

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 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 「SANIK」

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg 「SANIK」

Fexofenadine hydrochloride

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	なし
規格・含量	錠 30mg：1錠 中日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 含有 錠 60mg：1錠 中日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有
一般名	和名：フェキソフェナジン塩酸塩（JAN） 洋名：Fexofenadine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載：2013年6月21日 発売年月日：2013年6月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2021年12月改訂（第3版、承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## **【IFの発行】**

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### **4. 利用に際しての留意点**

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	36
1. 開発の経緯 .....	1	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	36
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬物速度論的パラメータ .....	42
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	3. 吸収 .....	42
1. 販売名 .....	2	4. 分布 .....	43
2. 一般名 .....	2	5. 代謝 .....	45
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 排泄 .....	46
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	46
5. 化学名（命名法） .....	2	8. 透析等による除去率 .....	46
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	47
7. CAS 登録番号 .....	2	1. 警告内容とその理由 .....	47
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	47
1. 物理化学的性質 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	47
3. 有効成分の確認試験法 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	47
4. 有効成分の定量法 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	47
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5	7. 相互作用 .....	47
1. 剤形 .....	5	8. 副作用 .....	48
2. 製剤の組成 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	49
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	5	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	49
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6	11. 小児等への投与 .....	49
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	50
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8	13. 過量投与 .....	50
7. 溶出性 .....	9	14. 適用上の注意 .....	50
8. 生物学的試験法 .....	9	15. その他の注意 .....	50
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	9	16. その他 .....	50
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	51
11. 力価 .....	9	1. 薬理試験 .....	51
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	2. 毒性試験 .....	56
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	9	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	58
14. その他 .....	9	1. 規制区分 .....	58
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10	2. 有効期間又は使用期限 .....	58
1. 効能又は効果 .....	10	3. 貯法・保存条件 .....	58
2. 用法及び用量 .....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	58
3. 臨床成績 .....	10	5. 承認条件等 .....	58
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	22	6. 包装 .....	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	22	7. 容器の材質 .....	58
2. 薬理作用 .....	22		

8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59
<b>X I. 文献</b>	<b>60</b>
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	60
<b>X II. 参考資料</b>	<b>61</b>
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	64
<b>X III. 備考</b>	<b>66</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	66
2. その他の関連資料	70

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、フェキソフェナジン塩酸塩を有効成分とするアレルギー性疾患治療剤である。

「フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg/60mg「SANIK」」は、日本においてサノフィグループから特許権等の許諾を受けた唯一の製剤であり、日本初のオーソライズドジェネリックとして、日医工サノフィ株式会社が 2012 年 2 月 15 日に承認を取得し、2013 年 6 月 21 日に日医工株式会社が販売を開始した。

2021 年 12 月 1 日、日医工サノフィ株式会社から日医工株式会社へ製造販売承認が承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、標準製剤と原薬、添加物、製造方法が同一の、日本初のオーソライズドジェネリックである。
- (2) 効能・効果はアレルギー性鼻炎、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）に伴うそう痒である。  
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (3) 成人と小児の血中濃度推移のデータがある。  
(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)
- (4) 重大な副作用（頻度不明）としてショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」

#### (2) 洋名

Fexofenadine hydrochloride

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フェキソフェナジン塩酸塩 (JAN)

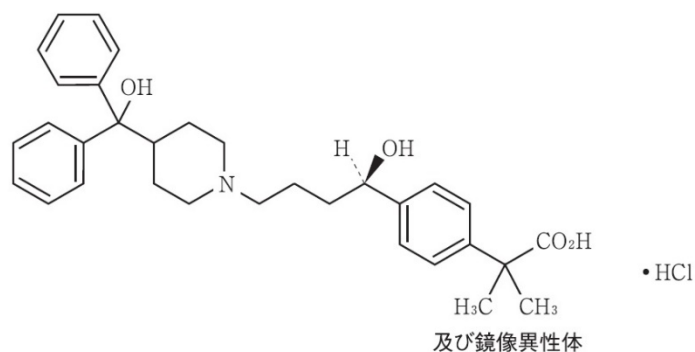
#### (2) 洋名 (命名法)

Fexofenadine Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>・HCl

分子量：538.12

### 5. 化学名 (命名法)

2-(4-{(1*RS*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl}phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名：塩酸フェキソフェナジン

### 7. CAS 登録番号

153439-40-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性

フェキソフェナジン塩酸塩のメタノール, *N,N*-ジメチルホルムアミド, エタノール(99.5), 水, アセトニトリル, ジエチルエーテル及びヘキサンに対する溶解性を日局の通則に従って求めた。各種溶媒に対する溶解性は表Ⅲ-1のとおりである。

表Ⅲ-1. フェキソフェナジン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
メタノール	0.95~0.96	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.5~1.6	溶けやすい
エタノール(99.5)	13~15	やや溶けやすい
水	690~700	溶けにくい
アセトニトリル	1400~1450	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 水溶液に対する溶解性

フェキソフェナジン塩酸塩の pH1.2, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 及び 11.0 の緩衝液に対する溶解性を日局の通則に従って求めた。結果を表Ⅲ-2に示す。

表Ⅲ-2. フェキソフェナジン塩酸塩の各種 pH 水溶液に対する溶解性

pH	1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	溶解性
1.2	10000 以上	ほとんど溶けない
3.0	10000 以上	ほとんど溶けない
5.0	10000 以上	ほとんど溶けない
7.0	10000 以上	ほとんど溶けない
9.0	10000 以上	ほとんど溶けない
11.0	690~700	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

各種保存条件下におけるフェキソフェナジン塩酸塩の室温での重量増加を調べた。その結果、79%RH 以下の条件下では 4 週間保存しても、重量増加は 0.2%に満たず、フェキソフェナジン塩酸塩に吸湿性は認められなかった。

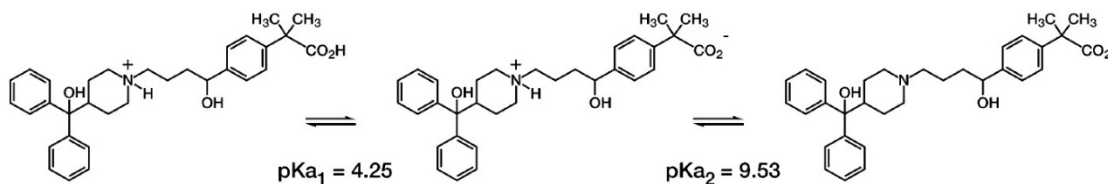
##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 199.3°C (自動融点測定装置)



### (5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基及びピペリジノ基の  $pK_a$  をフェキソフェナジンの塩酸又は水酸化ナトリウム液 (25°C) 中での溶解度から算出し, それぞれ, 4.25 及び 9.53 を得た。これらの解離を図III-1に示す。



図III-1. フェキソフェナジン塩酸塩の解離

### (6) 分配係数

2.0 (pH7.0, 水-オクタノール系)

### (7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液 (3→100) は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表III-3. 原薬の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25°C-60%RH	ポリエチレン (密閉)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C-75%RH	ポリエチレン (密閉)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度 : 40°C, 50°C	ポリエチレン (密閉)	6 ヶ月	変化なし
	湿度 : 30°C, 90%RH	ポリエチレン (密閉)	1 ヶ月	含量に若干の低下が見られたが規格値内であった
		ガラスシャーレ (開放)		
	光 : 120 万 Lx·hr, 200W·hr/m <sup>2</sup>	ポリエチレン (密閉)	12 日	含量に若干の低下が見られたが規格値内であった
ガラスシャーレ (開放)				

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の定量法による。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg 「SANIK」	フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg 「SANIK」
性状・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠	
外形	  	  
直径 (mm)	6.4	12.1×5.6
厚さ (mm)	3.4	4.1
質量 (g)	0.10	0.21
本体コード	n01 30	n02 60
包装コード	n01 30	n02 60

###### (2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

###### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg 「SANIK」	フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg 「SANIK」
有効成分 (1錠中)	日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg	日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg
添加物	結晶セルロース, 部分アルファー化デンプン, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, 軽質無水ケイ酸, ヒプロメロース, ポビドン, 酸化チタン, マクロゴール 400, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄	

###### (2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

###### (3) その他

該当資料なし

##### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

##### (1) 長期保存試験, 加速試験, 苛酷試験

##### 1) フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」

表IV-1. フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	期間	結果
長期保存試験	25℃-60%RH		PTP包装 (気密)	36ヵ月	36ヵ月まで安定 水分及び類縁物質がわずかに増加した
加速試験	40℃-75%RH		PTP包装 (気密)	6ヵ月	6ヵ月まで安定 類縁物質がわずかに増加した 水分が増加した
苛酷試験	温度	冷凍/解凍サイクル： マイナス 20℃/室温	PTP包装 (気密)	28日	28日まで安定 変化なし
		熱サイクル： 5℃/室温/40℃	PTP包装 (気密)		
	湿度：30℃-90%RH		PTP包装 (気密)	3ヵ月	3ヵ月まで安定 水分が増加した
			ガラスシャーレ (開放)		性状の変化(膨潤)が認められた 水分が増加した 硬度及び溶出率が低下した
光：120万 Lx・hr 以上及び 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上		ガラスシャーレ (開放)	12日	12日まで安定 類縁物質がわずかに増加した	

##### 2) フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」

表IV-2. フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	期間	結果
長期保存試験	25℃-60%RH		PTP包装 (気密)	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃-75%RH		PTP包装 (気密)	6ヵ月	若干の水分増加
苛酷試験	温度	冷凍/解凍サイクル： マイナス 20℃/室温	PTP包装 (気密)	1ヵ月	溶出率に若干の低下が認められたが規格値内であった
		熱サイクル： 5℃/室温/40℃	PTP包装 (気密)		
	湿度：30℃-90%RH		PTP包装 (気密)	3ヵ月	若干の硬度の低下と水分増加
			ガラスシャーレ (開放)		水分増加と溶出率低下
光：120万 Lx・hr, 200W・hr/m <sup>2</sup>		PTP包装 (気密)	12日	若干の分解物の増加が認められたが規格値内であった	
		ガラスシャーレ (開放)		若干の分解物の増加が見られたが規格値内であった。また、水分の若干の減少が認められた	

