

貯 法：室温保存

有効期間：3年

アレルギー性疾患治療剤

日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg [NP]
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg [NP]

フェキソフェナジン塩酸塩口腔内崩壊錠

フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 30mg [NP]
フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg [NP]
Fexofenadine Hydrochloride Tablets, OD Tablets

	錠 30mg	錠 60mg	OD 錠 30mg	OD 錠 60mg
承認番号	22500AMX00045	22500AMX00046	22500AMX00218	22500AMX00219
販売開始	2013年6月	2013年6月	2013年6月	2013年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)





本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg [NP]	1錠中 日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 30mg	部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg [NP]	1錠中 日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 60mg	結晶セルロース、クロスカルメロース、D-マンニトール、タルク、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー分散液、クロスポリビドン、カルメロース、含水二酸化ケイ素、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファムカリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、トメントール、香料
フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 30mg [NP]	1錠中 日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 30mg	
フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg [NP]	1錠中 日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩 60mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形・大きさ			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg [NP]	うすいだいだいの色のフィルムコーティング錠		6.6	3.4	104
		識別コード NP-175			
			8.6	4.2	206
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg [NP]	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		7.5	3.1	165
		識別コード NP-551			
			9.5	4.4	330
識別コード NP-552					

4. 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

6. 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。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。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

〈アレルギー性鼻炎〉

8.2 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。腎機能が低下していることが多く、血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン [16.7.1、17.3.2 参照]	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤 [16.7.2 参照]	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.2%)、好中球減少(0.1%未満)

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感	
消化器	嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘	

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹	血管浮腫
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇		
腎臓・泌尿器		頻尿	排尿困難
循環器		動悸、血圧上昇	
その他		呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常	

発現頻度は使用成績調査を含む

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3~5 日前から本剤の投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

外国での過量投与症例として高用量を服用した 2 例の報告があり、1800mg を服用した症例では症状はなく、3600mg を服用した症例では、めまい、眠気及び口渇がみられた。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD 錠〉

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

健康成人男子 8 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 60mg^{注1)}を空腹時単回経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度パラメータは以下のとおりであった。反復投与時には蓄積傾向はみられなかった¹⁾。

注 1) フェキソフェナジン塩酸塩カプセルとフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg は生物学的に同等であった²⁾。

血漿中濃度パラメータ

投与量	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/h)
60mg	1445 (35.8)	2.2 (38.5)	248 (45.0)	9.6 (59.5)	44.4 (41.1)
120mg	3412 (28.4)	1.9 (37.0)	564 (39.1)	13.8 (64.9)	35.0 (26.7)

平均(変動係数%)

16.1.2 小児

通年性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg(7~11歳:50例)及び60mg(12~15歳:19例)を1日2回28日間反復経口投与したとき、最終回投与時のフェキソフェナジン塩酸塩錠の血漿中濃度パラメータは以下のとおりであった³⁾。

血漿中濃度パラメータ

対象患者	年齢(歳)	投与量	症例数	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F(L/hr)
日本人小児患者 ^{注2)}	7-11	30mg	50	851(38.2)	150(51.7)	15.8(68.4)	40.1(36.4)
	12-15	60mg	19	1215(22.1)	185(41.8)	12.3(75.0)	51.6(21.1)
外国人小児患者 ^{注3)} (参考:単回経口投与)	7-12	30mg	14	1091(36.7)	184(48.1)	8.8(34.5)	29.1(36.3)

平均(変動係数%)

各パラメータの算出方法

注2) NONMEMによるベイズ推定

注3) ノンコンパートメント解析

16.1.3 生物学的同等性試験

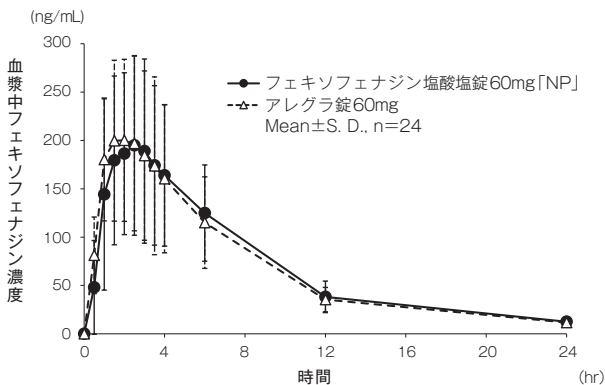
<フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「NP」>

