との調整平均の差（点推定値 [95%CI]）は、投与第 2 日目では -0.3 ms [$-5.5 \sim 5.0$]、同じく最終投与日では -1.7 ms [$-6.4 \sim 3.1$] であり、本剤投与による延長は認められず、その他の副次評価項目（Fridericia 補正の 1 日平均 QTc、測定時点毎の QTc の変動、QTc 前後差等）についても主要評価項目の結果を支持するものであり、本剤投与によって心電図パラメータへの影響は認められなかった旨考察した。

4-2 小児及び成人患者¹⁴に対する母集団薬物動態検討試験

7 歳以上の患者を対象に、使用実態下におけるフェキシフェナジン塩酸塩の薬物動態を母集団薬物動態解析法により検討することを主目的として多施設共同、非盲検非対照試験が実施された。本試験では 7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上各 100 例を目標症例数として、承認用法・用量に基づいて本剤が 7 日間¹⁵投与され、FAS (Full Analysis Set) としてそれぞれ 99 例、97 例及び 102 例が収集された。血液試料採取は最終投与日（8 日目）の朝の試験薬服薬の直前～3 時間後及び服薬 3～9 時間後の 2 時点（採取間隔は 3 時間以上）で行われ、薬物動態解析は NONMEM プログラムが用いられた。

本試験では本剤が投与された 304 例（7 歳以上 12 歳未満 100 例、12 歳以上 16 歳未満 100 例及び 16 歳以上 104 例）が安全性解析対象症例とされた。死亡又は重篤な有害事象は認められず、副作用発現率は 3.3%（10/304 例）であり、7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上の副作用発現率はそれぞれ 2.0%（2/100 例）、3.0%（3/100 例）及び 4.8%（5/104 例）であった。また、発現した副作用は全て軽度であり、いずれかの年齢層で 2 例以上認められた副作用は AST 増加（7 歳以上 12 歳未満 1 件、12 歳以上 16 歳未満 2 件及び 16 歳以上 2 件）のみで、16 歳以上と比較して副作用発現傾向に小児で特異な傾向は認められなかった。

薬物動態解析における母集団薬物動態モデルの構築には FAS の 298 例（血中フェキシフェナジン濃度測定 596 点）に、日本人健康成人を対象に本剤 1 回 60mg を 1 日 2 回 7 日間投与した第 I 相反復投与試験の 7 例（同 105 点）を加えた 305 例（701 点）が用いられた。2-コンパートメントモデルを基本モデルとして最終モデルが構築され、クリアランス（CL/F）に対する変動要因として体表面積及び血清クレアチニン値が選択された。ベイズ推定により被験者毎の薬物動態パラメータが推定された結果、PPS（FAS と同じ 298 例）における各年齢層別の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

¹³ 海外で健康成人を対象に実施された高用量における心電図検討試験で設定された同等性の基準値と同じ（テルフェナジンの薬物相互作用により臨床的に有意な QTc の延長が認められた時に観察された 25ms の約半分の大きさ）である。当該試験成績は本剤の承認申請時に提出されている。

¹⁴ 成人及び小児のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒の患者

¹⁵ 投与初日及び最終日の試験薬投与は 1 回のみであり、暦上の投与期間は 8 日間

薬物動態パラメータ (Mean±S.D.)

	CLpo/F (L/h)	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	Vss po/F (L)
7歳以上12歳未満 (n=99)	45.4±10.1	695.8±164.9	114.9±28.9	12.1±2.0	176.4±32.7
12歳以上16歳未満 (n=97)	51.3±11.8	1,243.7±346.6	210.5±55.1	11.4±1.7	175.4±29.8
16歳以上 (n=102)	53.0±12.3	1,207.3±343.2	202.2±43.1	11.1±1.4	177.2±37.7