## (2) 無包装の安定性試験

### 1) フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」

試験実施期間：2004/7/23～2005/7/28

表IV-3. フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」 無包装状態の安定性 25°C・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1 <うすいだいだい色のフィルムコーティング錠>	1053913	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	1053913	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <15 分, 70%以上>	1053913	76.9～80.5	86.0～97.1	87.9～93.0	87.8～93.2
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	1053913	98.87～99.78	96.90～97.84	98.63～99.42	99.13～99.63
(参考値) 硬度 (N) n=10	1053913	130.0～140.5	81.5～93.0	78.5～98.0	89.0～103.0

※1: MDL102,038: 0.5%以下, MDL46,016: 0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.2%以下, 総類縁物質: 0.8%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

### 2) フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」

試験実施期間：2000/5/26～2000/10/19

表IV-4. フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」 無包装状態の安定性 25°C・60%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1 <うすいだいだい色のフィルムコート錠>	KK1999051	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	KK1999051	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=6 <15 分, 70%以上>	KK1999051	92.6～98.4	87.6～97.3	85.7～101.0	89.8～102.3
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	KK1999051	101.00～102.05	101.59～102.65	99.30～99.99	100.62～101.77
(参考値) 硬度 (N) n=10	KK1999051	150.9～191.1	119.7～153.0	121.5～159.6	128.4～148.2

※1: MDL102,038: 0.5%以下, MDL46,016: 0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.2%以下, 総類縁物質: 0.8%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

—: 未実施

表IV-5. フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」 無包装状態の安定性 25°C・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1 <うすいだいだい色のフィルムコート錠>	KK1999051	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠
純度試験 (HPLC) n=1 (HPLC) <※1>	KK1999051	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=6 <15 分, 70%以上>	KK1999051	92.6~98.4	92.7~97.1	92.5~97.4	97.0~101.0
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	KK1999051	101.00~102.05	101.31~102.28	100.43~101.75	100.99~101.75
(参考値) 硬度 (N) n=10	KK1999051	150.9~191.1	98.1~129.9	101.7~120.9	102.9~118.5

※1: MDL102,038: 0.5%以下, MDL46,016: 0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.2%以下, 総類縁物質: 0.8%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

—: 未実施

表IV-6. フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」 無包装 30°C・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1 <うすいだいだい色のフィルムコーティング錠>	KK1999051	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠	うすいだいだい色のフィルムコート錠
純度試験 (HPLC) n=1 (HPLC) <※1>	KK1999051	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=6 <15 分, 70%以上>	KK1999051	92.6~98.4	77.6~99.7	82.0~90.7	93.7~98.1
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	KK1999051	101.00~102.05	101.36~102.73	99.88~100.03	99.88~100.88
(参考値) 硬度 (N) n=10	KK1999051	150.9~191.1	98.1~128.7	106.5~126.0	110.4~127.8

※1: MDL102,038: 0.5%以下, MDL46,016: 0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質: 0.2%以下, 総類縁物質: 0.8%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

—: 未実施

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg 「SANIK」及びフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg

「SANIK」は、日本薬局方医薬品各条に定められたフェキソフェナジン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う)

溶出規格

	規定時間	溶出率
フェキソフェナジン塩酸塩錠 (30mg, 60mg)	30 分	80%以上

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

##### 1) 成人における国内臨床試験

①フェキソフェナジン塩酸塩錠について成人の慢性蕁麻疹患者を対象とした用量検索試験（解析対象214例）及び成人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量比較試験（解析対象307例）が実施された。蕁麻疹の試験では，かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量を，鼻炎の試験では，くしゃみ発作，鼻汁，眼症状の合計症状スコアの変化量を主要評価項目として評価した<sup>2)・\*1)</sup>。

表V-1. 国内主要試験成績(1) (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
慢性蕁麻疹	10mg	74	5.68±0.25	-2.12±0.34	p=0.0042
	60mg	68	6.40±0.21	-3.53±0.33	
季節性アレルギー性鼻炎	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	

注：上記試験において慢性蕁麻疹は1回10mg，60mg，120mgの1日2回投与，季節性アレルギー性鼻炎はプラセボ，1回60mg，120mgの1日2回投与の3群比較で実施されたが，解析結果には慢性蕁麻疹は10mgと60mgの比較のみを，季節性アレルギー性鼻炎はプラセボと60mgの比較のみをそれぞれ示した。

[Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124(1-3) : 343-345, 2001]

[社内資料]

②フェキソフェナジン塩酸塩錠による成人のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験は，かゆみスコアの変化量を主要評価項目として実施した<sup>3)</sup>。

表V-2. 国内主要試験成績(2) (かゆみスコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
アトピー性皮膚炎	プラセボ	199	4.79±0.05	-0.50±0.06	p=0.0005
	60mg	201	4.68±0.05	-0.75±0.07	

[Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148(6) : 1212-1221, 2003]

また、成人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象に行われた一般臨床試験において、投与前後のかゆみスコア変化量として、それぞれ-1.89（95%信頼区間：[-2.26, -1.52]）及び-2.85（95%信頼区間：[-3.50, -2.20]）の改善がみられた<sup>4), 5)</sup>。

[川島 眞 他：臨床医薬 18(2)：297-317, 2002]

[川島 眞 他：臨床医薬 18(2)：319-334, 2002]

## 2) 小児における国内臨床試験

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者及び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錠（7～11歳は1回30mg 1日2回，12～15歳は1回60mg 1日2回）あるい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 1日2回）を投与した二重盲検比較試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の合計スコアの変化量を，アトピー性皮膚炎の試験ではかゆみスコアの変化量を主要評価項目として評価した。その結果から，対照薬に対するフェキソフェナジン塩酸塩錠の非劣性が検証された<sup>6), 7)</sup>。

表V-3. 小児 国内主要試験成績（スコア変化量 平均±SE）

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果（共分散分析）*
通年性アレルギー性鼻炎	フェキソフェナジン塩酸塩錠	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ドライシロップ	63	6.10±0.19	-1.83±0.20	
アトピー性皮膚炎	フェキソフェナジン塩酸塩錠	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ドライシロップ	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

\*：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。

[中川秀己 他：西日本皮膚科 68(5)：553-565, 2006]

[馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床 100(2)補冊(119)：1-20, 2007]

## 3) 海外臨床成績<sup>8), 9)</sup>

海外で成人を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において，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。

表V-4. 海外主要試験成績（症状スコア変化量 平均±SE）

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定 (共分散分析)
慢性蕁麻疹	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	
季節性アレルギー性鼻炎	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	

注：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3～4用量を用いて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。

[Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(5)：443-448, 1997]

[Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104(5)：1071-1078, 1999]



#### 4) 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, 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<sup>10)</sup>。

[浦江明憲 他 : 臨床薬理 31(5) : 649-658, 2000]

- ②健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩 120mg, 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 H<sub>1</sub>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<sup>11)</sup>。

[Tashiro M., et al. : J. Clin. Pharmacology 44(8) : 890-900, 2004]

- ③成人のブ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動能力に及ぼす影響を検討したとき, 運動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 (外国人データ)<sup>12)</sup>。

[Weiler J. M., et al. : Ann. Intern. Med. 132(5) : 354-363, 2000]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

#### 5) 心血管系へ及ぼす影響<sup>13), 14), \* 2)</sup>

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 (外国人データ)。また, 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ヵ月, 1回400mg 1日2回6.5日間及び240mg 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 (外国人データ)。さらに, フェキソフェナジン塩酸塩にはクローン化したヒト心筋遅延整流 K<sup>+</sup>チャンネルに対する影響は認められていない。

[Pratt C. M., et al. : Am. J. Cardiol. 83(10) : 1451-1454, 1999]

[Pratt C., et al. : Clin. Exp. Allergy 29(suppl.3) : 212-216, 1999]

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg 1日2回である。

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験\*<sup>3)</sup>

健康成人男子各群 8 名を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩 20mg から投与を開始し、安全性を確認しながら順次増量し、240mg まで単回投与した結果、いずれの投与量においても自他覚症候はみられなかった。臨床検査において、フェキソフェナジン塩酸塩 240mg 投与の 1 例で、投与後 2 日に軽度で一過性の AST (GOT) , ALT (GPT) 及び LAP の上昇がみられた。投与後 2 日まで経時的に測定した血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び標準 12 誘導心電図に異常はみられなかった。

以上の結果より、フェキソフェナジン塩酸塩 20mg~240mg までの単回投与における忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

#### 2) 反復投与試験\*<sup>3)</sup>

健康成人男子各群 8 名を対象とし、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60mg, 120mg 及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復投与した結果、発現した有害事象はいずれも軽度で一過性であった。

実薬群の副作用でもっとも頻度の高かった症状は頭痛と眠気であった。臨床検査では、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 及び 120mg 投与の各 1 例で AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇、プラセボ投与では 1 例で ALT (GPT) 上昇がみられ、副作用と判定された。血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び標準 12 誘導心電図に異常所見はみられなかった。フェキソフェナジン塩酸塩第 1 回投与前に行なわれたプラセボ投与日と、反復最終投与前日のそれぞれ 8 時点で測定した心電図 QTc 1 日平均及び 1 日最大値の差について、共分散分析をおこなった結果、プラセボと有意な差はみられなかった。

以上の結果より、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60mg 及び 120mg の 1 日 2 回 7 日間反復投与の忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

#### ①慢性蕁麻疹

##### a. 慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重盲検用量比較試験 (海外)<sup>9)</sup>

アメリカ及びカナダにおいて、慢性蕁麻疹患者（12～65 歳）に対しフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 20, 60, 120, 240mg 1 日 2 回 4 週間投与した結果、プラセボに比し有意な症状スコアの減少が認められ、プラセボと同様の安全性が認められた。60mg の症状スコアの減少は 20mg を上回り、120, 240mg と同程度であった。1 回 60mg 1 日 2 回投与が推奨用量と考えられた。