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「NP」とアレグラ錠 60mgのそれぞれ1錠(フェキソフェナジン塩酸塩錠として60mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中フェキソフェナジン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「NP」	1681±643	234.43±95.43	2.44±1.35	5.49±0.76
アレグラ錠 60mg	1657±618	225.72±93.33	2.13±1.16	5.53±0.75

(Mean±S.D., n=24)



血漿中フェキソフェナジン濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

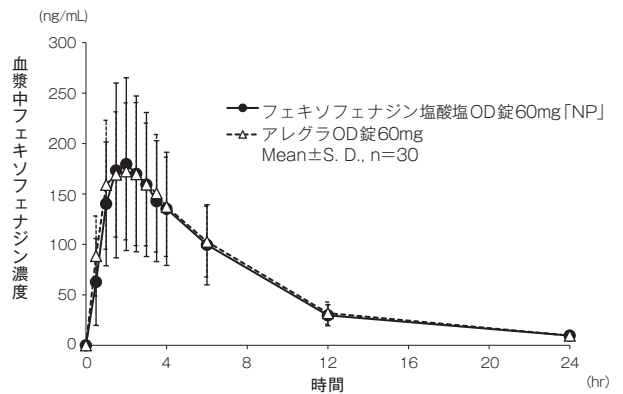
<フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg「NP」>

フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg「NP」とアレグラ OD 錠 60mgのそれぞれ1錠(フェキソフェナジン塩酸塩として60mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中フェキソフェナジン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された^{5), 6)}。

薬物動態パラメータ(水あり投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg「NP」	1406±510	201.07±90.85	2.07±0.76	5.19±0.54
アレグラ OD 錠 60mg	1462±451	196.03±68.05	1.98±0.80	5.09±0.49

(Mean±S.D., n=30)

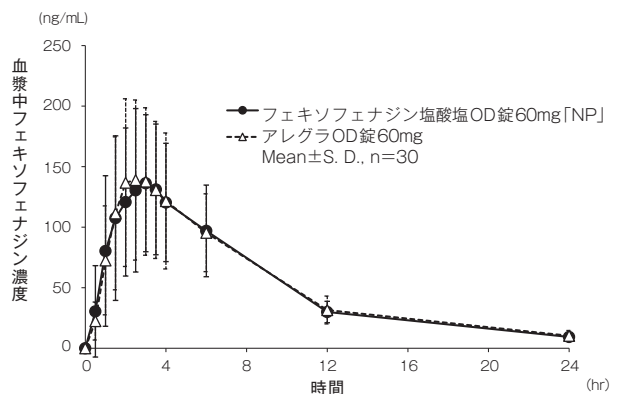


血漿中フェキソフェナジン濃度推移(水あり投与)

薬物動態パラメータ(水なし投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg「NP」	1232±390	159.48±69.10	2.53±1.02	5.42±0.46
アレグラ OD 錠 60mg	1255±426	158.90±67.08	2.80±1.48	5.50±0.74

(Mean±S.D., n=30)



血漿中フェキソフェナジン濃度推移(水なし投与)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人男子 22 例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後（高脂肪食）にフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg^{注4)}を単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の AUC_{0-∞}及び C_{max} はそれぞれ 15%及び 14%減少した⁷⁾ (外国人データ)。

注4) 成人における本剤の承認用量は 1 回 60mg、1 日 2 回である。

16.3 分布

健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩 40、200 及び 400mg^{注4)}を 1 日 2 回経口投与したとき、投与後 1 時間及び 12 時間のフェキソフェナジンの *in vivo*における血漿蛋白との結合率は、13~7359ng/mL の濃度範囲で 60~82% (69.4 ± 5.9%)であった⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人男子 8 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 60mg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は、11.1%であった。

