

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アレグラ FX ジュニア、アレグラ α ジュニア、アレグラフレッシュジュニア、アレグラファインジュニア

[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩

[申 請 者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 7 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 12 月 9 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、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、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 30 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 FX ジュニア、アレグラ α ジュニア、アレグラフレッシュジュニア、アレグラファインジュニア
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 7 月 29 日
〔申 請 区 分〕	一般用医薬品 区分 (4)
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	一般薬等審査部

審査結果

平成 28 年 11 月 30 日作成

[販 売 名] アレグラ FX ジュニア、アレグラ α ジュニア、アレグラフレッシュジュニア、アレグラファインジュニア

[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩

[申 請 者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 7 月 29 日

[成分・分量] 1 錠中 フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

[用法・用量] 下記の量を服用してください。

7 才未満：服用しないこと

7 才～11 才：1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕

12 才～14 才：1 回 2 錠 1 日 2 回朝夕

[承認条件] 承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 28 年 11 月 30 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	アレグラ持続性 FX ジュニア、アレグラ持続性 α ジュニア、アレグラ持続性フレッシュジュニア、アレグラ持続性ファインジュニア（申請時）
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申 請 者〕	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 23 年 7 月 29 日
〔成分・分量〕	1 錠中 フェキソフェナジン塩酸塩 30mg
〔申請時の効能・効果〕	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり じんましん、湿疹・かぶれによる次の症状の緩和：皮ふのはれ、かゆみ
〔申請時の用法・用量〕	下記の量を服用してください。 7 才未満：服用しないでください。 7 才～11 才：1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕 12～14 才：1 回 2 錠 1 日 2 回朝夕 ただし、鼻炎の症状に用いる場合は 1 週間、皮ふの症状に用いる場合は 3 日間服用しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

2. 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」という。）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、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。

イ. 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

アレグラ FX ジュニア、アレグラ α ジュニア、アレグラフレッシュジュニア及びアレグラファインジュニア（以下、「本剤」という。）は、第 2 世代抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン塩酸塩（以下、「本薬」という。）を含有する医療用医薬品「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤が、要指導（一般用）新有効成分含有医薬品として申請されたものである。同一有効成分を含む医療用医薬品としては、「アレグラ錠 30mg」の他、「アレグラ錠 60mg」、「ア

レグラ OD 錠 60mg」及び「アレグラドライシロップ 5%」（以下、「医療用アレグラ」という。）が承認されている。なお、既に「アレグラ錠 60mg」を一般用医薬品に転用した「アレグラ FX」が承認されている（承認年月日：2012 年 7 月 2 日）。

本薬は、Marion Merrell Dow, Inc.（現 Sanofi）により創製されたヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬で、非鎮静性の第 2 世代抗ヒスタミン薬に分類される。本邦においては、成人を対象として、2000 年 9 月に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」の効能、2002 年 4 月に「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。また、2006 年 10 月に小児の用法が承認され、その際に「アレグラ錠 30mg」が剤形追加された。再審査結果は、2011 年 9 月（成人）及び 2013 年 4 月（小児；7 歳以上）に通知され、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された。なお、その後 6 ヶ月以上の小児の用法を持つ製剤として「アレグラドライシロップ 5%」が 2014 年 1 月に承認され、現在、再審査期間中である。

本剤、「アレグラ FX」及び「アレグラ錠 30mg」の対比表を表 1 に示す。

表 1 本剤と既承認製剤との対比表

	本剤	一般用医薬品	医療用医薬品
販売名 (会社名)	アレグラ FX ジュニア、他 (サノフィ株式会社)	アレグラ FX (サノフィ株式会社)	アレグラ錠 30mg (サノフィ株式会社)
承認年月日	—	2012 年 7 月 2 日	2006 年 12 月 1 日
効能・効果	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり	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	下記の量を服用してください。 7 才未満：服用しないこと 7 才～11 才：1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕 12 才～14 才：1 回 2 錠 1 日 2 回朝夕	成人（15 才以上），1 回 1 錠，1 日 2 回朝夕に服用してください。	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。 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。 なお、症状により適宜増減する。