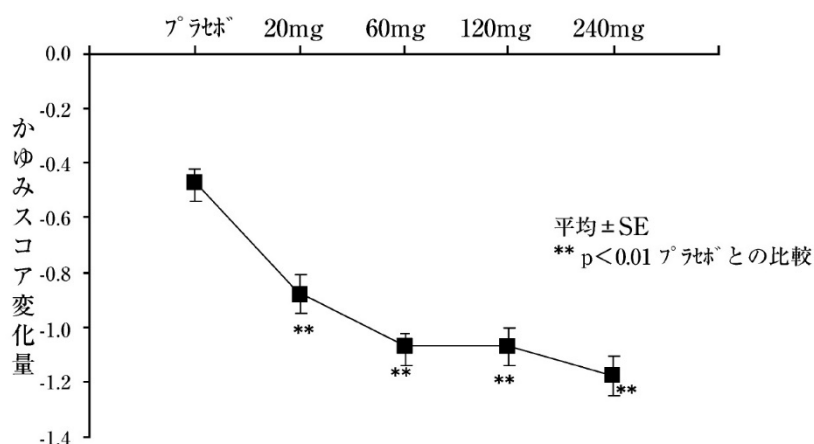


図 V - 1. 各投与群の 4 週間の平均かゆみスコア (MPS) の変化量

表 V - 5. 各投与群の 4 週間の平均かゆみスコア (MPS) の変化量

投与群	症例数	投与前	投与期間 (4 週間)	変化量	検定 p 値	
					用量線形性	対プラセボ
プラセボ	90	1.92 ± 0.09	1.43 ± 0.08	-0.47 ± 0.07	0.0001	—
20mg	91	1.85 ± 0.10	1.00 ± 0.07	-0.88 ± 0.07		0.0001
60mg	86	1.98 ± 0.10	0.86 ± 0.08	-1.07 ± 0.07		0.0001
120mg	89	2.04 ± 0.09	0.88 ± 0.07	-1.07 ± 0.07		0.0001
240mg	83	1.81 ± 0.08	0.69 ± 0.07	-1.18 ± 0.07		0.0001

平均±SE

表 V - 6. 平均かゆみスコア (MPS) の変化量 (Protocol Correct)

	プラセボ	20mg	60mg	120mg	240mg	用量線形性
症例数	59	57	62	64	67	0.0001
変化量	-0.54 ± 0.08	-1.04 ± 0.08	-1.11 ± 0.08	-1.10 ± 0.08	-1.20 ± 0.07	

平均±SE

[Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104(5) : 1071-1078, 1999]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

b. 国内<sup>2)</sup>

成人の慢性蕁麻疹患者 214 例を対象とし、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 10mg, 60mg 又は 120mg の 3 用量のいずれかを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）1 週間投与し、患者日誌によるかゆみ及び発疹の状態のスコア改善度を主要評価項目として、多施設共同二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、60mg 群及び 120mg 群では、10mg 群に比し有意に合計スコア及び全般改善度の改善がみられた。一方 60mg 群と 120mg 群の間には各種評価項目とも有意な差はみられず、ほぼ同様の改善が示された。

安全性の主要評価項目である概括安全度は 10, 60, 120mg 群のいずれの用量群間においても有意な差はみられなかった。

以上のことから、フェキソフェナジン塩酸塩の推奨用量は 1 回 60mg 1 日 2 回であると判断された。

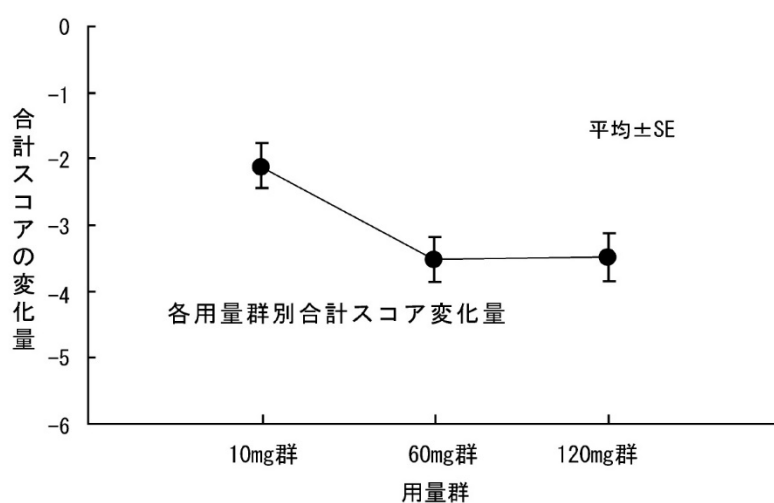


図 V-2. 各用量群別合計スコア変化量

表 V-7. 各用量群別合計スコア変化量

用量群	10mg 群	60mg 群	120mg 群
症例数	74	68	72
投与前値 (平均±SE)	5.68±0.25	6.40±0.21	6.19±0.26
合計スコア変化量 (平均±SE)	-2.12±0.34	-3.53±0.33	-3.51±0.36
対比の検定	10mg vs 60mg+120mg : p=0.0005		
	10mg vs 60mg : p=0.0042		
	10mg vs 120mg : p=0.0040		

[Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124(1-3) : 343-345, 2001]

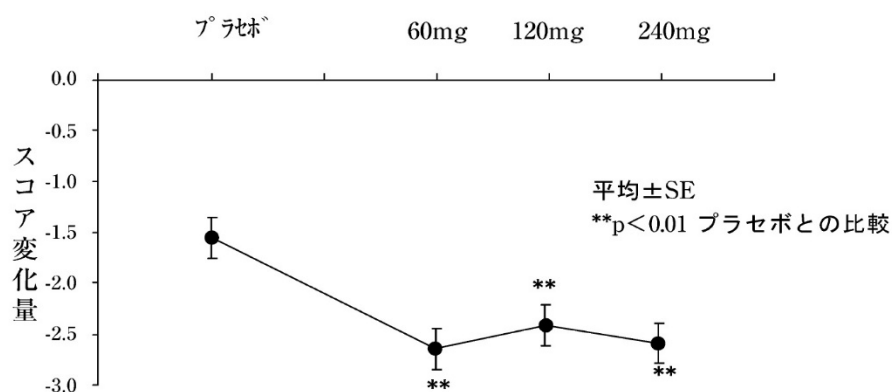
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

## ②季節性アレルギー性鼻炎

### a. 海外<sup>8)</sup>

アメリカにおいて季節性アレルギー性鼻炎に対して、秋季季節性アレルギー性鼻炎に対する多施設二重盲検並行群間比較試験を実施した。

秋季季節性アレルギー性鼻炎（SAR）患者（12～65歳）570例に対し、プラセボあるいはフェキソフェナジン塩酸塩 1回 60、120 又は 240mg 1日 2回 14日間投与した結果、すべての投与群でプラセボに比し合計症状スコアに有意な改善を認めた（ $P \leq 0.003$ ）。以上により 1回 60mg 1日 2回投与が至適用量であると考えられた。



図V-3. 7PM Reflective TSS<sup>®</sup>の用量別スコアの変化量

表V-8. 7PM Reflective TSS<sup>®</sup>の用量別スコアの変化量

投与群	症例数	観察期間	投与期間 (2週間)	変化量	共分散分析 p 値	
					用量線形性	対プラセボ
プラセボ	141	8.88 ± 0.14	7.35 ± 0.19	-1.56 ± 0.20	0.0036	—
60mg	141	8.81 ± 0.14	6.25 ± 0.21	-2.64 ± 0.20		0.0001
120mg	144	8.96 ± 0.15	6.54 ± 0.22	-2.41 ± 0.20		0.0026
240mg	144	8.82 ± 0.15	6.31 ± 0.22	-2.58 ± 0.20		0.0003

\* : 午後 7 時服薬前 12 時間の Total Symptom Score

平均±SE

[Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(5) : 443-448, 1997]

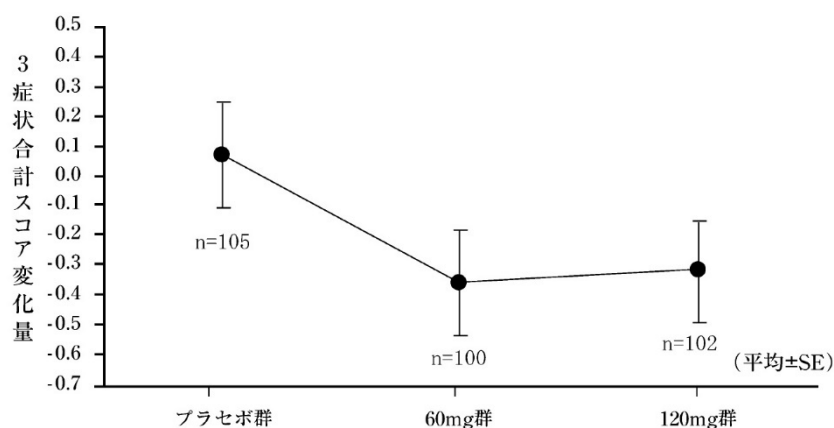
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1回 60mg 1日 2回である。

b. 国内\*<sup>1)</sup>

成人の季節性アレルギー性鼻炎の患者 307 例を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60mg, 120mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回 2 週間投与し、患者日誌による鼻症状及び眼症状などのスコアを主要評価項目として、多施設共同二重盲検並行群間用量比較試験を実施した。その結果、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計スコアにおいて、プラセボ群ではスコア減少が認められなかった (+0.07) のに対して、120mg 群で-0.31 (プラセボ群との対比の検定 : p=0.0561) , 60mg 群で-0.36 (プラセボ群との対比の検定 : p=0.0244) と両群とも同程度のスコアの減少が認められた。

副作用の発現頻度においてはプラセボ群, 60mg 群, 120mg 群のいずれの用量群間においても有意な差はみられなかった。また, 重篤なものは認められなかった。

以上のことから, フェキソフェナジン塩酸塩の推奨用量は 1 回 60mg 1 日 2 回であると判断された。



図V-4. 各用量群別3症状合計スコア変化量

表V-9. 各用量群別3症状合計スコア変化量

	プラセボ群	60mg 群	120mg 群
例数	105	100	102
投与前 (平均±SE)	6.74±0.14	6.64±0.14	6.68±0.15
投与後 (平均±SE)	6.81±0.15	6.28±0.16	6.37±0.18
変化量 (平均±SE)	0.07±0.18	-0.36±0.18	-0.31±0.17
対比の検定	プラセボ群 vs. 120mg 群		p=0.0561
	プラセボ群 vs. 60mg 群		p=0.0244*
	60mg 群 vs. 120mg 群		p=0.7255
交互作用	投与前スコア×投与量群		p=0.0788†

\* : p<0.05, † : p<0.10 (交互作用のみ)

[社内資料]

