

再審査報告書

平成 25 年 2 月 21 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	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> <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 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 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 ② 3. 平成 18 年 10 月 20 日：30mg 錠剤の追加 ①② 4. <u>平成 18 年 10 月 20 日：小児に対する用法・用量追加</u>
再審査期間	1. 8 年間** 2. 1.の残余期間（平成 14 年 4 月 15 日から平成 20 年 9 月 21 日） 3. 同上 4. <u>4 年間</u>
備考	*「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ついて（その 1）」平成 19 年 8 月 6 日付、薬食審査発 0806001 号）に基づき、「フェキソフェナジン塩酸塩」に変更された。 **「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。

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

以下の使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

なお、以下ではアレグラ錠 60mg 及びアレグラ錠 30mg を「本剤」という。

使用成績調査	
目 的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。

調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 1 月 ～平成 21 年 6 月	観 察 期 間	4 週間
施 設 数	845 施設	収 集 症 例 数	4,436 例	目 標 症 例 数	3,000 例 (16 歳未満)
特定使用成績調査 (小児 長期使用に関する調査)					
目 的	小児 (16 歳未満) における長期使用において、副作用の発生状況及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 19 年 1 月 ～平成 21 年 6 月	観 察 期 間	12 週以上
施 設 数	96 施設	収 集 症 例 数	232 例	目 標 症 例 数	100 例
製造販売後臨床試験					
目 的	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を行う				
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験	調 査 期 間	平成 19 年 2 月 ～平成 19 年 9 月	観 察 期 間	8 日以上
対 象	本剤の適応症に該当する疾患と診断された小児及び成人の患者				
施 設 数	16 施設	収 集 症 例 数	306 例	目 標 症 例 数	300 例

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 4,436 例から、計 1,123 例 (初回処方日以降の情報不明 1,061 例、登録違反 54 例、契約不備 8 例) を除いた 3,313 例が解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 0.7% (23/3,313 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの小児の臨床試験¹における副作用発現率 8.2% (13/158 例) 及び成人の使用成績調査の副作用発現率 1.5% (50/3,307 例) と比べて高くはなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「神経系障害」0.2% (6 例)、「胃腸障害」0.2% (5 例)、「感染症および寄生虫症」0.1% (4 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.1% (3 例) であり、発現した主な副作用は、傾眠 6 例、胃腸炎 2 例であり、承認時までの臨床試験と比較して発現率が特に高い副作用、重篤な副作用は認められなかった。未知の副作用は 12 例に認められ、その内訳は胃腸炎 2 例、単純ヘルペス、ウイルス性腸炎、食欲減退、喘息、鼻漏、上気道の炎症、舌障害、ざ瘡、頻尿及び乳房硬結の各 1 例であった。本調査で最も多く認められた傾眠は国内臨床試験 (5/158 例、3.2%) 及び成人の使用成績調査 (15/3,307 例、0.5%) でも同様に最も多く発現した副作用であった。本調査において発現した傾眠はすべて非重

¹国内で実施された小児通年性アレルギー鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び小児のアトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相比較試験の計 2 試験

篤であり、6 例中 5 例では本剤の減量又は投与の中止により回復又は軽快した。1 例のみ転帰が未回復であったが、本剤の投与は継続された。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率は 0.2% (2/1,123 例) であり、副作用は傾眠及び腹痛各 1 例で安全性解析対象症例に発現した副作用と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢 (7 歳未満、7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満)、身長 (100cm 未満、100cm 以上 130cm 未満、130cm 以上 160cm 未満、160cm 以上)、体重 (30kg 未満、30kg 以上 40kg 未満、40kg 以上 50kg 未満、50kg 以上 60kg 未満、60kg 以上 70kg 未満、70kg 以上)、受診区分 (入院、外来、入院・外来)、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、疾患 (アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒)、投与前重症度 (重度、中等度、軽度；アレルギー性鼻炎についてはさらに無症状を追加)、罹病期間 (1 ヶ月以下、1 ヶ月超 6 ヶ月以下、6 ヶ月超 1 年以下、1 年超)、前治療薬剤²の有無、併用薬の有無、併用療法の有無について、部分集団解析が実施された。その結果、集団間で副作用発現率に有意差が認められた背景因子は認められなかった。

