

再審査報告書

令和元年 7 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アレグラドライシロップ 5%
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	〈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。 <u>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 カ月以上 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。</u>
承 認 年 月 日	平成 26 年 1 月 17 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アレグラドライシロップ 5%（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	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を収集し、以下の事項を把握すること。 1) 未知の副作用 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況 3) 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	神経系有害事象（類薬で発現が多く認められているてんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性、傾眠等）の発現率
対象患者	以下のすべての条件を満たす患者を調査対象とする。 ・本剤が投与された 6 カ月以上 7 歳未満の小児患者 ・本剤を新規に使用した患者
実施期間	平成 27 年 9 月～平成 29 年 5 月
目標症例数	安全性解析対象症例数として 300 例（2 歳未満の小児 100 例を含む）
観察期間	標準的な観察期間として 12 週間
実施施設数	78 施設
収集症例数	405 例
安全性解析対象症例数	271 例
有効性解析対象症例数	254 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 271 例のうち、8 例に 13 件の副作用が認められた（表 2）。副作用発現割合は 3.0%（8/271 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 0.9%（2/212 例）に比べ高かったが、いずれも非重篤で各 1 件であったことから、現時点で特段の対応は必要ないと考えた。

表2 使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	2	(0.7)
急性副鼻腔炎	1	(0.4)
インフルエンザ	1	(0.4)
中耳炎	1	(0.4)
咽頭炎	1	(0.4)
免疫系障害	1	(0.4)
季節性アレルギー	1	(0.4)
神経系障害	2	(0.7)
頭痛	1	(0.4)
傾眠	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)
喘息	1	(0.4)
胃腸障害	1	(0.4)
下痢	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.7)
状態悪化	1	(0.4)
発熱	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.4)
節足動物刺傷	1	(0.4)

MedDRA/J version 20.1

4.1.2 重点調査事項

安全性解析対象 271 例のうち、神経系有害事象（てんかん、痙攣、熱性痙攣、振戦、易刺激性及び傾眠等）は、2 例に 2 件（頭痛及び傾眠各 1 例 1 件）認められ、いずれも非重篤であった。また、安全性解析対象には 2 歳未満の患児 110 例が含まれていたが神経系有害事象は認められなかった。以上より、現時点で特段の対応は必要ないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

本剤及び剤形不明のフェキソフェナジン塩酸塩に関して、再審査期間中に入手し、再審査申請時までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 4 例 9 件、予測できない重篤な副作用は 11 例 16 件であり、このうち再審査対象である 6 カ月以上 7 歳未満における重篤な副作用は、スティーヴンス・ジョンソン症候群の 1 例 1 件であった。また、再審査対象である 6 カ月以上 7 歳未満における予測できない非重篤な副作用は 21 例 27 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、再審査対象である 6 カ月以上 7 歳未満における基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。いずれも集積件数は少なく、現時点で新たな対応は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努める。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	22	28	1	1	21	27
神経系障害	4	4	0	0	4	4
振戦	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	2	2	0	0	2	2
白色便	2	2	0	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症	1	2	0	0	1	2
節足動物刺傷	1	2	0	0	1	2

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始 4 週間及び観察期間終了時点の全般改善度は、臨床経過及び問診結果等から主治医により「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階にて判定され、「著明改善」及び「改善」と判定された症例を有効症例とした。本剤投与開始 4 週間の有効症例の割合（以下、「有効率」）は、70.6%（89/126 例）、観察期間終了時点の有効率は 77.5%（172/222 例）であった。

また、表 4 の評価基準（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013 年版（改訂第 7 版）より一部改変）を用いて判定した本剤投与 4 週間のくしゃみ、鼻汁及び鼻閉スコアの各変化量は表 5 に示すとおりであり、承認時までの小児通年性アレルギー性鼻炎患者対象とした国内臨床試験における 2 歳以上 7 歳未満の被験者の投与 4 週間でのくしゃみ、鼻汁及び鼻閉スコアの変化量と比較して劣るものではなかった。本調査における本剤の有効性に特に問題は認められなかったことから、現時点で特段の対応は必要ないと考える。

表 4 アレルギー性鼻炎の各症状の程度

程度	4 (++++)	3 (+++)	2 (++)	1 (+)	0 (-)
くしゃみ発作 (1 日の平均発作回数)	21 回以上 (ひっきりなしに出た)	20～11 回 (たくさん出た)	10～6 回 (時々出た)	5～1 回 (少し出た)	+未満
鼻汁 (1 日の平均擤鼻回数)	21 回以上 (ひっきりなしに出た)	20～11 回 (たくさん出た)	10～6 回 (時々出た)	5～1 回 (少し出た)	+未満
鼻閉	1 日中完全につまっている (1 日中つまっている)	鼻閉が非常に強く、口呼吸が 1 日のうち、かなりの時間あり (ほとんど鼻で息ができない)	鼻閉が強く、口呼吸が 1 日のうち、ときどきあり (時々、口で息をすする)	口呼吸は全くないが鼻閉あり (少し鼻がつまっているが、口で息はしない)	+未満

表 5 くしゃみ、鼻汁及び鼻閉スコアの変化量

	使用成績調査		承認時までの臨床試験	
	例数	スコアの変化量 (平均値±標準偏差)	例数	スコアの変化量 (平均値±標準偏差)
くしゃみ	88	-1.0±0.9	51	-0.4±0.9
鼻汁	89	-1.2±1.0	51	-0.8±1.0
鼻閉	89	-1.1±0.9	51	-0.4±0.8

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上