申請者は、本剤を要指導医薬品又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」という。）として開発した経緯及び意義を次のように述べている。

- ・ 本剤の効能・効果は、一般の使用者でも認識可能で理解しやすい「くしゃみ、鼻みず、鼻づまり」という症状が対象であり、既存の要指導・一般用医薬品と同一である。

- ・ 本剤の用法及び剤形は、既存の要指導・一般用医薬品と同様であり、特殊なものではなく、一般の使用者が容易に使用できるものである。
- ・ 医療用アレグラの使用上の注意においては、慎重投与の設定もなく、また本剤の副作用発生等に関する注意喚起及びその対処も一般の使用者が自ら理解できるものである。
- ・ 本剤は第2世代抗ヒスタミン薬に位置付けられ、中枢性鎮静作用は示さないため、「眠くなりにくい」、「集中力や判断力、作業能率の低下といった能力ダウン（インペアー・パフォーマンス）を起こしにくい」という特徴を持つことから、本剤を就学期の小児に役立てることは意義深い。
- ・ 小児が服用できる既存の一般用医薬品としては、第1世代抗ヒスタミン薬や抗コリン薬等の配合剤が主流であり、本剤を要指導・一般用医薬品とすることで、使用者に利用価値の高い新たな選択肢を提供できる。

医療用アレグラは、2006年10月20日～2010年10月19日までの小児（7歳以上16歳未満）に関する再審査期間中に、使用成績調査及び長期使用に対する特定使用成績調査が実施された。

使用成績調査について、登録症例数は4,463例であり、845施設で4,436例の調査票が回収された。本調査における安全性解析対象症例3,313例（うち、アレルギー性鼻炎1,996例）中、副作用発現率は0.69%（23/3,313例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠0.18%（6/3,313例）であり、重篤なものは認められなかった。小児の長期使用（8週間以上）に対する特定使用成績調査において、登録症例数は243例であり、96施設で232例の調査票が回収された。本調査における安全性解析対象症例174例（うち、アレルギー性鼻炎67例）中、副作用を発現した症例は認められなかった。

使用成績調査における有効性について、医師の総合評価を主な指標とし、5段階（著明改善（消失）、改善、やや改善、不変、悪化）で評価され、「著明改善（消失）」、「改善」と評価された症例を有効症例とし、有効率が算出された。その結果、有効性解析対象症例3,287例における有効率は79.6%（2,618/3,287例）であり、そのうちアレルギー性鼻炎については78.3%（1,549/1,979例）であった。長期使用に対する特定使用成績調査における有効性に関して、アレルギー性鼻炎における有効率は85.1%（57/67例）であった。

医療用アレグラの製造販売後に自発報告された重篤な副作用に関し、小児における重篤な副作用情報は8例11件であった（報告期間：2008年9月22日～2015年11月30日）。その内訳は、肝機能異常及び蕁麻疹（1例2件）、心電図QT延長（1例1件）、感情不安定（1例1件）、てんかん（1例1件）、精神的機能障害及び脳症（1例2件）、出血性膀胱炎（1例1件）、低体温（1例1件）並びに痙攣及び頭痛（1例2件）であった。また、成人において製造販売後に報告された重篤な副作用情報のうち、無顆粒球症、白血球減少及び好中球減少に関して、因果関係が否定できない重篤な副作用情報が集積していることから、2011年7

月 5 日付で医療用添付文書の「重大な副作用」に追記されている。

外国での承認状況について、フェキソフェナジン塩酸塩製剤の 30mg、60mg、120mg 及び 180mg 錠等が、医療用医薬品として、米国、欧州各国を含む世界 122 カ国において承認されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 製剤の小児用一般用医薬品として、米国、オーストラリアを含む 8 カ国で承認されており、米国においては、錠剤以外に口腔内崩壊錠や液剤も市販されている。

申請者は、医療用アレグラにおいて小児の低年齢層（7～11 歳）に対する用量が成人と異なることから、要指導・一般用医薬品にするにあたっては、一般の使用者に分かりやすく成人用と小児用を区別する必要があると考え、本剤を小児用として申請したと述べている。