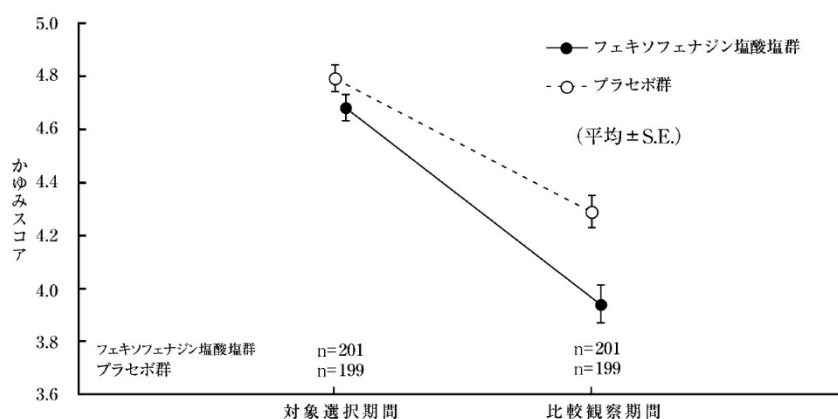
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

## 2) 比較試験

### ①成人におけるアトピー性皮膚炎<sup>3)</sup>

成人のアトピー性皮膚炎患者 411 例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。導入観察期間として全例にプラセボを 1 週間投与した後、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60mg 又はプラセボを 1 日 2 回 1 週間投与した。主要評価項目は患者日誌によるかゆみスコアの投与前後の変化量とした。

その結果、解析対象となった 400 例において比較観察期間 1 週間のかゆみスコアの平均値と対象選択期間（導入観察期間の最後の 3 日間）の平均値の差はフェキソフェナジン塩酸塩投与群では-0.75、プラセボ投与群では-0.50 であった。対象選択期間の平均かゆみスコアを共変量とした共分散分析で、2 群間に有意な差が認められ (P=0.0005) 、フェキソフェナジン塩酸塩の有効性が示された (図V-5, 表V-10) 。



図V-5. 投与前後の平均かゆみスコア

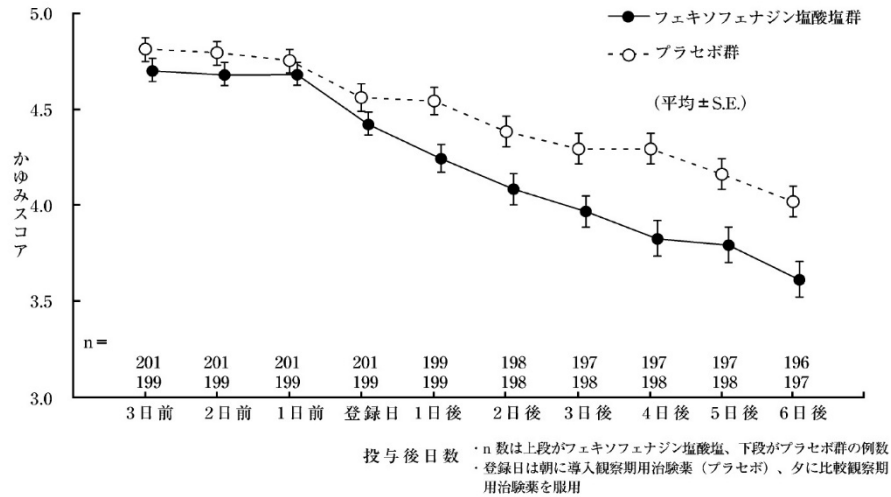
表V-10. かゆみスコア変化量

投与群	フェキソフェナジン塩酸塩	プラセボ
症例数	201	199
対象選択期間（登録日直前3日間）	4.68 [4.59, 4.78]	4.79 [4.68, 4.89]
比較観察期間 （登録日の夜間から6日後の夜間までの6.5日間）	3.94 [3.80, 4.07]	4.29 [4.16, 4.41]
変化量	-0.75 [-0.88, -0.62]	-0.50 [-0.62, -0.38]

(平均値, [95%信頼区間下限, 上限])

また、かゆみスコアの経時推移をみると、投与 1 日後よりかゆみスコアの有意な低下が認められ、効果の発現は速やかであった (図V-6) 。

副作用の発現率においてフェキソフェナジン塩酸塩投与群とプラセボ投与群では有意な差はなかった。症状別では、眠気、血清ビリルビン上昇、下痢などがみられたが、プラセボ投与群の発現率から 1%を超えて発現した症状は、フェキソフェナジン塩酸塩投与群において認められなかった。



図V-6. かゆみスコアの経時推移

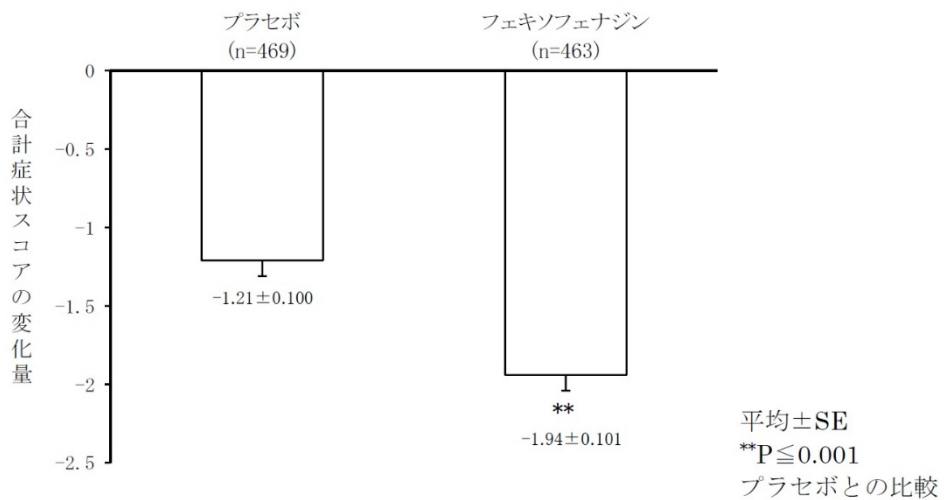
[Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148(6) : 1212-1221, 2003]

②小児における比較試験

a. 小児における季節性アレルギー性鼻炎 (海外) <sup>15)</sup>

小児の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施した。春季又は秋季季節性アレルギー性鼻炎患者 (6~11歳) 935例に対し、プラセボあるいはフェキソフェナジン塩酸塩 1回 30mg を 1日 2回 14日間投与した。各症状 (くしゃみ, 鼻漏, 鼻・口・喉・耳の痒み, 目の痒み・流涙・充血, 鼻閉) を評価し, 鼻閉を除く合計症状スコアの投与前からの変化量を主要有効性評価項目とした。その結果, 合計症状スコアの投与前からの変化量はプラセボ群-1.21 に比しフェキソフェナジン塩酸塩投与群-1.94 と有意な差が認められ ( $p \leq 0.0001$ ), フェキソフェナジン塩酸塩の有効性が示唆された。

副作用の発現頻度においてフェキソフェナジン塩酸塩投与群とプラセボ群では有意な差はみられなかった。



図V-7. 合計症状スコアの変化量

[Wahn U., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 111(4):763-769, 2003]



b. 小児における通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎

(「V. 3. (2). 2) 小児における国内臨床試験」の項参照)

### 3) 安全性試験<sup>16)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg

健康成人男女にフェキソフェナジン塩酸塩 240mg 1日1回 12ヵ月間および 60mg 1日2回 6ヵ月間にわたり反復経口投与したとき、プラセボと同様の安全性及び忍容性が認められた(外国人データ)。

[Nathan R. A., et al. : Clin. Drug Invest. 18(4) : 317-328, 1999]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回 60mg 1日2回である。

### 4) 患者・病態別試験

#### ①高齢者<sup>\*4)</sup> (カナダ)

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 80mg を単回投与した時の忍容性は良好であった。

[社内資料]

注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回 60mg 1日2回である。

#### ②腎機能障害<sup>\*5)</sup> (アメリカ)

クレアチニンクリアランス (Ccr) 80mL/min 以下の成人の腎機能障害者 29例を対象にフェキソフェナジン塩酸塩 80mg を単回投与した時の忍容性は、腎障害の重症度にかかわらず良好であった。

[社内資料]

注) 成人及び 12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回 60mg 1日2回である。

#### ③肝機能障害<sup>\*6)</sup> (アメリカ)

Child-Pugh 分類で A, B 及び C1 の成人の肝機能障害を有する被験者 17例を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩 80mg を単回投与した時の忍容性は、肝障害の重症度にかかわらず良好であった。

[社内資料]

注) 成人及び 12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回 60mg 1日2回である。

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ケトチフェンフマル酸塩, アゼラスチン塩酸塩, オキサトミド, メキタジン, エメダスチンフマル酸塩, エピナスチン塩酸塩, エバスチン, セチリジン塩酸塩, オロパタジン塩酸塩, ベポタスチンベシル酸塩, ロラタジン, レボセチリジン塩酸塩 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンなどのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に, ヒスタミンの H<sub>1</sub> 作用に拮抗することにより, アレルギー症状を緩和する<sup>17)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用<sup>\*7)</sup>

###### ① ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性

フェキソフェナジン塩酸塩は, ラット大脳皮質膜標本において<sup>3</sup>H-ピラミンのヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体への結合を阻害した。Ki 値は, 176 ± 36 nmol/L (平均値 ± SE, n=4~5) であった。

###### ② モルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

モルモット摘出回腸標本の各種収縮物質 (ヒスタミン, アセチルコリン, 塩化バリウム及び塩化カルシウム) による収縮反応に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.1~1 μmol/L) の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩は 0.1~1 μmol/L でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した (図 VI-1)。しかし, アセチルコリン, 塩化バリウム及び塩化カルシウムにより誘発される収縮に対しては影響を及ぼさなかった (図 VI-2)。フェキソフェナジン塩酸塩の抗ヒスタミン作用は液槽の栄養液を交換した後も 120 分間持続した。