CLpo/F: 見かけの経口クリアランス

Vss po/F: 定常状態における見かけの分布容積

本試験結果について申請者は次のように考察した。

小児の適応取得時に国内で実施された、アレルギー性鼻炎小児患者 (7～15 歳) を対象とした第Ⅲ相試験¹⁶ (3101 試験) における、海外ポピュレーションデータを用いて推定された薬物動態パラメータ (平均値±SD) は、30 mg 錠群 (7～11 歳、50 例) 及び 60 mg 錠群 (12～15 歳、19 例) で、それぞれ CL/F は 40.1±14.6 L/hr 及び 51.6±10.9 L/hr、AUC_(0-∞) は 851±325 ng·hr/mL 及び 1215±269 ng·hr/mL、Cmax は 150±77 ng/mL 及び 185±77 ng/mL であり、7～11 歳では低い値であったものの、第Ⅲ相試験での結果と大きく変わらなかった。また、変動要因の 1 つである血清クレアチニン値について、分布幅が狭かったため被験者ごとの CL/F と血清クレアチニン値のベースライン値には明らかな相関は認められなかった (r=0.1072) もの、ベースライン値が基準値範囲内及び基準値範囲外低値の被験者の CL/F (平均値) は、それぞれ 50.3 L/h 及び 51.4 L/h であったのに対して、基準値範囲外高値の被験者の CL/F は 44.6 L/h と他のカテゴリに比べ約 10%低い値であり、海外腎機能障害患者及び透析患者において健康被験者に比べて CL/F が約 30%低下した結果と同様の傾向が認められた。

機構は以上の本製造販売後臨床試験の結果から現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、257 例 350 件 (内訳: 使用成績調査 6 件、特定使用成績調査 2 件、自発報告 342 件) であり、感染症報告はなかった。

このうち、使用上の注意から予測できる (既知の) 重篤な副作用は 91 例 108 件であり、肝機能異常 20 件、アナフィラキシー反応、黄疸及び発疹各 6 件、頭痛 5 件、アナフィラキシーショック、浮動性めまい、ショック、肝障害、薬疹、蕁麻疹各 4 件などであった。これらの転帰については、回復 59 件、軽快 33 件、未回復 5 件、不明 11 件であり、未回復の内訳はショック、黄疸、血管浮腫、全身紅斑及びγ-GTP 増加各 1 件であった。これら重篤既知の副作用について申請者は、既知重篤な副作用のいずれも平成 12 年 9 月から平成 20 年 9 月までの副作用発現傾向に注意すべき変化は認められない旨説明した。なお、肝機能障害及び黄疸については、本剤との因果関係が否定できない重篤な症例の集積を受け、平成 15 年 7 月に重大な副作用として追記されている。

厚生労働省又は機構へ報告が行われた使用上の注意から予測できない (未知の) 副作用については、189 例 241 件であり、うち重篤な副作用は 84 例 106 件であった。未知重篤な副作用の転帰は死亡 3 件、回復 57 件、軽快 24 件、未回復 12 件及び不明 10 件であった。転帰が死亡の 3 件の副作用は無顆粒球症、心筋梗塞、突然死であった。これら 3 件について、申請者は次のように説明した。

無顆粒球症については、重症の腎不全を合併している 50 歳代の男性患者であり、本剤服用開始 1～2 週間後に無顆粒球症を発症して死亡した。本剤投与開始前からの顆粒球数の推移を含む経過等の情報が得られておらず、死亡には腎不全が影響した可能性も考えられた。心筋梗塞に

¹⁶ ケトチフェンフマル酸塩を対照薬とし、フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg 錠 (7～11 歳) 又は 60 mg 錠 (12～15 歳) が 1 日 2 回 (朝食後・就寝前) 4 週間経口投与された。

については、20歳代の男性患者であり、本剤投与開始約1ヶ月後に死後数時間経過した時点で発見された。患者に心疾患の合併や既往はなかったが、剖検が未実施であり、正確な死因や本剤の服用期間が不明であった。突然死については、40歳代の女性患者が本剤服用開始1週間後に入浴中に倒れて死亡した。当該症例についても本剤の服用期間、投与開始から死亡までの経過、死因等の情報が得られなかった。以上から、転帰が死亡の副作用発現例について、いずれも本剤との因果関係を判断するのは困難な症例であった。

未知重篤な副作用の主なものは、意識消失7件、血小板数減少5件、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び発熱各4件などであった。これらについて申請者は以下のように説明した¹⁷。