投与期間別の副作用発現状況が検討された。副作用は投与開始から 4 週間未満に 20 例 21 件発現し、4 週間以上経過して発現した副作用は 1 例 1 件 (鼻漏) であり³、投与が長期になることで発現すると考えられる遅発性の副作用は認められなかった。また、併用薬の有無別の副作用発現率には有意差が認められていないが、使用実態下においては、気管支喘息合併症や重症アレルギー性鼻炎等を有する小児で本剤とステロイド (点鼻、吸入、経口)、ロイコトリエン受容体拮抗薬等の併用の可能性が予測されたため、小児において本剤とこれらの薬物相互作用が安全性に及ぼす影響についても検討された。その結果、喘息・重症アレルギー性鼻炎の治療薬⁴併用の有無別副作用発現率は、併用「有」0.9% (2/213 例)、「無」0.7% (21/3,098 例) であり、有意差は認められなかった。

使用実態下における本剤の投与量の増減が安全性に及ぼす影響が検討された。本剤投与量増減の有無別において、投与量増減「有」70 例の副作用発現率 2.9% (2/70 例) は「無」0.6% (21/3,243 例) に比べ高かったが、投与量増減「有」が 70 例と少なかったことが影響した可能性も考えられた。投与量増減「有」の症例のうち、増量された症例は 24 例、減量された症例は 46 例であった。減量された症例の副作用発現率は 4.3% (2/46 例) であり、発現した副作用は 2 例とも傾眠であった。いずれも副作用発現後に 30mg 1 日 2 回から 30mg 1 日 1 回へ減量され回復又は軽快しており、減量後に副作用は認められなかった。また、増量された症例に副作用は認められなかった。初回投与の時点で、本剤の用法・用量である

²本剤投与前 1 ヶ月以内にアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対し使用した薬剤を前治療薬剤としている。

³不明・調査不能が 2 例 2 件あった。

⁴ステロイド性点鼻薬 (プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、塩酸テトラヒドログリニ・プレドニゾロン、フラジオマイシン・酢酸プレドニゾロン)、ステロイド (全投与経路) 及びロイコトリエン受容体拮抗薬 (プラニルカスト水和物、ザフィルルカスト、モンテルカストナトリウムの全投与経路)。

「通常、7 歳以上 12 歳未満の小児に本剤を 1 回 30mg 1 日 2 回、12 歳以上の小児には本剤を 1 回 60mg 1 日 2 回経口投与」以外の用法・用量が投与された症例は、7 歳以上 12 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 25 例、12 歳以上で 30mg 1 日 2 回が投与された 286 例、7 歳以上 12 歳未満で 60mg 1 日 1 回が投与された 9 例、12 歳以上で 60mg 1 日 1 回が投与された 9 例、7 歳以上 12 歳未満で 60mg 1 日 2 回が投与された 77 例、12 歳以上で 45mg 1 日 2 回が投与された 1 例、さらに 7 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 3 例、30mg 1 日 2 回が投与された 148 例及び 60mg 1 日 2 回が投与された 2 例の計 560 例であった。これらの症例における副作用発現率は 0.7% (4/560 例) であり、安全性解析対象全例における副作用発現率 0.7% と差はなかった。発現した副作用は胃腸炎、傾眠、悪心及び白血球数減少各 1 例であり、初回投与の時点で減量投与 (30mg 1 日 2 回を 12 歳以上に投与) された 3 例及び増量投与 (30mg 1 日 2 回を 7 歳未満に投与) された 1 例に発現した副作用であった。なお、本調査において 1 回 60mg 1 日 2 回を超えて投与された症例はなかった。