健康成人男子に¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液 60mg を単回経口投与したとき、投与後 11 日までの尿及び糞中の回収率は 91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約 80%、尿中に約 11.5%排泄された⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人の腎機能障害患者 29 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg^{注4)}を単回投与したとき、クレアチンクリアランス 41~80mL/min 及び 11~40mL/min の患者におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、それぞれ 1.5 倍及び 1.7 倍高く、平均消失半減期はそれぞれ 1.6 倍及び 1.8 倍長かった。また、透析患者(クレアチンクリアランス：10mL/min 以下)におけるフェキソフェナジンの C_{max} は健康成人に比し、1.5 倍高く、平均消失半減期は 1.4 倍長かった。なお、忍容性は良好であった^{10)、11)} (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

成人の肝機能障害患者 17 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg^{注4)}を単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh 分類で B 又は C1 であった患者のフェキソフェナジンの AUC_{0-∞} は 2176ng・hr/mL、C_{max} は 281ng/mL、t_{1/2} は 16.0hr であった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ 1.2、1.1、1.2 倍であった。なお、忍容性は良好であった^{12)、13)} (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

65 歳以上の健康高齢者 20 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg^{注4)}を単回投与したときのフェキソフェナジンの AUC_{0-∞} は 2906ng・hr/mL、C_{max} は 418ng/mL、t_{1/2} は 15.2hr であった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ 1.6、1.6、1.1 倍であった。なお、忍容性は良好であった^{14)、15)} (外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン

健康成人男子 18 例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠^{注5)} 1 回 120mg 1 日 2 回^{注4)} とエリスロマイシン 1 回 300mg 1 日 4 回 7 日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンの C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 2 倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった^{16)、17)}。

この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P 糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジンのクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定された¹⁸⁾。

[10.2、17.3.2 参照]

注5) フェキソフェナジン塩酸塩円形錠とフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg は生物学的に同等であった¹⁹⁾。

16.7.2 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤

健康成人男子 22 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 120mg^{注4)} の投与 15 分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンの AUC₀₋₃₀ 及び C_{max} はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 40%減少した²⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 ケトコナゾール

健康成人男子 23 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 1 回 120mg 1 日 2 回^{注4)} とケトコナゾール錠 400mg 1 日 1 回 7 日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 2 倍に上昇したが、血漿中ケトコナゾール濃度には、併用による影響はなかった。血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序はエリスロマイシンと同様と推定された²¹⁾ (外国人データ)。

16.7.4 オメプラゾール

健康成人男子 23 例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 120mg^{注4)} の投与 11 時間前と 1 時間前にオメプラゾールカプセルをそれぞれ 20mg 及び 40mg を単回投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態に影響はなかった²⁰⁾ (外国人データ)。

16.8 その他

〈フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「NP」〉

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「NP」は、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「NP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた²²⁾。

〈フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 30mg「NP」〉

フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 30mg「NP」は、フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg「NP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた²³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈蕁麻疹〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験(解析対象 214 例)で、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 10mg^{注1)} 又は 60mg を 1 日 2 回、1 週間経口投与したとき、かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量は以下のとおりであった。

国内主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
10mg	74	5.68 ± 0.25	-2.12 ± 0.34	p=0.0042
60mg	68	6.40 ± 0.21	-3.53 ± 0.33	

上記試験は 1 回 10mg、60mg、120mg の 1 日 2 回投与の 3 群比較で実施されたが、解析結果には 10mg と 60mg の比較のみを示した。

フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 投与群の副作用発現率は 25.3%(19/75 例)であり、主な副作用は眠気 10.7%(8/75 例)及び倦怠感 4.0%(3/75 例)であった^{24)、25)}。

注1) 成人における本剤の承認用量は 1 回 60mg、1 日 2 回である。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(成人)

慢性蕁麻疹患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(解析対象 439 例)で、プラセボ又はフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60mg を 1 日 2 回、4 週間経口投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩はプラセボに比し平均かゆみスコアの有意な減少が示された。

海外主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
プラセボ	90	1.92±0.09	-0.47±0.07	p=0.0001
60mg	86	1.98±0.10	-1.07±0.07	

上記海外主要試験(12~15歳を含む)はプラセボを対照として4用量(1回20mg、60mg、120mg、240mg)を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 投与群の副作用発現率は21.3%(19/89例)であり、主な副作用は頭痛10.1%(9/89例)であった²⁶⁾、²⁷⁾。