意識消失については、関連する事象として失神及び意識レベルの低下も含めると重篤例9例11件（意識消失7件、失神3件及び意識レベルの低下1件を含む）を始め、非重篤例を含めて合計15例17件が集積されている。意識消失の重篤例は6例（7件）であり、うち4例は情報不足の症例であった。他の1例は本剤の再投与時に再発は認められず、残る1例はバルプロ酸ナトリウムが併用されていた。重篤な失神2例（3件）及び意識レベルの低下1例については、合併症や後遺症等の患者病態の影響が疑われた。その他の非重篤例については、いずれも本剤以外の要因（併用薬剤や基礎疾患）による可能性が考えられた症例であった。血小板数減少については、重篤例5例5件を始め、非重篤例を含めて合計7例7件が集積されている。重篤例4例及び非重篤例1例については、使用上の注意に本事象の記載がある併用薬の可能性も考えられた。残る重篤な1例については、本剤投与中止後も血小板の回復がみられず、時間的観点から因果関係が明らかではない症例であった。他の非重篤の1例については、血小板数が正常範囲下限をわずかに下回った程度であった。SJSについては4例4件が集積しており、全て重篤症例であった。1例は口腔粘膜潰瘍や発熱がみられず、診断根拠に乏しいと考えられる症例であった。残る3例中2例については、SJSが添付文書の使用上の注意に記載されている併用薬の影響も示唆される症例であった。残る1例についても併用された漢方薬の影響も考えられた。発熱については、重篤例4例4件を始め、非重篤例を含めて11例11件が集積された。重篤例4例中2例については、感染症の偶発あるいは使用上の注意に発熱の記載がある併用薬の影響が示唆された。他の重篤例の1例は本剤投与中止3日後に発現し、その後約2週間発熱が持続していたことにより、時間的観点から本剤との因果関係が考えにくい症例、残る重篤な1例及び非重篤な1例は、胆道系障害に起因した発熱と考えられる症例であった。残る非重篤の6例については、3例は詳細な情報が得られず評価困難であった。その他の3例中2例は他の副作用と同時に発現しており、その経過から過敏反応の症状と考えられた。残る1例については、発熱の事象が単独で発現し、本剤再投与後に再発していたことから、本剤との因果関係が否定できない症例と考えられた。

未知の非重篤な副作用について申請者は次のように説明した。

再審査期間中に未知非重篤な副作用は、厚生労働省又は機構へ報告されていないものを含めて771例903件集積されている。主な副作用は動悸62件、頻尿36件、浮腫27件、末梢性浮腫及25件、不規則月経各23件、排尿困難20件、感覚鈍麻18件であった。これらについては、重篤な症例も含めて検討した結果は次のとおりであった。

浮腫については、浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫及び全身性浮腫等として85例88件（うち重篤例は3例3件）が集積された。うち10件は、併用薬や薬物アレルギーの既往、花粉症（花粉症皮膚炎）等の影響が考えられる症例、28件は経過や同時に発現した他の症状から本剤に対する過敏反応の症状と考えられる症例、37件は、患者の訴えによる報告、または処方医等の協力が得られず、本剤との因果関係を考察する十分な情報が得られなかった症例であった。残る13件中、3件は投与中止後も症状の改善がみられない、あるいは投与中止後に症状の増悪が認められ、時間的観点から本剤との因果関係が考えにくい症例であった。6件は、その経過から、過敏反応との識別や本剤との因果関係の評価が困難である症例であった。2件はそれぞれ、既

¹⁷ 規制当局へ報告を行っていない症例も集積症例数の集計に含まれる

往歴の影響も考えられる症例及び併用被疑薬の影響も考えられた。残る2件は体重増加を伴う浮腫であり、また、本剤の投与中止後に回復または軽快していることから、本剤との因果関係が疑われる症例であった。このような症例については、今後とも同様の症例の集積状況に留意する。なお、過敏症については「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。

動悸については63例63件（うち重篤例は1例1件）が集積された。63件のうち10件は併用薬や合併症等の影響が考えられる症例、8件は経過や同時に発現した他の症状から本剤に対する過敏反応の症状と考えられる症例であった。残りの症例は本剤の再投与時あるいは投与継続中に再発が見られなかった症例、時間的関連からは本剤との因果関係を否定できないが、患者の訴えによる報告や、薬局からの照会により入手した報告で、医師の確認が得られなかった症例、処方医等の協力が得られず、本剤との因果関係を考察する十分な情報が得られなかった症例であった。

不規則月経については、月経遅延、無月経及び月経過多等を含めて62例62件集積されている（全て非重篤症例）。これらの症例は時間的関連からは本剤との因果関係を否定できなかったが、多くは薬局からの照会等により入手した症例であり、処方医が特定不能、処方医がこれらの事象の発現を知らない、あるいは処方医の協力が得られなかったため、本剤との因果関係を考察する十分な情報は得られなかった症例であった。

頻尿については、夜間頻尿も含めて38例38件（全て非重篤症例）集積されている。2件については、治療中の夜間頻尿及び合併する膀胱炎の影響も考えられた。その他4件については、本剤投与継続中に軽快あるいは回復している症例であり、時間的観点から本剤との因果関係は考えにくかった。残りの症例については、処方医等の協力が得られず本剤との因果関係を考察する十分な情報が得られなかった。