なお、本剤の販売名は、適正使用の観点から、アレグラ FX ジュニア、アレグラ α ジュニア、アレグラフレッシュジュニア及びアレグラファインジュニアに変更された。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、規格及び試験方法に関する資料としては、医療用アレグラ申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ハ．安定性に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、安定性に関する資料としては、医療用アレグラ申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ニ．薬理作用に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、薬理作用に関する資料としては、医療用アレグラ申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料としては、医療用アレグラ申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

なお、「アレグラ錠 30mg」の申請時に、小児における薬物動態及び「アレグラ錠 60mg」との生物学的同等性が検討された結果、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

ヘ．毒性に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、毒性に関する資料としては、医療用アレグラ申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ト．臨床試験に関する資料

本剤は「アレグラ錠 30mg」と同一の製剤であり、臨床試験に関する資料としては、新たな試験は行われておらず、医療用アレグラの申請時及び再審査申請時の資料が提出された。

なお、申請時には皮膚疾患・症状に関する効能・効果を含めて申請されていたが、審査の過程で削除された。削除された経緯は審査の概略に記載する。

評価に用いられた臨床試験の概要を表 2 に示す。

表 2 臨床試験一覧

試験名	実施国	対象	試験デザイン	例数 ¹⁾	用法・用量
O3101 試験	国内	7～15 歳／ 通年性アレルギー性 鼻炎	ケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検比較試験	76	30 mg 1 日 2 回
C3212 試験	海外	6～11 歳／ 季節性アレルギー性 鼻炎	プラセボ対照二重盲検比較試験	466	30 mg 1 日 2 回
C3066/C3077 試験	海外	6～11 歳／ 季節性アレルギー性 鼻炎	プラセボ対照二重盲検比較試験	①226 ②209 ③213	①15 mg 1 日 2 回 ②30 mg 1 日 2 回 ③60 mg 1 日 2 回
O3102 試験	国内	7～15 歳／ アトピー性皮膚炎	ケトチフェンフマル酸塩対照二重盲検比較試験	83	30 mg 1 日 2 回

1) 本薬群への割付例数として

(1) 有効性

有効性評価は、小児のアレルギー性鼻炎を対象に実施された 3 試験を対象に実施された。

国内 O3101 試験の結果、3 症状合計スコア変化量について、本薬群のケトチフェンフマル酸塩群に対する差の点推定値は-0.227 であった。95%片側信頼限界上限 0.172 は、試験計画時に設定した非劣性限界値 0.9 よりも小さかったことから、本薬群のケトチフェンフマル酸塩群に対する非劣性が検証された。

海外 C3212 試験では、症状スコアの変化量は本薬群-1.94、プラセボ群-1.21 と、プラセボ群に比較して本薬群で有意な減少が認められた。海外 C3066/C3077 試験では、4 群間（プラセボ群、本薬 15 mg 群、本薬 30 mg 群及び本薬 60 mg 群）に有意な差は認められなかったが、全ての本薬群でプラセボ群より大きな効果を示した（投与前からの変化量の平均値はそれぞれ-1.21、-1.49、-1.54 及び-1.55）。

(2) 安全性

安全性評価は、小児のアトピー性皮膚炎を対象に実施された国内 O3102 試験を含め、日本人小児患者を対象とした国内試験成績、日本人小児患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査より実施された。

O3101 試験の本薬投与例における副作用発現率は 5.3% (4/75 例) で、ケトチフェンフマル酸塩群の 23.9% (17/71 例) に比べて有意に低く、主な副作用である傾眠の発現率は、本薬群で 2.7% (2/75 例)、ケトチフェンフマル酸塩群で 14.1% (10/71 例) と有意に低かった。O3102 試験における本薬群の副作用発現率は 10.8% (9/83 例) で、ケトチフェンフマル酸塩群の 13.2% (12/91 例) と有意差はなく、主な副作用である傾眠の発現率についても、本薬群で 3.6% (3/83 例)、ケトチフェンフマル酸塩群で 4.4% (4/91 例) であり、有意差はなかった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

なお、海外試験における重篤な有害事象として、C3077 試験で「頻脈、悪心、嘔吐及び喘息重積発作（ほとんど関連なし）」、C3212 試験で「好中球減少症（関連あり）」が各 1 例認められたが、いずれも回復している。