申請者は、本調査結果に基づき本剤の安全対策について以下のように説明した。本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における副作用発現率と比べて高くはなく、副作用、重篤な副作用も承認時までの臨床試験と比較して発現率が特に高いものは認められなかった。未知の副作用として、胃腸炎、単純ヘルペス、ウイルス性腸炎、食欲減退、喘息、鼻漏、上気道の炎症、舌障害、ざ瘡、頻尿及び乳房硬結が認められたが、本剤との因果関係が強く疑われる症例は集積していないことから、これら副作用について現時点で安全確保措置を講じる必要はないと判断した。また、本剤の投与量を増量又は減量した場合においても、安全性の観点から特記すべき問題は認められなかった。以上より、現時点で安全対策上特記すべき事項はなく、新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、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いと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 26 例（有効性評価不能⁵25 例等）を除いた 3,287 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師が観察期間終了時に全般改善度を、「著明改善（消失）、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階で評価し、「改善」以上が有効例とされた。その結果、本調査における有効率は 79.6% (2,618/3,287 例) であった。また、疾患別の有効率は、アレルギー性鼻炎 78.3% (1,549/1,979 例)、蕁麻疹 86.5% (212/245 例) 及び皮膚疾患に伴うそう痒 80.6% (857/1,063 例) であり、皮膚疾患に伴うそう痒において皮膚疾患の種類別ではアトピー性皮膚炎 73.5% (442/601 例)、湿疹・皮膚炎 90.4% (395/437 例) 及び皮膚そう痒症 77.3% (17/22 例) であった。一方、承認時までの臨床試験

⁵有効性（効果判定）の評価が未記載或いは「判定不能」の症例

における有効性の評価は、担当医師の評価による症状スコアの変化量で検討された。本調査では症状スコアが収集されていないため臨床試験成績との直接比較は困難であるが、参考までに臨床試験における副次評価項目であった患者日記における患者印象と、本調査の有効率が比較された。小児の通年性アレルギー性鼻炎⁶及び小児アトピー性皮膚炎⁷の臨床試験において、患者印象「とても良くなった、良くなった、少し良くなった、変わらない、悪くなった」の「良くなった」以上を有効例として、患者印象「不明」を除いた有効性解析対象症例より有効率を算出した結果、小児の通年性アレルギー性鼻炎及び小児アトピー性皮膚炎の臨床試験における有効率はそれぞれ 29.8% (17/57 例) 及び 57.1% (44/77 例) であり、本調査結果はこれらの有効率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について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。調査全体では、性別、既往歴の有無、合併症の有無、疾患、罹病期間、前治療薬剤の有無における解析で有効率に有意差が認められ、これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

調査全体における罹病期間別の有効率は、罹病期間「1 ヶ月以下」86.5% (1,205/1,393 例)、「1 ヶ月超－6 ヶ月以下」81.2% (160/197 例)、「6 ヶ月超－1 年以下」73.3% (107/146 例)、「1 年超」74.3% (628/845 例) と、罹病期間が長いほど低くなる傾向が認められた。罹病期間「1 年超」の集団において、疾患別の症例の割合はアレルギー性鼻炎が 73.5%と、蕁麻疹 1.9%及び皮膚疾患に伴うそう痒 24.6%に比べて高かった。罹病期間が 1 年を超える症例では、病態の著しい改善が認められにくい難治化した状態であったと考えられ、これが有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。疾患別の有効率は、アレルギー性鼻炎 78.3%