感覚鈍麻については、口の感覚鈍麻及び顔面の感覚鈍麻を含めて32例34件（うち重篤例は2例3件）集積された。1件は本剤の再投与後に再発が認められ、本剤との因果関係が疑われた。重篤例2例を含むその他の症例については、併用薬や薬物アレルギーの既往、合併症の影響が考えられる症例、本剤投与中に症状の改善が見られた、あるいは本剤中止後も症状の改善が認められない等、時間的観点から本剤との因果関係が考えにくい症例、処方医等の協力が得られず、本剤との因果関係を考察する十分な情報が得られなかった症例であった。

排尿困難については19例20件集積されている。7件は前立腺肥大の合併あるいは前立腺摘除、腎結石の既往を有する患者であり、患者背景の影響が考えられた。別の1件では併用薬の影響が考えられ、他の1件では本剤の投与中に軽快しており、時間的観点から本剤との因果関係は考えにくかった。残りの症例については、処方医等の協力が得られず、本剤との因果関係を考察する十分な情報が得られなかった症例であった。

以上から未知の副作用については、いずれの事象についても本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、使用上の注意の改訂等の措置を講じる必要はないと判断した。今後も引き続き同様の報告に留意し、必要に応じて対応を行っていく。

再審査期間終了以降の副作用発現状況について申請者は次のように説明した。

再審査期間終了後のデータカットオフ日（平成22年7月28日）までに規制当局に報告を行った未知重篤な副作用は15例18件（内訳：意識消失及び尿閉各2件等）であり、転帰は回復11件、軽快1件、未回復1件、死亡1件、不明4件であった。転帰死亡の副作用は劇症肝炎であるが、当該症例は70歳代の女性であり、そう痒感に対して本剤の服薬が開始された。3日後に黄疸等の症状があり本剤の投与が中止されたが、その後、劇症肝炎と診断され本剤の投与開始から10日後に死亡した。当該症例の、そう痒感の原因は不明だが、本剤投与開始前から肝障害があった可能性も考えられる症例であった。重篤未知の副作用18件のうち、無顆粒球症（顆粒球減少症を含む）、意識消失（失神及び意識レベルの低下を含む）、尿閉及びSJSについては、非重篤例も含めて承認時から3件以上集積している。これらは、再審査期間終了以降の報告件数として無顆粒球症（顆粒球減少症を含む）2件、意識消失（失神及び意識レベルの低下を含む）3件、尿閉3件及びSJS1件が加わったことにより、それぞれの承認時からデータカットオフ日までの集積件数は4件、20件、7件及び5件であった。これらについては、検討を行っ

たが、いずれの事象についても本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、現時点で使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。また、再審査期間終了以降、データカットオフ日までに収集した未知非重篤な副作用は186件であり、主な副作用は動悸12件、味覚異常11件、末梢性浮腫8件、便秘6件、月経遅延5件、食欲亢進、顔面腫脹、筋骨格硬直、筋肉痛及び浮腫各4件などであった。これら未知非重篤な副作用186件のうち、承認時から20件以上集積している副作用とその集積件数は浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身浮腫等を含む）103件、動悸75件、月経の障害（不規則月経、月経遅延、無月経、月経過多等）77件、便秘22件、頻尿（夜間頻尿を含む）41件、感覚鈍麻（口の感覚鈍麻及び顔面感覚鈍麻を含む）37件、排尿困難23件及び味覚異常25件であり、これらについても検討を行ったが、いずれの事象も本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、また、副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められず、現時点で使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。今後とも引き続き同様の報告に留意し、必要に応じ対応を行っていく。

