

審議結果報告書

令和 4 年 12 月 1 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アレグラ FX プレミアム
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 12 月 6 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 11 月 28 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

令和4年11月2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 プレミアム
[一 般 名]	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸ブソイドエフェドリン
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和3年12月6日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分（５）－②
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和 4 年 11 月 2 日作成

〔販 売 名〕	アレグラ FX プレミアム
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和 3 年 12 月 6 日
〔成分・分量〕	1 日量 (4 錠) 中フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 240mg

〔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〕	成人（15 才以上）、1 回 2 錠、1 日 2 回朝夕の空腹時に服用してください。
〔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

令和4年11月2日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	アレグラ FX プレミアム
〔一 般 名〕	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和3年12月6日
〔成分・分量〕	1日量（4錠）中フェキソフェナジン塩酸塩 120mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 240mg
〔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：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ
〔申請時の用法・用量〕	成人（15才以上）、1回2錠、1日2回朝夕の空腹時に服用してください。

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日付け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 F X プレミアム」（以下、「本剤」という。）は、フェキソフェナジン塩酸塩（以下、「FEX」という。）及び塩酸プソイドエフェドリン（以下、「PSE」という。）を含有する医療用医薬品「ディレグラ配合錠」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。）に転用するものである。本剤の申請効能・効果が、PSE を含有する一般用医薬品において初めての効能・効果であることから、本剤は、申請区分（5）－②要指導（一般用）新効能医薬品として申請された。また、本剤中の PSE は1日量として240mgの配合で徐放化されており、一般用医薬品において新用量及び新剤形である。

FEX は、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する抗アレルギー薬である。PSE は、 α 受容体を刺激して鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、鼻閉改善効果を示す。本邦においては、「ディレグラ配合錠」がアレルギー性鼻炎を適応症として承認され、再審査期間6年が指定された。2020年5月14日には、再審査結果が通知され、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された。

外国での使用状況について、本剤と同一の製剤は承認されていないが、米国では「ALLEGRA-D12」(1回1錠1日2回投与製剤:FEX60mg/PSE120mg 配合錠)及び「ALLEGRA-D24」(1回1錠1日1回投与製剤:FEX180mg/PSE240mg 配合錠)が、それぞれ1997年及び2004年に医療用医薬品として承認され、2011年には一般用医薬品として承認されている。また、カナダ、オーストラリア等20か国以上において、FEX60mg/PSE120mg 配合剤及びFEX180mg/PSE240mg 配合剤が承認されている。

申請者は、次に示す点から、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義があると述べている。

- FEXはアレルギー性鼻炎の3主徴(くしゃみ、鼻みず、鼻づまり)を改善する。くしゃみや鼻汁は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、FEXの鼻閉に対する効果は、くしゃみや鼻汁に対する効果ほど強くない。鼻閉は持続性があり、2次症状(口呼吸、睡眠障害等)を誘引し、QOLを低下させる。そこで、本剤は、くしゃみや鼻汁に有効な抗ヒスタミン薬であるFEXと作用機序が異なり鼻閉に有効なPSEを配合した。
- 「鼻アレルギー診療ガイドライン」2020年版より、通年性アレルギー性鼻炎及び花粉症で中等症の「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」への治療法の選択肢の一つとして、第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤の使用が推奨されている。
- インペアード・パフォーマンスを示さないFEXとPSEの配合剤である本剤を提供することは自動車運転等の機械操作作業に従事する一般生活者にも服薬の機会を与えるため、医療上の意義が高い。
- 鼻炎用点鼻薬として本邦で使用されている α 交感神経刺激薬では、連続使用により効果減弱や反動性血管拡張のリバウンド現象の問題がある。本剤の経口投与による鼻閉症状の緩和は、鼻炎用点鼻薬の連用・濫用による効果減弱やリバウンド現象を防ぐ上で、医療上の意義が高い。
- 諸外国では、FEXや類薬であるロラタジン又はセチリジン塩酸塩等の第2世代抗ヒスタミン薬に血管収縮薬であるプソイドエフェドリン(1日用量として240mg)を配合した一般用医薬品の鼻炎用内服薬が既に販売されている。
- FEXもPSEも本邦において一般用医薬品として使用されている成分である。
- 「ディレグラ配合錠」の臨床試験において、FEX単味剤に比べて鼻閉スコアを有意に減少させ、忍容性も良好であったことから、本剤の配合意義が確認された。
- 「ディレグラ配合錠」の臨床試験成績及び使用成績調査等の使用実績から、本剤はアレルギー性鼻炎の3主徴の症状改善に有効であり、その有用性は要指導・一般用医薬品の