<審査の概略>

本剤は「アレグラ 30mg」と同一の製剤であり、医療用アレグラの申請時及び再審査申請時の資料を基に申請資料が作成されている。医療用アレグラの再審査結果をふまえ、本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、設定された試験項目及び規格値は「アレグラ錠 30mg」と同一であり、特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

○有効性について

本剤の有効性評価は、医療用アレグラの承認申請時に実施されたアレルギー性鼻炎に対する臨床試験（海外試験を含む）のうち、小児を対象とした試験成績が抜粋され、評価された。

本剤の評価に用いられた臨床試験及び製造販売後調査には重症の患者が含まれている。機構は、要指導・一般用医薬品は一般的に比較的軽度の疾病に伴う症状の改善を目的としていることをふまえて、これらの結果をもって要指導・一般用医薬品としての本剤の評価が可能と考えた根拠とその妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

比較的軽度の患者における有効性を検討する目的で、国内 O3101 試験でアレルギー性鼻炎患者の投与前 3 症状合計スコアを軽度（5 点以下）、中等度（6 点以上 7 点以下）、重度（8

点以上)と重症度別に分け、投与後のスコア変化量を確認したところ、全ての重症度において対照薬(ケトチフェンフマル酸塩)に劣ることなくスコアの低下を示した(表3)。また、使用成績調査及び特定使用成績調査においても同様の傾向が確認された(表4、表5)。したがって、比較的軽度の鼻炎症状においても有効性が認められると考える。

なお、国内 O3101 試験の結果については、医療用アレグラの審査において、機構より、非劣性限界値の設定方法が不適切であるとの指摘がなされた。ただし、最終的には、国内 O3101 試験では設定した非劣性限界値以上の変化が認められていること、国内 O3101 試験と海外小児及び国内成人における試験との比較等から、非劣性が厳密に検証されたとはいえないものの、本薬はケトチフェンフマル酸塩に劣らない程度の有効性はあると機構により判断されている。

機構は、国内 O3101 試験で軽度の鼻炎症状に対しても対照薬と同等の有効性が認められていること、使用成績調査及び特定使用成績調査において軽度な症例と全症例とで同等の有効率が得られていることを踏まえ、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、有効性に特段の問題はないと判断した。

表3 投与前後の3症状合計スコア変化量(O3101試験)

		本薬群	ケトチフェン フマル酸塩群
軽度 (5点以下)	例数	24	21
	投与前	4.46	4.43
	投与後	3.17	3.58
	変化量	-1.29	-0.85
中等度 (6点以上7点以下)	例数	28	30
	投与前	6.43	6.33
	投与後	4.23	4.12
	変化量	-2.20	-2.21
重度 (8点以上)	例数	12	12
	投与前	8.58	8.42
	投与後	5.32	5.84
	変化量	-3.26	-2.58

表4 アレルギー性鼻炎における投与前重症度別の改善率(使用成績調査)

	例数	全般改善度					有効率 ¹⁾
		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	
軽度	471	124	254	70	21	2	80.3%
中等度	1341	234	816	210	77	4	78.3%
重度	165	33	87	30	14	1	72.7%
無症状	2	0	1	0	1	0	50.0%
合計	1979	391	1158	310	113	7	78.3%

1) 「著明改善+改善」の割合

表5 アレルギー性鼻炎における投与前重症度別の改善率（特定使用成績調査）

	例数	全般改善度					有効率 ¹⁾
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
軽度	14	4	9	1	0	0	92.9%
中等度	49	8	33	8	0	0	83.7%
重度	4	0	3	1	0	0	75.0%
無症状	0	0	0	0	0	0	—
合計	67	12	45	10	0	0	85.1%

1) 「著明改善＋改善」の割合

○安全性について

重篤な有害事象については、国内臨床試験においては認められていないが、海外臨床試験において「頻脈、悪心、嘔吐及び喘息重積発作」及び「好中球減少症」が各1例認められている。機構は、これらの詳細な情報の提供及び当該有害事象に対する評価の説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