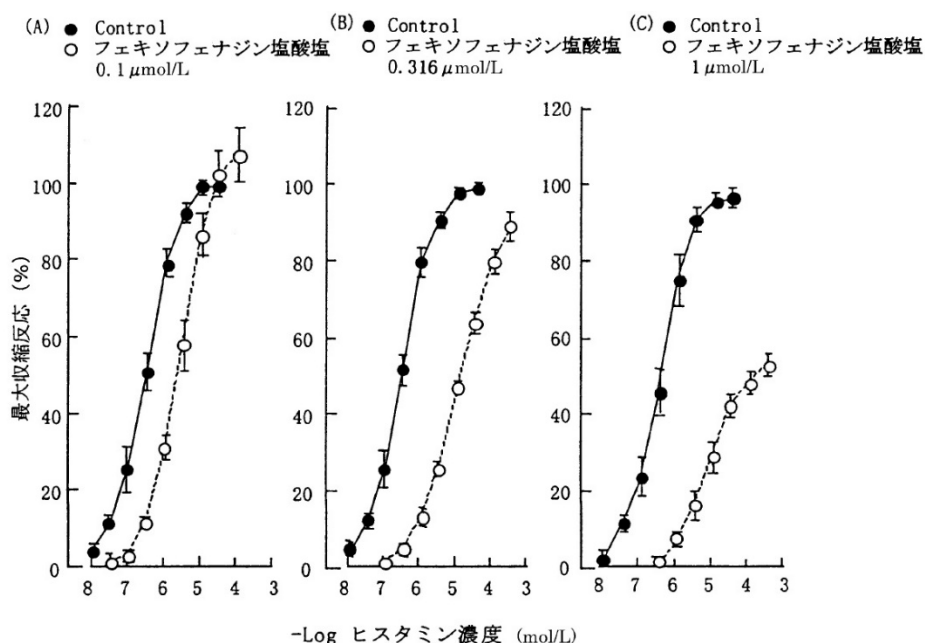
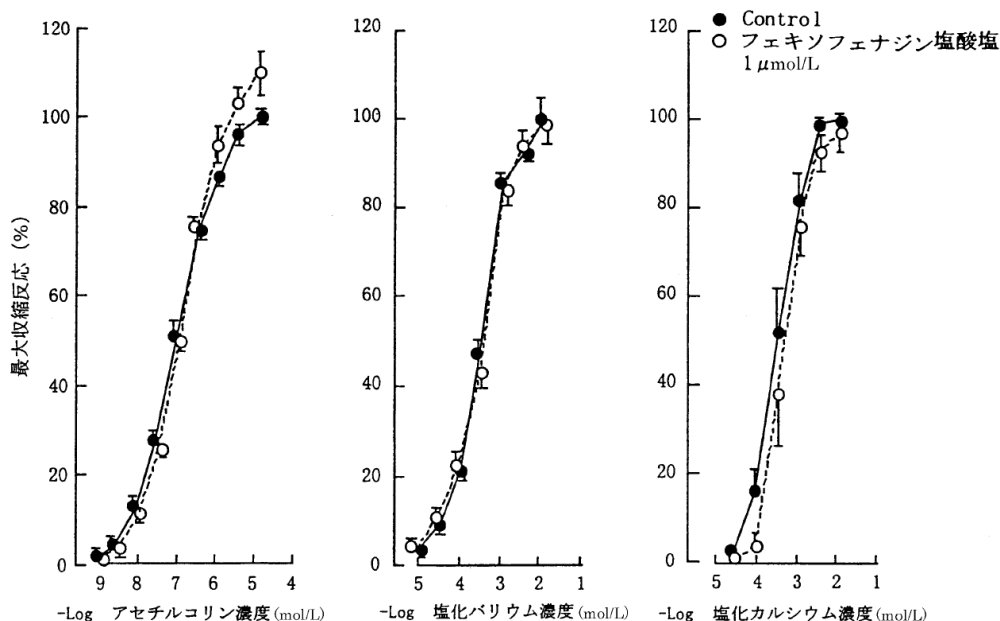


図 VI-1. モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (平均値 ± SE, n=5)

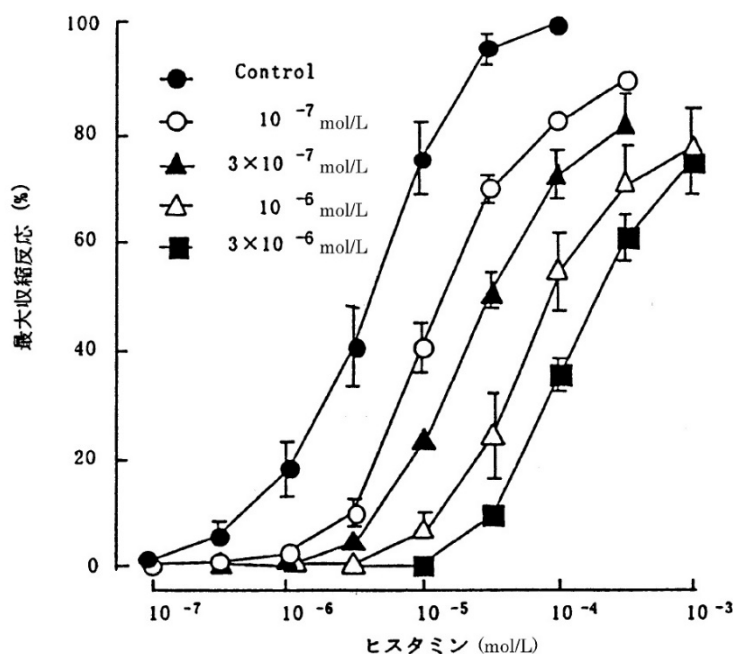


図VI-2. モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン, 塩化バリウム, 塩化カルシウム収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (1 $\mu$ M) の効果 (平均値 $\pm$ SE, n=5)

### ③モルモット摘出気管標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

モルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 ( $10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-6}$ mol/L) の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩は,  $10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-6}$ mol/L でヒスタミンの濃度反応曲線を右方に平行移動した (図VI-3)。フェキソフェナジン塩酸塩のヒスタミン収縮に対する $pA_2$ 値は $7.52 \pm 0.18$  (平均値 $\pm$ SE, n=4) であった。

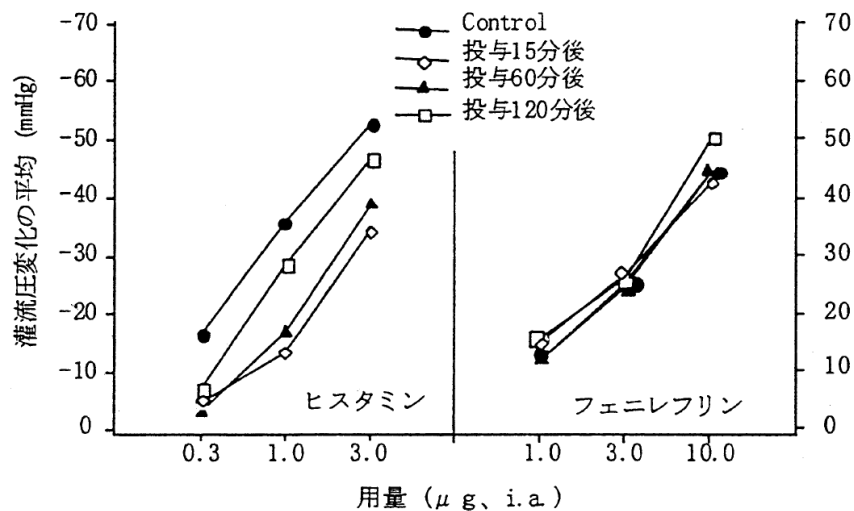


図VI-3. フェキソフェナジン塩酸塩のモルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する効果 (平均値 $\pm$ SE, n=4)

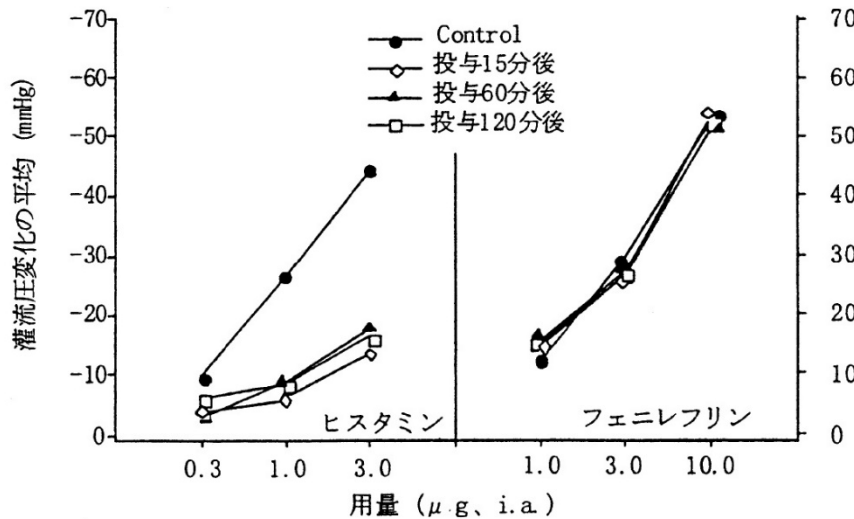
#### ④麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張に対する作用

ペントバルビタールで麻酔したイヌの右外腸骨動脈から左外腸骨動脈へカテーテルを挿入し、血流量をローラーポンプで調節し、後肢灌流標本を作製した。ヒスタミン (0.3 ~ 3  $\mu$ g) 又はフェニレフリン (1 ~ 10  $\mu$ g) を動脈内投与した時の灌流圧の変化に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.03 ~ 3mg/kg) の作用について検討した。

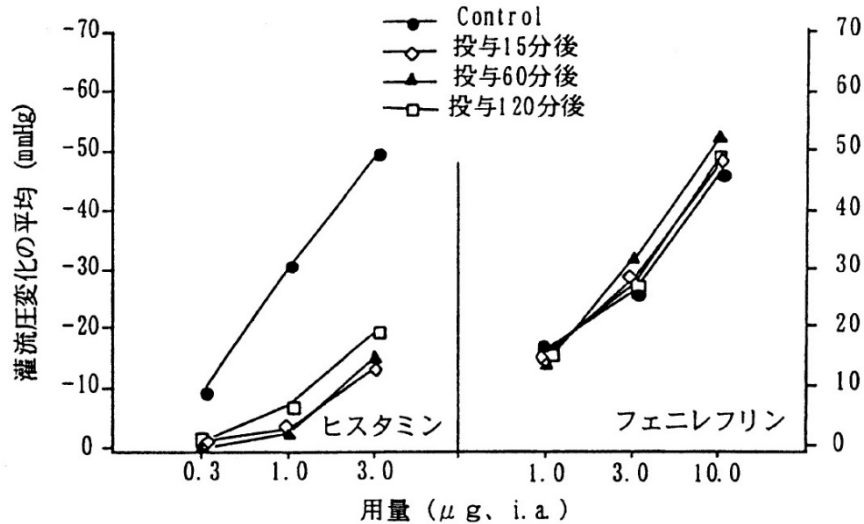
フェキソフェナジン塩酸塩0.03mg/kg をヒスタミン投与の15分及び1時間前に投与することにより、ヒスタミン誘発灌流圧の低下は抑制された。0.3及び3mg/kg は、投与2時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制した。フェキソフェナジン塩酸塩はフェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった (図VI-4 ~ 6)。