対象となる軽症及び中等症¹⁾の集団に対しても認められた。

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「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、規格及び試験方法に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の資料が提出された。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「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、安定性に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の長期保存試験及び加速試験に関する資料が提出された。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「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、薬理作用に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の資料が参考資料として提出された。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「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ヘ．毒性に関する資料

本剤は「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、毒性に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の資料が参考資料として提出された。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「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であるため、臨床試験に関する資料として、「ディレグラ配合錠」申請時の臨床試験成績及び使用成績調査の結果が提出された。新たな試験は行われていない。

(1) 有効性

「ディレグラ配合錠」申請時に提出された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（以下、「EFC11243試験」という。）は、日本人の季節性アレルギー性鼻炎を有する患者（12歳以上）を対象に実施された。EFC11243試験には重症例が含まれることから、要指導・一般用医薬品としての有効性を考察するため、EFC11243試験の有効性解析対象集団（mITT集団²⁾）から、最重症例及

¹⁾ 「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版におけるアレルギー性鼻炎症状の重症度分類による。

²⁾ ランダム化された被験者である Intent-to-Treat 集団（ITT 集団）のうち、治験薬を1回でも服薬し、かつ主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）が利用可能な集団とされた。

び重症例並びに 15 歳未満の症例を除いた、中等症の季節性アレルギー性鼻炎患者を評価対象として追加解析が行われた（表 1）。

EFC11243 試験の主要評価項目である治療期における鼻閉スコア³⁾の期間平均変化量（治療期 2 週間ーベースライン）は表 2 のとおりであり、FEX60/PSE120 群（以下、「本剤群」）は FEX60 群と比べて鼻閉スコアの減少量が大きかった。

表 1 臨床試験一覧（有効性評価対象）

試験区分	試験の種類	対象	用法	投与量 ^{a)}	投与期間	追加解析対象症例
国内 第 II/III 相試験 (EFC11243 試験)	二重盲検 並行群間比較試験	15 歳以上、中等症の 季節性アレルギー性 鼻炎患者	1 日 2 回	FEX60 群	2 週間	85
				FEX60/ PSE60 群		89
				本剤群		78

a) 1 回あたりの投与量を記載

表 2 鼻閉スコア（追加解析）

投与群	ベースライン	治療期における 期間平均スコア ^{a)}	期間平均変化量
FEX60 群	2.20±0.25	2.13±0.53	-0.07±0.52
FEX60/ PSE60 群	2.25±0.25	2.18±0.56	-0.07±0.58
本剤群	2.21±0.24	1.98±0.56	-0.23±0.58

平均値±標準偏差

a) 治療期 2 日目から 14 日目までの 1 日あたりのスコア平均

使用成績調査において、有効性は本剤投与 2 週間及び観察期間終了時点⁴⁾での全般改善度が 5 段階（著明改善、改善、やや改善、不変及び悪化）で評価された。

使用成績調査の有効性解析対象 877 例のうち、本剤投与 2 週間及び観察期間終了時点の有効性評価が可能であった症例はそれぞれ 651 例及び 830 例であり、有効率はそれぞれ 73.43%（478/651 例）及び 79.76%（662/830 例）であった。

有効性解析対象のうち、15 歳以上の中等症、軽症及び無症状のアレルギー性鼻炎を有する症例を対象に追加解析が行われ、本剤投与 2 週間及び観察期間終了時点における有効率はそれぞれ 71.13%（101/142 例）及び 74.73%（136/182 例）であった。

（2）安全性

EFC11243 試験における安全性評価対象症例は 520 例であった。副作用発現割合は FEX60 群、FEX60/PSE60 群及び本剤群において、それぞれ 0.6%（1/173 例）、0.6%（1/173 例）及び 2.3%（4/174 例）であった。最も発現割合の高い事象は頭痛であり、FEX60 群及び本剤群に