機構は、意識消失及び関連事象について、QT延長や不整脈等の心臓障害による副作用の結果である可能性はないか説明を求めたところ、申請者は次のように回答した。

承認後から再審査期間終了後の平成22年7月28日（データカットオフ日）までに失神4例5件（重篤例3例4件、非重篤例1例1件）、意識消失12例13件（重篤例8例9件、非重篤例4例4件）、意識レベルの低下2例2件（重篤例1例1件、非重篤例1例1件）を入手し、「失神」「意識消失」「意識レベルの低下」について18例20件が集積している。これらのうち、時間的経過、基礎疾患、発現した事象の内容（中枢性の意識障害と考えられる）などから、本剤服用によるQT延長、不整脈等の心臓障害の可能性は考えにくい症例が13例14件、本剤服用によるQT延長、不整脈等の心臓障害の可能性についての医学的判断が困難である症例が5例6件であり、本剤の影響によりQT延長、不整脈等の心臓障害を起こし、意識障害・失神の発現に至ったと疑われる症例は認められなかった。また、心臓障害の副作用集積状況については、承認から平成23年4月25日までに報告された症例について、社内データベースを検索した結果、115例117件が抽出された。これらの症例で意識消失及び関連事象は認められていないが、その主なものは動悸75例75件、不整脈12例12件、頻脈5例5件、徐脈4例4件、心電図QT延長3例3件、心電図異常、心房細動、上室性期外収縮、期外収縮、発作性頻脈、完全房室ブロック、各2例2件であった。これら症例の詳細について、社外の医学専門家と共に検討を行ったが、今回までに集積した症例は、時間的関連から本剤による影響が否定はできないものの、患者本人の基礎疾患の影響や加齢による偶発的な事象が考えられる症例が多かった。さらに、参考となる各事象の一般頻度や増悪因子なども踏まえて検討したが、いずれの事象においても、一定の心電図異常のパターンや発現状況の共通する症例が蓄積している等、本剤の影響を示すような症例はなかったことから、「使用上の注意」改訂等の措置は不要であると考えた。今後とも、同様の報告に十分留意し、集積状況を踏まえて、必要に応じ検討を行う所存である。

機構は、症例の集積状況や副作用の発生状況を踏まえ、無顆粒球症、好中球減少、浮腫、動悸、便秘、頻尿、感覚鈍麻、排尿困難及び味覚異常については使用上の注意への記載を指示した。なお、本剤と心臓障害、意識消失及びその関連事象並びにSJSについては、現時点で関連性を強く示唆する症例は報告されてはいないが、症例が集積しつつあることを踏まえ、今後の集積状況を注意深く観察していく必要があると考える。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告は2例3件収集された。これらについて申請者は次のように説明した。

これらは同一文献¹⁸からの報告であり、ジゴキシン服用中の透析維持患者において、本剤服

¹⁸ 西田愛子、三宅健文、辻本雅之、今田直樹、青木正、高良恒史、横山輝由、血液透析患者においてフェキソフェナジン服用によりジゴキシンの血清中濃度が低下した症例、医療薬学、34、252-255（2008）

用時にジゴキシン血清中濃度が低下した症例の報告であった。当該文献は2例の症例経験に基づいて、血液透析患者におけるジゴキシンの血清中濃度がフェキソフェナジン併用により低下する可能性について示したものである¹⁹。しかし、その報告内容の詳細を見ると、1例目では1回目の本剤投与開始前から血清中ジゴキシン濃度は低下しており、また2回目の本剤投与時には、その投与中止後も血清中ジゴキシン濃度の上昇傾向が認められず、3ヶ月後も血清中ジゴキシンの低濃度が持続していたことから、時間的観点から本剤との因果関係が考えにくかった。2例目では血清中ジゴキシン濃度がフェキソフェナジン投与開始後に低値を示し、フェキソフェナジンの投与中止後にジゴキシン濃度が高値を示しているものの、フェキソフェナジンが投与される前においても血清中ジゴキシン濃度の低下傾向が認められ、さらに投与中止後の濃度はフェキソフェナジン投与開始前より高値であることから、フェキソフェナジン投与以外の影響も考えられる症例であった。また、当該文献の考察においても、文献内報告症例に基づく具体的なデータ呈示や引用文献も示されていない。また、フェキソフェナジンの最新版 CCDS の「相互作用」の項にはジゴキシンに関する記載はなく、社内の国内安全性データベースを検索した結果では、国内市販後の使用実績下（平成12年9月～平成22年10月）で、本剤とジゴキシンの薬物相互作用による有害事象の報告はなく、また、併用症例（本剤の副作用症例にジゴキシンが併用薬として報告されている症例）における有害事象報告も非重篤な2症例のみであった。さらに、過去の文献においても類似の報告はなかった。以上のことから、当該文献で報告されている「フェキソフェナジンとジゴキシンの併用によりジゴキシンの血清中濃度が低下する可能性が示された」とする科学的根拠は乏しく、また、国内での使用実績下及び過去の文献においても類似の報告がないことから、現時点で使用上の注意の改訂等の安全性確保措置は必要ないものと判断した。