〈アレルギー性鼻炎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人)

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検並行群間用量比較試験(解析対象307例)で、プラセボ又はフェキソフェナジン塩酸塩1回60mgを1日2回、2週間経口投与したとき、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計症状スコアの変化量は以下のとおりであった。

国内主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
プラセボ	105	6.74±0.14	0.07±0.18	p=0.0244
60mg	100	6.64±0.14	-0.36±0.18	

上記試験はプラセボを対照として1回60mg、120mgの1日2回投与の3群比較で実施されたが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 投与群の副作用発現率は9.9%(10/101例)であり、主な副作用は眠気及び白血球減少が各3.0%(3/101例)であった²⁸⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)

秋季季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(解析対象570例)で、プラセボ又はフェキソフェナジン塩酸塩1回60mgを1日2回(二重盲検下で14日間)経口投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩はプラセボに比し症状スコアの有意な減少が示された。

海外主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
プラセボ	141	8.88±0.14	-1.56±0.20	p=0.0001
60mg	141	8.81±0.14	-2.64±0.20	

上記海外主要試験(12~15歳を含む)はプラセボを対照として3用量(1回60mg、120mg、240mg)を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 投与群の副作用発現率は14.2%(20/141例)であり、主な副作用は頭痛2.8%(4/141例)、めまい及び白血球減少が各2.1%(3/141例)であった²⁹⁾、³⁰⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(小児)

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩(7~11歳は1回30mg1日2回、12~15歳は1回60mg1日2回)又は対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ(1回1g1日2回)を4週間経口投与した二重盲検比較試験(解析対象127例)で、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量において対照薬に対するフェキソフェナジン塩酸塩の非劣性が示された。

国内主要試験成績(スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果(共分散分析)注2)
フェキソフェナジン塩酸塩	64	6.09±0.20	-2.06±0.19	差の点推定値:-0.227 95%片側信頼限界上限:0.172 (非劣性限界値=0.9)
ケトチフェンフマル酸塩	63	6.10±0.19	-1.83±0.20	

注2) 投与前スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析を行い、調整済みの2群の差の点推定値及びその95%片側信頼限界上限を示した。

フェキソフェナジン塩酸塩投与群の副作用発現率は5.3%(4/75例)であり、主な副作用は傾眠2.7%(2/75例)であった³¹⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(成人)

アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(解析対象400例)で、プラセボ又はフェキソフェナジン塩酸塩1回60mgを1日2回(二重盲検下で1週間)経口投与したとき、かゆみスコアの変化量は以下のとおりであった。

国内主要試験成績(症状スコア変化量 平均[95%信頼区間])

投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
プラセボ	199	4.79 [4.68, 4.89]	-0.50 [-0.62, -0.38]	p=0.0005
60mg	201	4.68 [4.59, 4.78]	-0.75 [-0.88, -0.62]	

フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 投与群の副作用発現率は23.2%(48/207例)であり、主な副作用は眠気3.9%(8/207例)及び血清ビリルビン上昇1.4%(3/207例)であった³²⁾。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児)

アトピー性皮膚炎患者を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩(7~11歳には1回30mgを1日2回、12~15歳には1回60mgを1日2回)又は対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ(1回1gを1日2回)を4週間経口投与した二重盲検比較試験(解析対象162例)で、対照薬に対するフェキソフェナジン塩酸塩の非劣性が示された。

小児 国内主要試験成績(スコア変化量 平均±SE)

投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果(共分散分析)注3)
フェキソフェナジン塩酸塩	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	差の点推定値:0.050 95%片側信頼限界上限:0.185 (非劣性限界値=0.37)
ケトチフェンフマル酸塩	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

注3) 投与前スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析を行い、調整済みの2群の差の点推定値及びその95%片側信頼限界上限を示した。

フェキソフェナジン塩酸塩の副作用発現率は10.8%(9/83例)であり、主な副作用は傾眠3.6%(3/83例)であった³³⁾、³⁴⁾。

17.3 その他

17.3.1 精神運動能に対する影響

(1) 健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg^{注1)}、第一世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、3剤3期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ワープロ入力試験に及ぼす影響を検討したとき、その影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった³⁵⁾。