喘息重積発作はアレルゲン曝露によるもの、頻脈、悪心及び嘔吐はその喘息治療のために使用された薬剤によるものと考えられ、いずれも治験責任医師により因果関係は「ほとんど関連なし」と判断された。好中球減少症は投与期間中に好中球数が $2.30 \times 10^9/L$ から $0.40 \times 10^9/L$ へ低下したものであり（正常下限： $1.80 \times 10^9/L$ ）、治験責任医師により因果関係は「関連あり」と判断された。

なお、好中球減少症に関しては、2011年7月5日付で医療用添付文書の「重大な副作用」に「無顆粒球症、白血球減少及び好中球減少」が追記されている。本剤の添付文書においても、重篤な症状として記載されており、発現した場合は直ちに医師の診療を受けるよう注意喚起されている。

機構は、いずれの症状についても、発現した場合には直ちに医師の診療を受けるべきと考えるが、「頻脈、悪心、嘔吐及び喘息重積発作」は本薬との因果関係が明確でなく1例のみの発現であること、「好中球減少症」は本剤の添付文書において適切に注意喚起されることから、要指導・一般用医薬品として本剤を使用するにあたり、現時点で追加の対応は不要と判断した。

また、機構は、類似症状を呈する疾患を有する者が仮に本剤を使用した場合の安全性上の懸念について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

医療用アレグラの使用成績調査において、合併症の有無別にアレルギー性鼻炎患者における安全性を検討したところ、有害事象の発現率に有意な差は示されなかった（合併症有り：3.60%（31/861例）、無し：2.79%（31/1,110例））。また、個々の合併症別の有害事象の発現率は、副鼻腔炎3.86%（8/207例）、喘息3.01%（4/133例）であった。したがって、副鼻腔炎や喘息を有する者が使用した場合であっても、安全性に特段の問題はないと考える。

機構は、臨床試験及び製造販売後調査においても小児特有の問題が認められておらず、後

述の適正使用に関する対策がなされることも踏まえると、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、安全性に特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において副作用の発現状況を注視し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

機構は、皮膚疾患・症状に関する効能・効果が含まれるが、「医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分について」（平成 22 年 11 月 24 日付薬食審査発 1124 第 6 号）において、類似のアレルギー用薬のスイッチ化に関し、“効能・効果をアレルギー性鼻炎”に限るとの留意事項が付されていることを踏まえ、皮膚疾患・症状に関する効能・効果を設定することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、皮膚疾患・症状に関する効能・効果は削除し、「アレグラ FX」に合わせて設定すると述べた。

機構は、設定された効能・効果について、特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

申請時には、使用しても症状の改善がみられない場合には使用を中止し医師又は薬剤師に相談する旨の記載がされていた。申請者は、「アレグラ FX」に合わせて、本剤も用法・用量からは当該記載を削除し「用法・用量に関連する注意」の項で注意喚起すると述べた上で、修正案が提出された。

機構は、当該修正案について、特段の問題はないと判断した。

また、機構は、本剤の対象は鼻のアレルギー症状であるため、急性鼻炎や副鼻腔炎等の類似症状を有する者に使用されないことが重要と考えるが、特に低年齢の小児においては、自らの症状を正確に把握し、それを適切に説明することが困難な事例が想定されるものと考ええる。そのため、機構は、適正使用が可能な年齢に対象を限定するよう求めた。これは、専門委員にも支持された。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の使用にあたり、特に小学生の場合は、小児本人だけでなく保護者も症状を確認した上で購入すると想定している。したがって、チェックシート及び使用者向け情報提供資料を工夫し、保護者が子供の症状から本剤の使用の可否を判断するための一助とする。小児用鼻炎薬として世の中に出す意義及び本剤の安全性を踏まえても、7～14 歳の小児全般を対象とすることは可能であると考ええる。（適正使用に関する審査の概略については後述する。）

機構は、低年齢の小児の使用に際してその保護者が共に症状を確認した上で購入するという相談者の説明には一定の理解を示すものの、保護者の指導監督下でも類似疾患との判別が困難な事例は予想されるものと考ええる。ただし、後述のとおり適正使用対策が講じられていることも踏まえ、7～14 歳の小児全般を対象とすることは可能と考えるが、製造販売後