(1,549/1,979 例)、蕁麻疹 86.5% (212/245 例)、皮膚疾患に伴うそう痒 80.6% (857/1,063 例) と違いが認められ、この要因として病態の改善が認められにくい難治化した状態とも考えられる罹病期間「1 年超」の症例の割合がアレルギー性鼻炎では 31.4% (621/1,979 例) と、蕁麻疹 6.5% (16/245 例) 及び皮膚疾患に伴うそう痒 19.6% (208/1,063 例) に比べて高かったことが影響した可能性も考えられた。前治療薬剤の有無別では、前治療薬剤「有」の有効率 69.4% (306/441 例) は「無」81.3% (2,312/2,845 例) に比べ低かった。前治療薬剤「有」は本剤投与前から治療を要する状態であったと考えられるとともに、罹病期間「6 ヶ月超－1 年以下」及び「1 年超」の症例の割合が、前治療薬剤「有」では 7.5% (33/441 例) 及び 40.8% (180/441 例) と「無」4.0% (113/2,845 例) 及び 23.4% (665/2,845 例) に比べ高かったことが有効率に影響を及ぼした可能性も考えられた。性別では、「男性」の有効率 78.3% (1,441/1,840 例) は「女性」81.3% (1,177/1,447 例) に比べ低かった。「男性」では「女性」に比べ、アレルギー性鼻炎の症例の割合並びにアレルギー性鼻炎の「重度」及び「中等度」の症例の割合が高かったことから、「男性」で難治化したアレルギー性鼻炎の症例の割合が高かったことが有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。既往歴の有無別では、既往

⁶小児通年性アレルギー鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

⁷小児のアトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相比較試験

歴「有」の有効率 73.5% (330/449 例) は「無」 80.7% (2,241/2,778 例) に比べ低く、合併症の有無別では、合併症「有」の有効率 77.6% (884/1,139 例) は「無」 80.8% (1,687/2,088 例) に比べ低かったが、いずれにおいても他の背景因子の症例の構成比率に大きな違いは認められなかった。また、調査における全体の有効率 (79.6%) と比較して、臨床上問題となるような大きな差は認められなかった。

使用実態下における本剤の投与量の増減が有効性に及ぼす影響が検討された。本剤投与量増減の有無別における有効率は、投与量増減「有」78.9% (55/70 例)、「無」79.7% (2,563/3,217 例) であった。本剤の投与量が増量された症例の有効率は 62.5% (15/24 例)、減量された症例の有効率は 87.0% (40/46 例)、増減のなかった症例の有効率は 79.7% (2,563/3,217 例) であり、いずれも調査における全体の有効率 (79.6%) と比較して、臨床上問題となるような大きな差は認められなかった。また、本剤の用法・用量である「通常、7 歳以上 12 歳未満の小児に本剤を 1 回 30mg 1 日 2 回、12 歳以上の小児には本剤を 1 回 60mg 1 日 2 回経口投与」以外の用法・用量が投与された症例は、7 歳以上 12 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 25 例、12 歳以上で 30mg 1 日 2 回が投与された 282 例、7 歳以上 12 歳未満で 60mg 1 日 1 回が投与された 9 例、12 歳以上で 60mg 1 日 1 回が投与された 9 例、7 歳以上 12 歳未満で 60mg 1 日 2 回が投与された 77 例、12 歳以上で 45mg 1 日 2 回が投与された 1 例、さらに 7 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 3 例、30mg 1 日 2 回が投与された 147 例及び 60mg 1 日 2 回が投与された 2 例の計 555 例であった。初回投与の時点で、本剤の用法・用量を調節して投与された症例の有効率は 80.5% (447/555 例) であり、本調査の有効率 79.6% と大きな差は認められなかった。また、初回投与の時点で用法・用量が低く調節されたと考えられた 7 歳以上 12 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 25 例、12 歳以上で 30mg 1 日 2 回が投与された 282 例、60mg 1 日 1 回が投与された 9 例及び 45mg 1 日 2 回が投与された 1 例の計 317 例における有効率は 78.5% (249/317 例) で、高く調節されたと考えられた 7 歳未満で 30mg 1 日 1 回が投与された 3 例、30mg 1 日 2 回が投与された 147 例、60mg 1 日 2 回が投与された 2 例及び 7 歳以上 12 歳未満で 60mg 1 日 1 回が投与された 9 例及び 60mg 1 日 2 回が投与された 77 例の計 238 例における有効率は 83.2% (198/238 例) であり、初回投与時の用法・用量の調節による有効率への大きな影響は認められなかった。なお、本調査において 1 回 60mg 1 日 2 回を超えて投与された症例はなかった。