- (2) 健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩 120mg^{注1)}、第二世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ポジトロン放出断層撮影法(PET)を用いて脳への移行性を検討した結果、フェキソフェナジンによる大脳皮質のヒスタミン H₁ 受容体の占拠はほとんどみられなかった。また、視覚刺激反応時間検査においてプラセボと差がなかった³⁶⁾。
- (3) プタクサアレルギー患者に、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg、第一世代の抗ヒスタミン薬、アルコール及びプラセボを二重盲検、4 剤 4 期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、シミュレーター上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、運転能力に及ぼす影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった³⁷⁾(外国人データ)。

17.3.2 心血管系へ及ぼす影響

- (1) 成人の季節性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を 1 回 240mg^{注1)}まで 1 日 2 回 2 週間投与したとき、プラセボと比較して、QTc 間隔の有意な変化は見られなかった³⁰⁾、³⁸⁾(外国人データ)。
- (2) 健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩を 1 回 60mg 1 日 2 回 6 ヶ月、1 回 400mg^{注1)} 1 日 2 回 1 週間及び 240mg^{注1)} 1 日 1 回 1 年間投与しても、プラセボに比して、QTc 間隔の有意な変動はみられなかった³⁹⁾、⁴¹⁾(外国人データ)。
- (3) 健康成人男子を対象にしたエリスロマイシンとの薬物相互作用の検討(フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 120mg^{注1)} 1 日 2 回 7 日間、エリスロマイシン 1 回 300mg 1 日 4 回 7 日間)において、併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約 2 倍に上昇した場合でも QTc などの心電図を含め安全性に問題はみられなかった¹⁷⁾。
[10.2、16.7.1 参照]
- (4) C_{max} が承認用量投与時の 10 倍以上となる条件下での検討において、心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められなかった⁴⁰⁾、⁴²⁾(外国人データ)。
- (5) フェキソフェナジン塩酸塩にはクローン化したヒト筋遅延整流 K⁺チャネルに対する影響は認められていない⁴³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フェキソフェナジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とし、加えて炎症性サイトカイン遊離抑制作用、好酸球遊走抑制作用及び各種ケミカルメディエーター遊離抑制作用を示す⁴⁴⁾。

18.2 ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミン H₁ 受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した(10⁻⁷ ~ 3×10⁻⁶M)。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びに L 型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない⁴⁴⁾。

18.3 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩は、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を 10⁻⁶M 以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養したときに培養上清中に遊離される炎症性サイトカインである IL-8 及び GM-CSF をそれぞれ 10⁻⁶M 以上及び 10⁻⁹M 以

上で抑制し、細胞接着分子である sICAM-1 を 10⁻⁹M 以上で減少させた⁴⁵⁾。

18.4 ケミカルメディエーター遊離抑制作用

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(10⁻⁶ ~ 10⁻⁵M)。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液(BALF)中のロイコトリエン量を減少させた⁴⁴⁾。

18.5 I 型アレルギー病態モデル動物に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した⁴⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

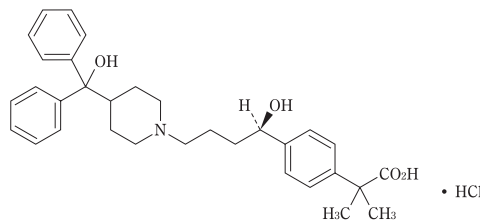
一般名：フェキソフェナジン塩酸塩 (Fexofenadine Hydrochloride)

化学名：2-(4-((1*R,S*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl)phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C₃₂H₃₉NO₄ · HCl

分子量：538.12

構造式：



及び鏡像異性体

- 性状：・白色の結晶性の粉末である。
・メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。
・メタノール溶液(3→100)は旋光性を示さない。
・結晶多形が認められる。

22. 包装

〈フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg〔NP〕〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

〈フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg〔NP〕〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

500 錠[10 錠(PTP)×50]

500 錠[瓶、バラ]

〈フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 30mg〔NP〕〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

〈フェキソフェナジン塩酸塩 OD 錠 60mg〔NP〕〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