図VI-4. 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.03mg/kg, i.v.) の作用 (平均値, n=5)



図VI-5. 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (0.3mg/kg, i.v.) の作用 (平均値, n=5)



図VI-6. 麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張及びフェニレフリン誘発血管収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (3mg/kg, i.v.) の作用 (平均値, n=5)

### ⑤モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用

ペントバルビタール麻酔下のモルモットを用い、ヒスタミンの静脈内投与により発現する気道抵抗の上昇に対するフェキソフェナジン塩酸塩の作用について検討した。

フェキソフェナジン塩酸塩 (0.1~6mg/kg) は、経口投与1時間後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、そのDose-Ratio<sub>2</sub>値 (ヒスタミンの用量反応曲線を2倍右方へ平行移動させるのに必要な薬剤の用量) は0.34~0.76mg/kgであった。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (0.05~1mg/kg) の静脈内投与でも投与10分及び30分後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、そのDose-Ratio<sub>2</sub>値は、それぞれ0.03及び0.07mg/kgであった。

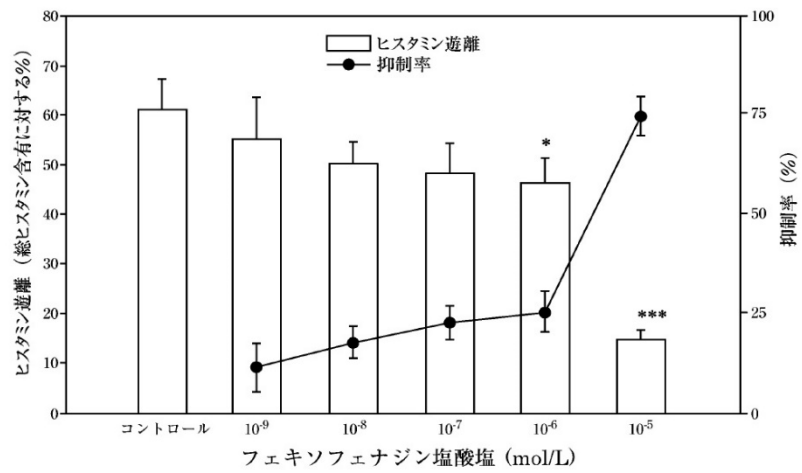
## 2) ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>\*7)</sup>

### ①健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離並びに健康人末梢血好酸球からのECP (好酸球陽イオン蛋白) 及びLTC<sub>4</sub>遊離に対する作用

健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球を抗ヒトIgE抗体で刺激し、遊離されるヒスタミンを蛍光分光光度計により測定した。また、健康人末梢血好酸球をA-23187で刺激し、遊離されるECP及びLTC<sub>4</sub>をELISA法により測定した。

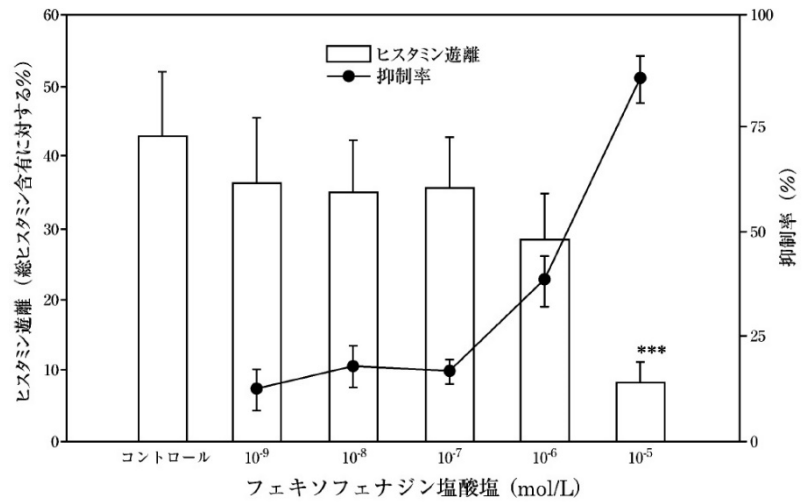
フェキソフェナジン塩酸塩は、抗ヒトIgE抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を1 μmol/Lで24.8±4.9%, 10 μmol/Lで74.2±4.9% (平均値±SE, n=6) 抑制した (図VI-7)。同様に、抗ヒトIgE抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離を1 μmol/Lで37.2±5.9%, 10 μmol/Lで84.6±5.6% (平均値±SE, n=6) 抑制した (図VI-8)。

また、A-23187刺激による健康人末梢血好酸球からのECP産生を0.1 μmol/Lで29.6±7.2%, 1 μmol/Lで37.7±7.4%, 10 μmol/Lで73.6±3.5% (平均値±SE, n=6-7) 抑制し、LTC<sub>4</sub>遊離を1 μmol/Lで47.3±6.0%, 10 μmol/Lで52.0±7.0% (平均値±SE, n=7) 抑制した。



図VI-7. 抗ヒトIgE 抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

(平均値±SE, n=6, \* : p<0.05, \*\*\* : p<0.001, Williams検定によるコントロール群との比較)



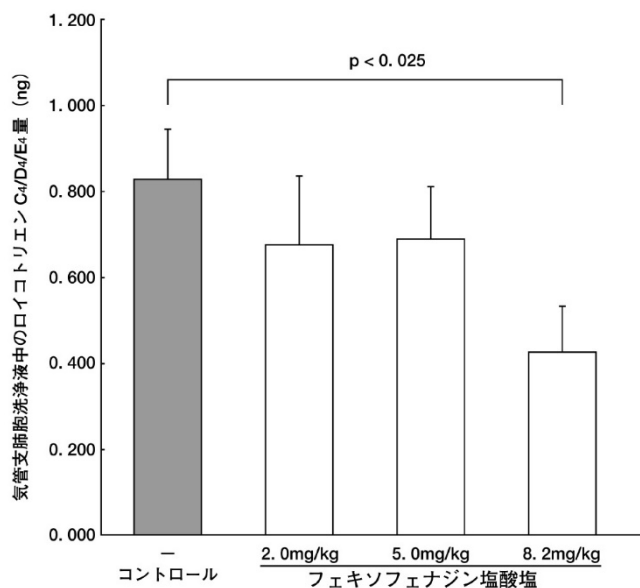
図VI-8. 抗ヒトIgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

(平均値±SE, n=5-6, \*\*\* : p<0.001 Williams 検定によるコントロール群との比較)

## ②能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息モデルにおける気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のケミカルメディエーター量に対する作用

モルモットを卵白アルブミン (OVA) で能動感作し, 3週間後にペントバルビタール麻酔下で, OVA (1mg/kg) の静脈内投与により惹起される気道抵抗の上昇を測定した。また, BALF中のロイコトリエン量を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩は2, 5及び8.2mg/kgを抗原投与の70分前に経口投与した。

フェキソフェナジン塩酸塩 (8.2mg/kg) は, 抗原誘発気道抵抗上昇を抑制すると同時に, BALF中に遊離するロイコトリエン量を減少させた (図VI-9)。



図VI-9. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおけるBALF中のロイコトリエン量に対する効果

(平均値±SE, n=12 [対照群及びフェキソフェナジン塩酸塩8.2mg/kg群], n=8 [その他], Studentのt検定による対照群とフェキソフェナジン塩酸塩8.2mg/kg群との比較, フェキソフェナジン塩酸塩の用量を要因とする一元配置分散分析で有意差なし)

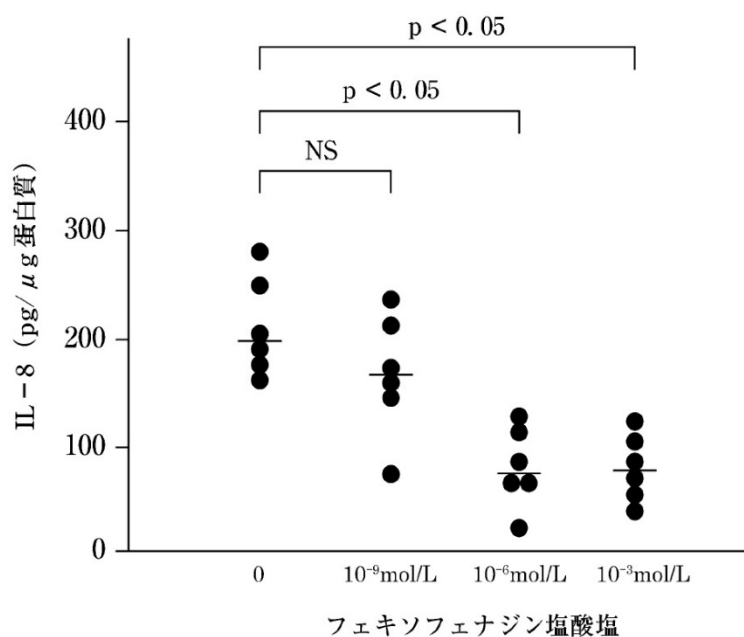


### 3) 好酸球, 炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用<sup>18)</sup>

#### ①活性化好酸球により誘発される鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン及び細胞接着分子の遊離並びに好酸球の遊走, 接着に対する作用

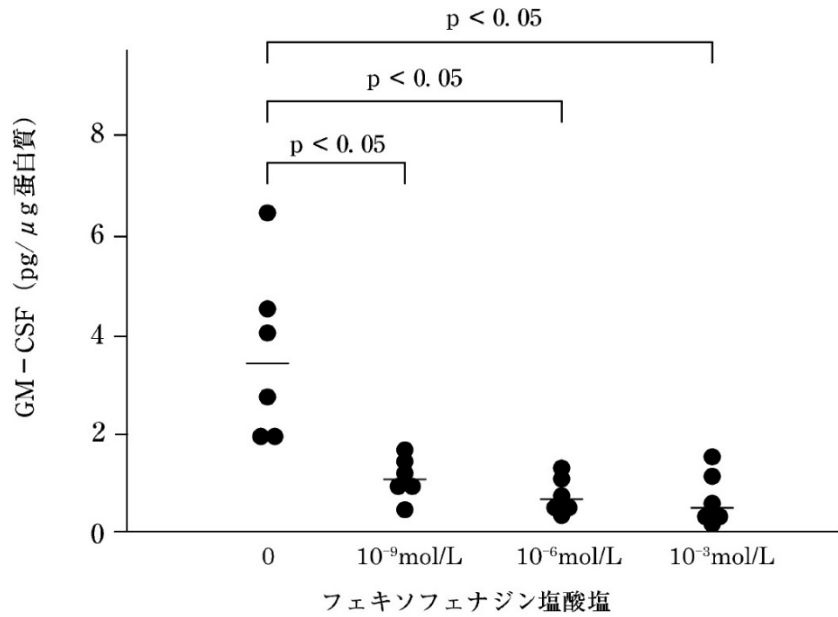
季節性アレルギー性鼻炎患者から単離した鼻粘膜上皮細胞をオプソニン処理ラテックスビーズで活性化したヒト好酸球とともに培養し, 培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン及びsICAM-1 (可溶性細胞接着分子-1) を測定した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を測定した。