申請者は、本調査に基づき本剤の有効性について以下のように説明した。本調査の有効率 (79.6%) は、成人のアレルギー性鼻炎・蕁麻疹患者を対象とした使用成績調査における有効率 76.7% (2,466/3,214 例) [アレルギー性鼻炎 75.1% (1,293/1,721 例)、蕁麻疹 78.6% (1,173/1,493 例)]、小児のレトロスペクティブ調査⁸における有効率 63.1% (65/103 例)、成人の皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒を有する患者を対象とした特定使用成績調査における有効率 81.1% (458/565 例) と同程度であった。本調査において疾患別でも 73.5%~90.4% と高い有効率を示し、本調査におけるアレルギー

⁸本剤の成人の再審査において特定使用成績調査 (特別調査) として実施された。

性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の有効率は、異なる指標に基づく比較であるものの、同様の対象疾患の承認時までの臨床試験における有効率を下回ることはなかった。また、有効性に影響を及ぼす因子については、疾患、罹病期間及び前治療の有無等の病態の難治化した状態が有効性に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、有意差の認められた背景因子の個々の有効率は、調査における全体の有効率（79.6%）と比較して臨床上問題となるような大きな差は認められることはなく、さらに本剤の投与量を増減した場合においても、有効性の観点から特記すべき問題は認められなかった。以上より、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題は認められないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（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）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され、腎機能障害を有する患者が安全性及び有効性解析対象症例として1例収集された。本症例に副作用は認められず、有効性は有効と判定された。なお、本調査において妊産婦症例、肝機能障害を有する症例は収集されなかった。

申請者は、本調査で得られた結果から、特別な背景を有する患者に本剤を投与することについて、新たな対応の必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 長期使用に関する調査

本剤を小児に長期投与した場合の副作用の発現状況及び安全性又は有効性等に影響を及ぼす要因の把握を目的とした特定使用成績調査が実施された。

3-1-1 安全性

安全性については、収集された232例から計58例（登録違反27例、安全性評価不能16例、観察期間8週未満12例、契約不備3例）を除いた174例が解析対象とされた。安全性解析対象症例に副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例にも副作用は認められなかった。申請者は、本調査において副作用を発現した症例は認められず、本剤を小児に対し長期間投与した場合の安全性に及ぼす影響は認められなかったことから、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した旨を説明した。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 2 例（有効性評価不能⁹1 例等）を除いた 172 例が解析対象とされた。有効性の評価¹⁰は、担当医師により観察期間終了時に全般改善度が「著明改善（消失）、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階で評価され、「改善」以上が有効例とされた。

本調査における有効率は 79.1%（136/172 例）であり、疾患別の有効率はアレルギー性鼻炎 85.1%（57/67 例）、蕁麻疹 85.7%（12/14 例）及び皮膚疾患に伴うそう痒 73.6%（67/91 例）〔アトピー性皮膚炎 71.2%（47/66 例）、湿疹・皮膚炎 81.8%（18/22 例）、皮膚そう痒症 66.7%（2/3 例）〕であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、調査全体においては有効率に有意差が認められた背景因子は認められなかった。

なお、特別な背景を有する患者として、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者について、安全性及び有効性の検討が計画されていたが、いずれの症例も収集されなかった。

以上より、申請者は、本剤の長期投与時の有効性に特段の問題は認められないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、新たな対応を要するような問題は認められないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

4-1 小児及び成人患者¹¹に対する母集団薬物動態及び安全性検討試験

本試験について、機構は、本剤の成人の効能・効果及び用法・用量における再審査報告書（平成 23 年 7 月 28 日）において検討済みであり、現時点において新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