³⁾ 被験者が記入する患者日誌より得られたスコアにより評価された。評価基準は、「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版に準じた、鼻閉症状の 5 段階の評価基準（4 点：1 日中完全に詰まっている。3 点：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。2 点：鼻閉が強く、口呼吸が 1 日のうち、時々あり。1 点：口呼吸は全くないが鼻閉あり。0 点：[1 点] の症状未満）が用いられた。

⁴⁾ 症例の観察期間は 8 週間とされた。ただし、8 週間未満で本剤の投与を終了又は中止した場合はその時点までとされた。

において、それぞれ 0.6% (1/173 例) 及び 1.1% (2/174 例) であった。また、臨床検査項目について、FEX60/PSE60 群の 2 例及び本剤群の 2 例がヘモグロビン、FEX60 群の 1 例及び本剤群の 4 例がヘマトクリットで臨床的に重要な異常と判断された。バイタルサインについて、FEX60/PSE60 群の 1 例が収縮期血圧、FEX60 群の 1 例及び FEX60/PSE60 群の 1 例が拡張期血圧で臨床的に重要な異常と判断された。なお、重篤な副作用は認められなかった。

健康成人男性を対象に FEX60/PSE60 又は本剤を投与した国内相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験) において、本剤群では有害事象は認められなかったが、FEX60/PSE60 群では体位性めまいが 7.7% (2/26 例)、肝毒性が 3.8% (1/26 例) に認められた。治験責任医師により、体位性めまい 2 例は治験薬との因果関係は否定され、肝毒性は因果関係があると判断された。肝毒性は経過観察で回復した。

使用成績調査の安全性評価対象症例は 912 例であった。副作用発現割合は 5.48% (50/912 例) であった。主な副作用は、口渇が 12 例 (1.32%)、頭痛及び動悸が各 4 例 (0.44%)、並びに不眠症、腹部不快感、腹痛、便秘及び下痢が各 3 例 (0.33%) であった。重篤な副作用は動悸 1 例 (0.11%) であり、転帰は回復であった。

<審査の概略>

本剤は「ディレグラ配合錠」と同一の製剤であり、「ディレグラ配合錠」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。「ディレグラ配合錠」の再審査結果も踏まえ、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。

○販売名について

機構は、本剤の販売名には「アレグラ」が付されているため、FEX の単味剤である「アレグラ FX」と誤解される懸念はないか、また、医療用医薬品には「アレグラ」と「ディレグラ配合錠」があることとの整合性の観点から使用者の誤解を生む懸念はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は FEX に PSE を配合していることから、販売名に「アレグラ」を付す方が FEX の配合剤であることが分かりやすいと考える。また、使用者の誤解を防ぐために、パッケージで識別できるようにすることや、広告、ブランドサイト、リーフレット等を通して、薬剤師及び使用者の啓蒙をはかる。

専門委員からは、現行の販売名から「ディレグラ配合錠」を想像することはできず、医療従事者としては「ディレグラ〇〇」を使用する方が分かりやすい旨の意見があった。一方、「ディレグラ〇〇」よりも本剤の販売名の方が使用者には受け入れやすい旨の意見もあった。また、「ブランド名+記号」による命名方法では、医療従事者でも主たる有効成分すら把握できず、使用者の中には誤認して購入する者もいるため、今後の課題として販売名の付け方を検討すべきとする意見が出された。

機構は、既承認の要指導・一般用医薬品においても同様の販売名の付し方をしている事例が多いことを踏まえ、申請者の回答を了承した。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、試験項目及び規格値は「ディレグラ配合錠」に準じて設定されており、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

機構は、「ディレグラ配合錠」の EFC11243 試験において、本剤群では FEX 単剤群に比べて鼻閉スコアの改善が認められていること⁵⁾、使用成績調査における全般改善度も同様に改善が認められていることから、本剤の有効性は示されていると考える。また、EFC11243 試験及び使用成績調査の追加解析においても同様の傾向が確認されたと考える。

以上より、機構は、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。

○安全性について

「ディレグラ配合錠」の申請時の臨床試験において、発現頻度の高い副作用及び重篤な副作用は認められなかった。使用成績調査において、発現頻度の高い副作用は認められなかったが、重篤な副作用として動悸 1 例 (0.11%) が認められた。