調査で適正使用状況を十分に確認する必要があると考える。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、医療用アレグラの添付文書、「アレグラ FX」やその他の既存の要指導・一般用医薬品抗ヒスタミン薬の使用上の注意及び「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」（平成 23 年 10 月 14 日付、薬食安発 1014 第 4 号・薬食審査発 1014 第 5 号通知）を参考に作成された。

機構は、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として、添付文書の他、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料が提出された。

機構は、チェックシート及び情報提供資料は成人用製剤である「アレグラ FX」に準じて作成されているが、小児が自ら読む可能性も踏まえ、小児向けにより分かりやすい内容にするよう求めた。

申請者は、重要な注意事項はフォントやイラスト等で工夫し、難解な用語にはルビや解説を加えると述べた。

機構は、急性鼻炎や副鼻腔炎等の類似症状を呈する疾患に使用されないように対策を講じるよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

それらの疾患に使用されないためには、小児と共に保護者が症状を確認することが重要と考える。したがって、チェックシートの冒頭に「保護者の指導監督のもとに使用すること」と記載し、チェックシート及び使用者向け情報提供資料に、かぜ、気管支ぜんそく及び副鼻腔炎の典型的な症状を記載することで、服用可否の判断の一助とする。また、それでも判断が困難な場合のために「判断ができない場合は医師又は薬剤師に相談する」旨を規定している。

機構は、保護者の指導監督下を根拠に適正使用の可否が説明されていることから、成人用製剤である「アレグラ FX」の製造販売後調査における適正使用状況及びそれを踏まえた対策の要否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

「アレグラ FX」の製造販売後調査の特別調査において収集した 3,111 例中、明らかな効能・効果以外での使用は 0.58%（18/3,111 例）であり、その内訳は蕁麻疹 8 例、かゆみ 5 例、アトピー性皮膚炎 2 例、眼の腫れ、皮膚炎、症状名不明が各 1 例であった。また一般調査において、風邪症状に使用した 3 例が報告された。その他に適正使用上の問題が認められた項目として、2 週間を超えた使用 30.0%（923/3,111 例）のうち、医師又は薬剤師に相談したものが 371 例、相談していないものが 528 例、不明が 24 例であった。これらの結果をうけて、

本剤では、効能・効果外の使用については、前述のとおりチェックシート及び使用者向け情報提供資料にかぜ等の典型的な症状を記載して注意喚起を図る。また、半数以上が医師又は薬剤師に相談せずに使用していた実態を踏まえ、本剤のチェックシート及び使用者向け情報提供資料において「2週間を超えて使用する場合は医師又は薬剤師に相談する」旨を、より目立つ位置に記載することとする。なお、製造販売後調査では他に、15歳未満の小児の使用や飲み忘れをはじめとした用法・用量の不遵守が認められたが、これについては、前述のとおり「保護者の指導監督のもとに使用すること」を担保することで、服薬遵守を図る。

さらに申請者は、他の適正使用対策として、効果が得られなかった場合に他の適切な治療機会を逸しないよう、症状の改善がみられない場合に医師又は薬剤師に相談するまでの期間を、「アレグラFX」では「1週間」と規定しているところ、本剤では「3～4日間」に変更すると述べた。また、これらの対策を講じることで適正使用が可能と考えるが、製造販売後調査で適正使用状況を十分に確認し、必要に応じて適切に措置を検討すると述べた。

機構は、講じられた対策の効果は現時点では不明確であるものの、「アレグラFX」の製造販売後調査において安全性上の問題も生じていないことから、修正された情報提供資料に特段の問題はないと判断した。ただし、本剤が第2世代抗ヒスタミン薬における初の小児用製剤であることを踏まえると、販売において本剤の取扱いは慎重に行う必要があると考える。したがって、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付することが適当であると判断した。

- | | |
|---------|---|
| [効能・効果] | 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり |
| [用法・用量] | 下記の量を服用してください。
7才未満：服用しないこと
7才～11才：1回1錠 1日2回朝夕
12才～14才：1回2錠 1日2回朝夕 |
| [承認条件] | 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。 |