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に報告された小児における副作用は 8 例 11 件で、これらはすべて自発報告であり、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副作用は 3 例 5 件であり、いずれも重篤であった。その内訳は頭痛 2 件、肝機能異常、薬疹、蕁麻疹の各 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 6 例 6 件であり、いずれも重篤であった。その内訳は低血圧、意識消失、強直性痙攣、感情不安定、多形紅斑、血小板数減少の各 1 件で

⁹有効性（効果判定）の評価が未記載或いは「判定不能」の症例

¹⁰観察期間 8 週間超の症例を解析対象とした。

¹¹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

あり、転帰は回復 5 例 5 件、未回復 1 例 1 件（血小板数減少）であった。

再審査期間終了以降（平成 22 年 10 月 20 日～平成 24 年 12 月 14 日）に新規に入手され機構に報告された小児における重篤な副作用は自発報告による 1 例 1 件であった。発現した副作用は未知の事象であるてんかんであり、転帰は回復であった。再審査期間終了以降に感染症報告はなかった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

成人の用法・用量における再審査期間以降に入手した成人の死亡例（劇症肝炎）、再審査期間中及び再審査以降に小児又は成人で 3 件以上集積した重篤な副作用（無顆粒球症、意識消失等¹²、尿閉、スティーブンス・ジョンソン症候群、血小板数減少、多形紅斑、発熱）、さらに再審査期間中及び再審査期間以降に入手した小児又は成人で 20 件以上集積した未知・非重篤の副作用（浮腫、動悸、月経障害、便秘、頻尿及び夜間頻尿、感覚鈍麻及び口の感覚鈍麻、排尿困難、味覚異常、血圧上昇）について、各事象の発現例について重篤・非重篤を問わず本剤との因果関係を検討した。その結果、市販後に収集されたショック、アナフィラキシー様症状の報告の中に意識消失の症状を有する症例があること、本剤と因果関係が否定できない無顆粒球症、白血球減少、好中球減少の報告が集積されたこと、さらに本剤と因果関係が否定できない感覚鈍麻及び口の感覚鈍麻、便秘、頻尿及び夜間頻尿、排尿困難、動悸、味覚異常、及び浮腫（浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫等）の報告が集積されたことが明らかになった。なお、成人の用法・用量での再審査報告書において、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、しびれ感¹³、排尿困難及び味覚異常については「使用上の注意」へ記載する旨の指示を受け、平成 23 年 7 月に「使用上の注意」を改訂し注意喚起を行った。その他の未知の副作用については、現時点では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断するが、今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、必要に応じて「使用上の注意」の改訂を検討する等、本剤の適正使用の確保に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用の報告はなかったが、成人の用法・用量での再審査期間以降に成人の症例で 1 例 1 件の相互作用による副作用が報告（自発報告）され、申請者は以下のように説明した。

抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、クロナゼパム）及び向精神病

¹²失神及び意識レベルの低下を含む

¹³「感覚鈍麻」及び「口の感覚鈍麻」の報告が集積されたことによる。

薬（ブロマゼパム、レボメプロマジンマレイン酸塩）を服用中の患者が本剤投与約 1 週間後に意識障害（ろれつが回らない、動作緩慢、傾眠）を発現し本剤投与中止翌日に回復したとの情報及び「本剤の関与が疑われる」との報告医の意見を入手したが、本剤の投与開始前、投与中、中止後の血中濃度測定結果及び報告医が本剤により他剤の血中濃度が上昇したと判断した理由については追加情報が得られなかった。以上より、当該症例は情報不足で評価困難であり、現時点では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成 24 年 9 月現在、米国、欧州を含む海外 100 カ国以上で発売されている。再審査期間中に機構に報告された安全性に関する措置報告はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 1 報であり、本剤とイトラコナゾールの併用によりフェキソフェナジンの C_{max} 及びAUCが増加したというものであった。本件は本剤の成人の効能・効果及び用法・用量における再審査申請においても検討され、申請者は、非臨床・臨床試験による安全性の科学的な裏付けに加えて、国内外における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る旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、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－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