機構は、申請者の判断は妥当と考えるが、今後も同様の報告に留意すべきと考える。なお、再審査期間終了以降データカットオフ日までに相互作用によると思われる副作用の報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成20年10月時点で本邦の他、世界100ヶ国以上においてアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の効能で販売されている。再審査期間中に、外国における措置として3件の措置報告が行われた。これらについて申請者は、2件は平成13年9月、12月及び平成15年4月に実施された、米国向けの製品に関する包装表示の問題による回収であり、他の1件は、日本の規格に適合しなかったため米国内でサンプルとして使用されることになった3バッチについて、米国で要求されている製造工程が実施されていなかったことによる回収（平成13年7月）であった。これら3件はいずれも米国において実施された措置であり、国内において製品の回収などの措置を要するものではなかった旨申請者は説明した。なお、国内においては再審査期間中、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はとられなかった。また、再審査期間終了以降データカットオフ日までに国内外での重大な措置もなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は安全性に関する報告4件であった。3件はイトラコナゾールの前投薬あるいは併用により、フェキソフェナジンのC_{max}及びAUCが有意に増加するとの報告、他の1件はリトナビル単独、あるいはロピナビル・リトナビルの前投薬により、フェキソフェナジンのC_{max}及びAUCがコントロールと比較して増加（2～4倍）するとの報告（うち2件は有意な増加）であった。これらについて申請者は次のように説明した。

本剤の添付文書に記載しているとおり、本剤の承認時までに実施したエリスロマイシンやケ

¹⁹ 2症例いずれも文献中にて示されている観察期間中において、ジゴキシンの用法・用量は変更されていない。

トコナゾールとの薬物相互作用を検討する臨床試験において、本剤の血中濃度が約 2 倍に上昇した場合でも安全性に問題は認められていない。この他にも本剤については承認時までに次表のとおり、高用量投与の臨床試験を多数実施（いずれも海外）し、血中濃度が 10 倍以上に上昇しても QT 延長が起こらないなど、安全性は確認されている。また、イトラコナゾールとの薬物相互作用に関する報告 3 報において有害事象は認められておらず、リトナビルあるいはロピナビル・リトナビルとの薬物相互作用に関する 1 報においても重篤な有害事象は認められなかった。本剤については、平成 22 年 3 月時点では世界 120 ヶ国以上において有害事象報告を集積し検討をおこなっているが、国内発売後の約 10 年間（平成 12 年 9 月～平成 22 年 3 月）では世界中の推定使用患者数 107 億例（patient days）の使用実績があり、社内の国内及び海外データベースを検索した結果ではイトラコナゾールとの薬物相互作用による副作用の報告は非重篤な海外症例 1 例（不整脈）のみであった。また、フェキソフェナジンの副作用症例報告において、イトラコナゾールを併用していた症例は海外で 7 例、国内では 1 例と極めて少なかった。さらに、同じアゾール系抗真菌薬のミコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾールについてはこれまでに国内における薬物相互作用による副作用の報告はない。フェキソフェナジンとリトナビルあるいはロピナビル・リトナビルについては、現在までに社内データベースを検索したところ、国内・海外ともに薬物相互作用による副作用の報告はなく、また、フェキソフェナジンの副作用症例報告において、ロピナビル・リトナビルと併用していた症例は海外の 1 症例のみで国内での報告はなかった。以上の結果から本剤については多数の非臨床・臨床試験による安全性の科学的裏付けに加え、180mg の 1 回投与の高用量も承認されている海外及び国内での多大な使用実績下においても併用症例及び併用による有害事象報告は極めて少ないことから、相互作用の起こる可能性は非常に低いと考えられる。よって使用上の注意の改訂等の安全性確保措置は必要ないものと判断した。なお、再審査期間終了以降データカットオフ日までに報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

高用量投与の試験一覧（いずれも海外で実施）

対象	高用量投与群（臨床用量の倍数）	高用量 投与例数	心電図 検査
慢性蕁麻疹	240、480mg/日 4 週間（4 倍）	341	なし
アレルギー性鼻炎	240、480mg/日 2 週間（4 倍）	436	実施
健康成人	320～1380mg/日 4 週間（11 倍）	15	実施
	400、800mg/日 1 週間（6.7 倍）	80	実施
	360mg/日 1 週間（3 倍）	23	実施
	240mg/日 1 年間（2 倍）	235	実施

機構は、申請者の説明を了承するものの、今後とも本剤の相互作用の報告には留意し、必要に応じて使用上の注意改訂等を行うべきと考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上