機構は、使用成績調査で認められた重篤な副作用の動悸について、転帰が回復であったこと、情報提供資料等において「高血圧、心臓病の診断を受けた人」及び「動悸を起こしたことがある人」は服用しないよう記載されてい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判断した。

◎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

本剤の申請時の効能・効果は「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：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ」と設定されていた。機構は、申請時の効能・効果について以下のとおり考える。本剤に含まれる PSE の薬理作用により鼻閉症状に効果を示すことは理解するものの、既承認一般用医薬品の鼻炎用内服薬と使用対象集団が大きく異なることは判断できないことから、効能・効果を既承認一般用医薬品の鼻炎用内服薬と同じく「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」とすることが適切と判断した。機構はこれらを踏まえて、効能・効果の再検討を求めた。申請者は鼻炎用内服薬の製造販売承認基準及び既承認一般用医薬品の鼻炎用内服薬の効能・効果を踏まえ、「花粉、ハウスダスト（室内塵）などに

⁵⁾ 「ディレグラ配合錠」審査報告書

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」と設定を変更すると回答した。

機構は、変更された効能・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

本剤の用法・用量は、「ディレグラ配合錠」及び「アレグラ FX」の用法・用量を基に設定された。

機構は、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「ディレグラ配合錠」及び類薬の添付文書、並びに「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について」（令和 3 年 6 月 16 日付け薬生薬審発 0616 第 13 号・薬生安発 0616 第 1 号）を参考に設定された。

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及び包装単位について

本剤の適正使用の方策として添付文書のほか、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並びに薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料が提出された。

申請者から提示された適正使用の方策のうち、既承認一般用医薬品の鼻炎用内服薬と相違のある事項は以下のとおりである。

- 本剤の服用は、鼻閉症状が強い期間のみの最小限の期間とし、鼻閉症状の緩和が見られた場合には、速やかに抗ヒスタミン薬の単剤に切り替える方針とする。
- 添付文書のほか、チェックシート並びに薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料に、本剤を 1 週間服用しても症状がよくなる場合は、医師及び薬剤師に相談するよう注意喚起する。
- チェックシート並びに薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料に 1 度に購入できるのは 1 箱に限る旨を記載する。

機構は、適正使用の方策について、以下のように考える。本剤に配合される PSE は、濫用等のおそれのある医薬品に該当することから、長期の漫然とした使用を回避する必要があると考える。添付文書において、本剤を 1 週間服用しても症状の改善が認められない場合には医師又は薬剤師に相談する旨が規定されており、本剤の包装単位として 1 週間分とすることが望ましいと考える。機構は、包装単位について、上述のとおり対応するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。次に示す点を踏まえ、包装単位を 5 日分としたい。

- 包装設備の都合から、1 週間分と設定することが困難である。

- 15 歳以上の中等症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした EFC11243 試験の追加解析において、鼻閉スコアの 1 日平均変化量の推移は、投与 2 日目から 5 日目まで本剤群は FEX 単剤群よりも常に大きな変化 (-0.20~-0.18 の変化) が認められ、持続的な鼻閉改善効果が示唆された。投与 14 日目まで同様であり、また、アレルギー性鼻炎の 3 主徴（くしゃみ、鼻みず、鼻づまり）及び眼症状の合計スコアも同様に、投与 2 日目から 14 日目までの間、本剤群は FEX 単剤群よりも常に大きな変化が認められた。したがって、投与 5 日目の時点で、本剤群は FEX 単剤群と比べてアレルギー性鼻炎の 3 主徴に対する有効性が期待できると考える。
- 「ディレグラ配合錠」の使用成績調査における副作用発現時期別の副作用発現割合を検討した結果、本剤の副作用の好発時期は投与 2 日目を中心とした投与 5 日以内であった。

機構は、包装単位について、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、本剤の適正使用、情報提供資料及び包装単位について現段階で特段の問題はないと判断するが、本剤は今回初めて要指導・一般用医薬品として一般に使われるものであるため、販売にあたっては、適正使用されるための対策が十分になされることが重要と考える。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] | 成人（15 才以上）、1 回 2 錠、1 日 2 回朝夕の空腹時に服用してください。 |
| [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。 |