500 錠[10 錠(PTP)×50]

23. 主要文献

- 健康成人における薬物動態(アレグラ錠：2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.1.(1))(L20210514)
- 生物学的同等性試験(アレグラ錠：2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.4.(1))(L20230691)
- 小児における薬物動態(アレグラ錠：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.5.3.(2)、2.7.6.(2))(L20210515)
- 社内資料：生物学的同等性試験(錠 60mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験(OD 錠 60mg、水あり投与)
- 社内資料：生物学的同等性試験(OD 錠 60mg、水なし投与)
- 食事の影響(アレグラ錠：2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.1.(1))(L20210516)

- 8)健康成人における蛋白結合(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅱ.2.(4))(L20230692)
- 9)健康成人における代謝(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.1.(2)、へ.Ⅲ.1.(3))(L20210517)
- 10)腎機能障害患者における薬物動態(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.(4))(L20210518)
- 11)腎機能障害における安全性の検討試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.V.2.(2))(L20230693)
- 12)肝機能障害患者における薬物動態(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.(3))(L20210519)
- 13)肝機能障害における安全性の検討試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.V.2.(3))(L20230694)
- 14)高齢者における薬物動態(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.(2))(L20210520)
- 15)高齢者における安全性の検討試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.V.2.(1))(L20230695)
- 16)浦江明憲 他:臨床薬理.2000;31(5):639-648(L20210521)
- 17)エリスロマイシンの相互作用(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.(1)、ト.I.5.(1))(L20230696)
- 18)薬物相互作用(イヌ)(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅱ.5.(3))(L20230697)
- 19)生物学的同等性試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.4.(2))(L20230698)
- 20)オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.(3)、へ.Ⅲ.2.(4))(L20210524)
- 21)ケトコナゾールとの相互作用(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.(2))(L20210525)
- 22)社内資料:生物学的同等性試験(錠30mg)
- 23)社内資料:生物学的同等性試験(OD錠30mg)
- 24)Kawashima, M., et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 2001;124(1-3):343-345(L20210526)
- 25)蕁麻疹患者における国内第Ⅲ相試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅱ.1.(1))(L20230699)
- 26)Finn, A.F., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 1999;104(5):1071-1078(L20210527)
- 27)蕁麻疹患者における海外第Ⅲ相試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅳ.1.(1))(L20230700)
- 28)季節性アレルギー鼻炎患者における用量比較試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅱ.2.(2))(L20210528)
- 29)Bernstein, D.I., et al.: Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997;79(5):443-448(L20210529)
- 30)季節性アレルギー鼻炎患者におけるプラセボ対照二重盲検用量比較試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅳ.2.(1))(L20230701)
- 31)馬場廣太郎:耳鼻咽喉科臨床.2007;100(2)補冊(119):1-20(L20210530)
- 32)Kawashima, M., et al.: Br. J. Dermatol. 2003;148(6):1212-1221(L20210531)
- 33)中川秀己 他:西日本皮膚科.2006;68(5):553-565(L20210532)
- 34)小児のアトピー性皮膚炎患者における二重盲検比較試験(アレグラ錠:2006年10月20日承認、CTD2.7.6.(2))(L20230702)
- 35)浦江明憲 他:臨床薬理.2000;31(5):649-658(L20210533)
- 36)Tashiro, M., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2004;44(8):890-900(L20210534)
- 37)Weiler, J.M., et al.: Ann. Intern. Med. 2000;132:354-363(L20210535)
- 38)Pratt, C.M., et al.: Am. J. Cardiol. 1999;83:1451-1454(L20210536)
- 39)Pratt, C., et al.: Clin. Exp. Allergy. 1999;29(Suppl.3):212-216(L20210537)
- 40)高用量における心電図の検討試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.I.5.(4))(L20210538)
- 41)健康成人長期投与試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ト.V.1.(1)、ト.V.1.(2))(L20230703)
- 42)健康成人長期投与試験(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.(1))(L20230704)
- 43)QTc 間隔延長の可能性に関する検討(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅱ.2.(1))(L20210539)
- 44)薬効薬理の検討(アレグラ錠:2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.I)(L20230705)
- 45)Abdelaziz, M.M., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 1998;101:410-420(L20210540)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号