フェキソフェナジン塩酸塩 ( $10^{-9}$ ~ $10^{-3}$ mol/L) は, 活性化好酸球とともに培養した鼻粘膜上皮細胞におけるIL-8及びGM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) の産生, sICAM-1の発現を抑制した (図VI-10~12)。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及び血管内皮細胞への接着も抑制した (図VI-13, 14)。

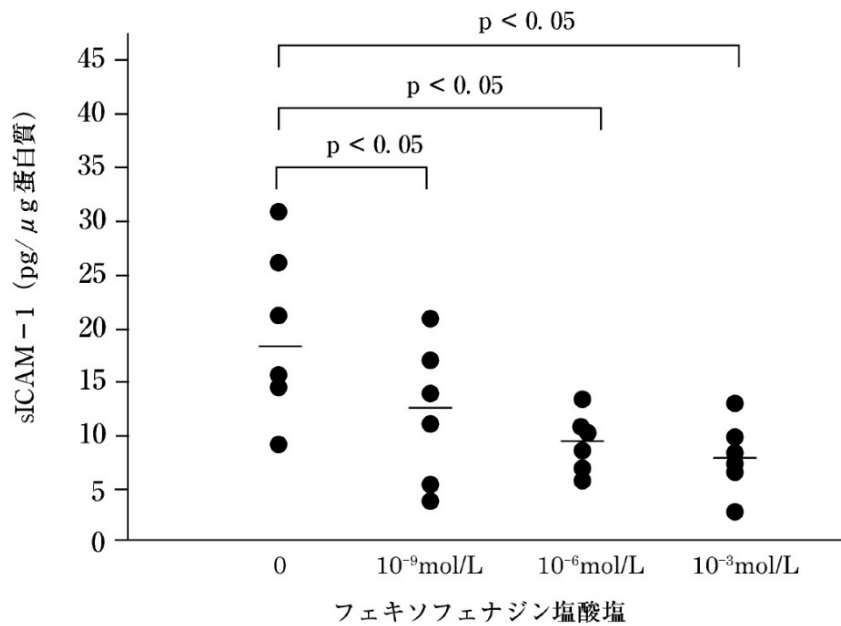


図VI-10. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からのIL-8遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

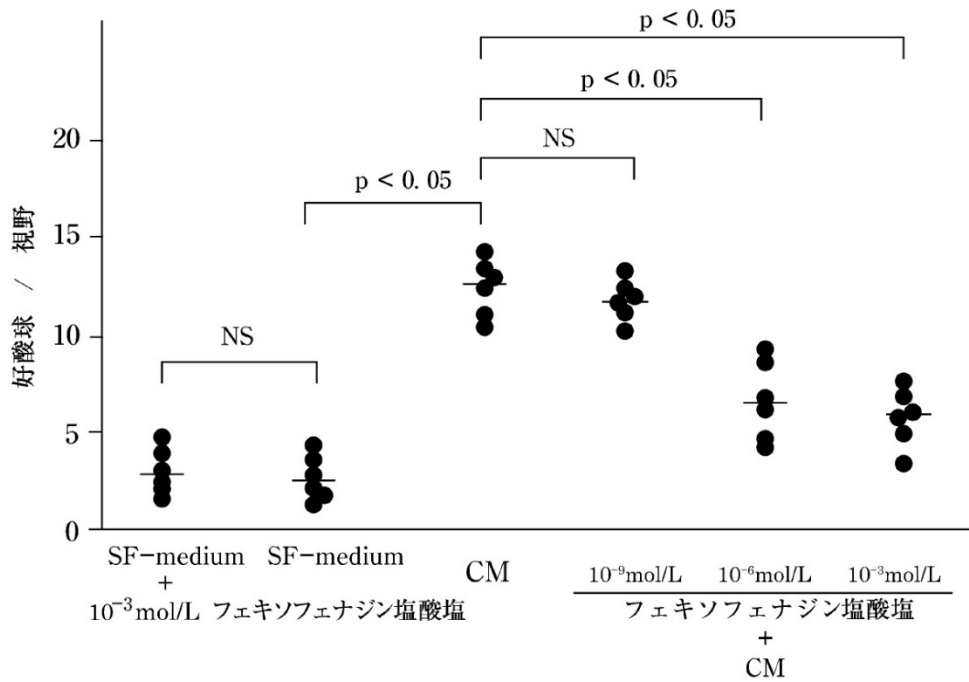
(個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney 検定, NS :  $p > 0.05$ )



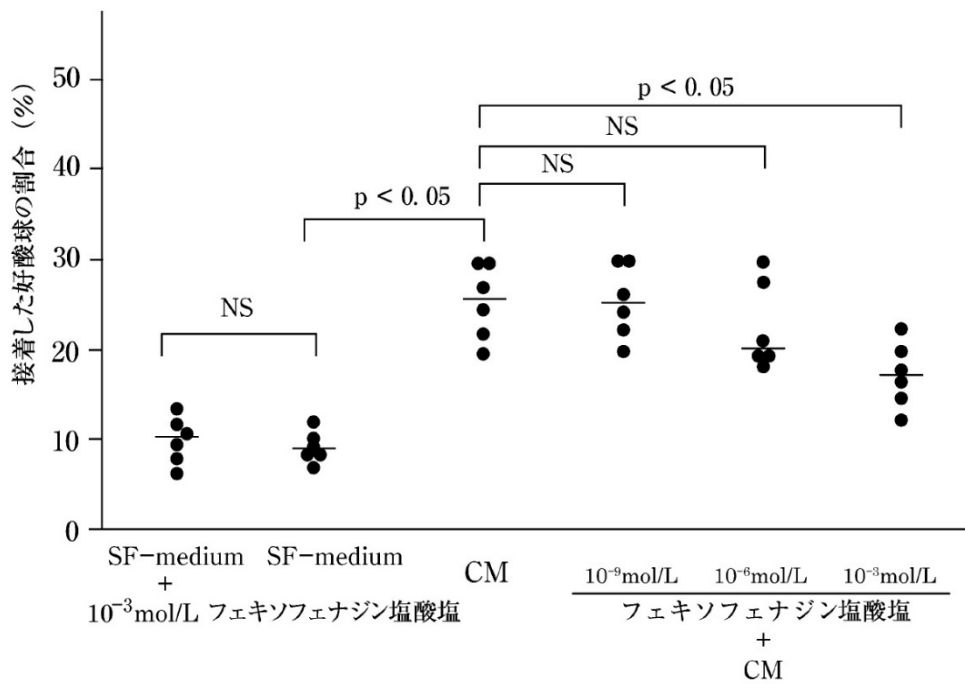
図VI-11. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からのGM-CSF遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果  
(個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney 検定)



図VI-12. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からのsICAM-1発現に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果  
(個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney 検定)



図VI-13. 季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清 (CM) により誘発される好酸球の遊走に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney 検定, SF-medium: 無血清培地, NS: p>0.05)



図VI-14. 季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞培養上清 (CM) により誘発される好酸球のヒト血管内皮細胞への接着に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney 検定, SF-medium: 無血清培地, NS: p>0.05)

#### 4) 他の受容体及びイオンチャネルに対する親和性\*7)

種々の膜結合型受容体に対するフェキソフェナジン塩酸塩の親和性を検討した。アドレナリン $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ 受容体, ムスカリン $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$ ,  $m_4$ ,  $m_5$ 受容体, セロトニン $5\text{-HT}_{1A}$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$ 受容体, タキキニン $NK_1$ ,  $NK_2$ 受容体及びL型カルシウムチャネルに対するフェキソフェナジン塩酸塩の親和性は極めて低かった(表VI-1)。

表VI-1. フェキソフェナジン塩酸塩の各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性

受容体/イオンチャネル		IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )
ヒスタミン	H <sub>1</sub>	ラット脳 0.341±0.070
アドレナリン	$\alpha_1$ $\alpha_2$ $\beta$	ラット脳 >10 >10 >10
ムスカリン	$m_1$ $m_2$ $m_3$ $m_4$ $m_5$	ヒト*1) >10 >10 >10 >10 >10
セロトニン	$5\text{-HT}_{1A}$ $5\text{-HT}_{2A}$	ラット脳 >10 >10
L型カルシウムチャネル		ラット心臓 >10
タキキニン	$NK_1$ $NK_2$	モルモット肺 ヒト*2) >10 >10

\*1) ヒトムスカリン受容体をチャイニーズハムスターの卵巣細胞に導入し培養

\*2) ヒト空腸NK-2受容体をマウス3T3線維芽細胞に導入し培養(HSKR-1細胞)

(平均値±SE)

#### 5) II及びIII型アレルギー反応に対する作用\*8)

##### ①II型アレルギー反応に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩10及び20mg/kgはモルモットに溶血素(ウサギ抗ヒツジ赤血球血清)を静脈内投与することにより惹起される死亡までの時間を延長しなかった。

##### ②III型アレルギー反応に対する作用

フェキソフェナジン塩酸塩1及び3mg/kgはラットにOVAを静脈内投与し, 同時にウサギ抗OVA血清を右後肢足蹠皮下に投与することにより誘発される足浮腫を抑制した(表VI-2)。このことからフェキソフェナジン塩酸塩は免疫複合体により惹起されるIII型アレルギー反応に対する抑制作用が示された。

表VI-2. フェキソフェナジン塩酸塩静脈内投与のラット逆受身Arthus反応に対する効果

薬剤	用量 (mg/kg)	投与 経路	N	足容積変化量曲線下面積	抑制率 (%)
				(mL·hr)	
注射用水	—	i.v.	8	2.27±0.04	—
フェキソフェナジン塩酸塩	1	i.v.	8	1.71±0.07**	24.7
	3	i.v.	8	1.64±0.04**	27.8
0.5%CMC	—	p.o.	8	2.21±0.06	—
プレドニゾン	50	p.o.	8	1.52±0.06##	31.2

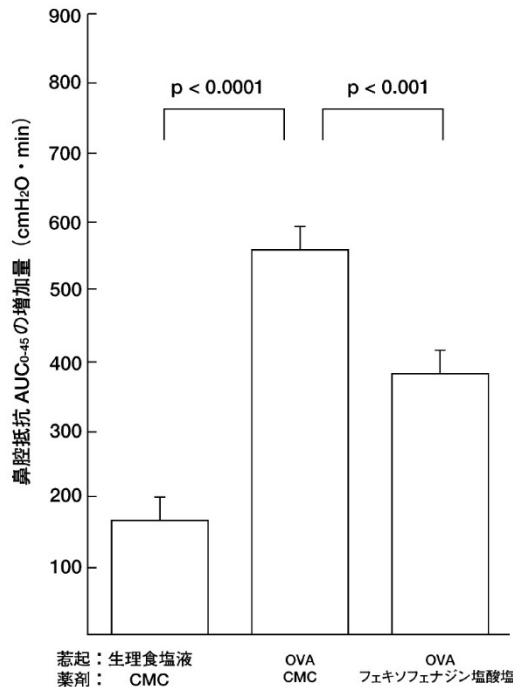
\*\* : p<0.01 Dunnettの多重比較検定による注射用水投与群との比較

(平均値±SE)

## : p<0.01 Studentのt検定による0.5%CMC投与群との比較

## 6) モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎に対する作用<sup>\*7)</sup>

モルモットを OVA で感作し、3 週間後に同様に追加免疫した。追加免疫の 1 週間後にペントバルビタール麻酔下で 5%OVA 1mL の鼻腔内注入により惹起される鼻腔抵抗の上昇を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩は 20mg/kg を抗原惹起の 70 分前に経口投与した。フェキソフェナジン塩酸塩の投与により抗原誘発鼻腔抵抗の上昇は抑制された (図VI-15)。



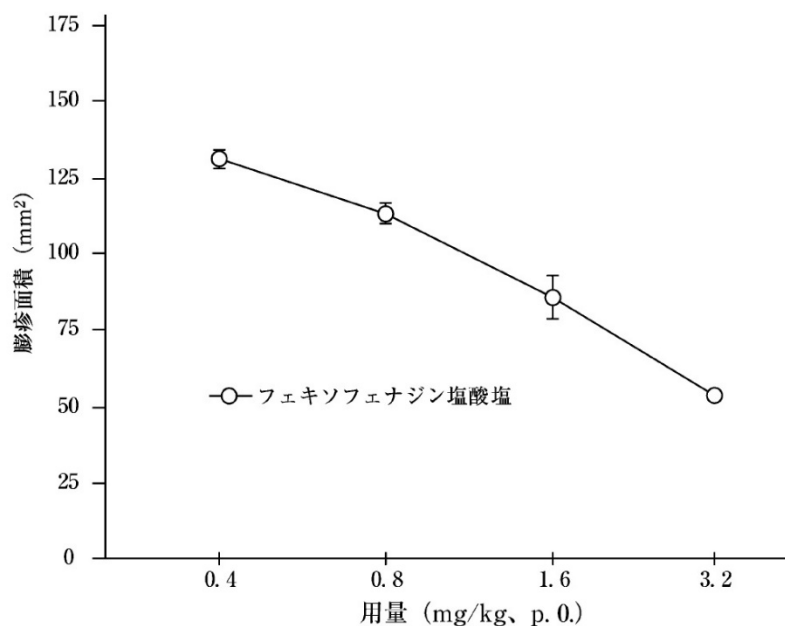
図VI-15. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対する効果

(平均値±SE, n=17-20, 投与用量 20mg/kg, Student の t-検定)

## 7) モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する作用<sup>\*7)</sup>

ケタミン及びキシラジン麻酔下のモルモット背部皮内にヒスタミン 1 $\mu$ g/site を投与し、その直後に 1%エバンスブルー溶液 1mL を静脈内に投与した。20 分後に動物を放血死させ、背部皮膚を剥離し、ヒスタミン皮内投与により生じたエバンスブルー漏出部位の直径を測定し、面積を求めた。フェキソフェナジン塩酸塩は、0.4~3.2mg/kg をヒスタミン皮内投与の 2 時間前に経口投与した。

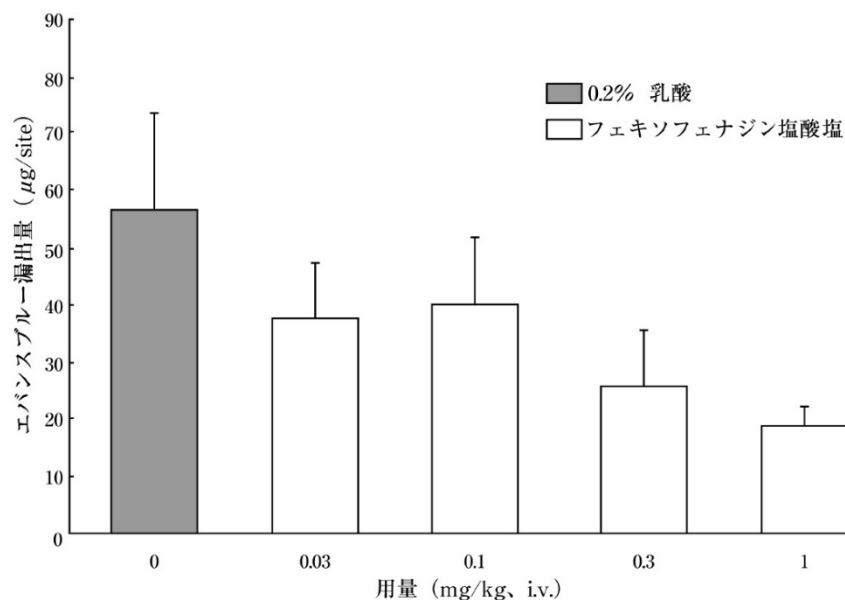
フェキソフェナジン塩酸塩 (0.4~3.2mg/kg) の経口投与は、投与 2 時間後のヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制した (図VI-16)。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (1.6mg/kg) の膨疹抑制作用の経時的推移は、投与 2 時間後に最大抑制を示し、その後、抑制作用は徐々に減弱した。



図VI-16. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与によるモルモットにおけるヒスタミン誘発皮膚膨疹抑制作用の用量反応曲線  
(平均値±SE, n=6)

#### 8) ラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対する作用<sup>\*7)</sup>

ラット 48 時間同種 PCA に対するフェキソフェナジン塩酸塩の作用を検討した。フェキソフェナジン塩酸塩 0.03~1mg/kg を OVA 投与 60 分前に静脈内投与した。フェキソフェナジン塩酸塩は 0.03~1mg/kg の静脈内投与で、ラット 48 時間同種 PCA 反応を用量依存的に抑制した (図VI-17)。



図VI-17. フェキソフェナジン塩酸塩静脈内投与のラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対する効果  
(平均値±SE, n=6, Chacko-Shorack の傾向検定 (p<0.05) で有意差あり)

### 9) IV型アレルギー反応に対する作用\*<sup>8)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩 20 及び 50mg/kg は能動感作マウスの耳介皮膚に塩化ピクリルを塗布することにより誘発される耳介の肥厚を抑制し、T細胞によって引き起こされる遅延型のIV型アレルギー反応に対する抑制作用を示した。

表VI-3. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のマウス塩化ピクリル接触性皮膚炎に対する効果

	用量 (mg/kg)	投与 経路	N	惹起 24 時間後の耳介の肥厚 (10 <sup>-3</sup> cm)	抑制率 (%)
0.5%CMC	—	p.o.	10	3.9±0.3	—
フェキソフェナジン塩酸塩	20	p.o.	10	2.6±0.2*	33.3
	50	p.o.	10	2.5±0.4**	35.9
プレドニゾン	10	p.o.	10	1.2±0.3##	69.2

平均値±SE

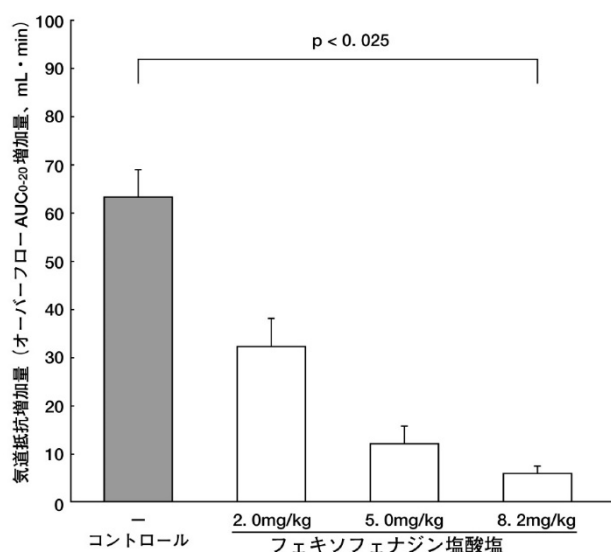
\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 Dunnett の多重比較検定による 0.5%CMC 投与群との比較

## : p<0.01 Student の t 検定による 0.5%CMC 投与群との比較

### 10) 能動感作モルモットの抗原誘発即時型喘息反応に対する作用\*<sup>7)</sup>

モルモットを OVA で能動感作し、3 週間後にペントバルビタール麻酔下、OVA (1mg/kg) の静脈内投与で惹起される気道抵抗の上昇を測定した。フェキソフェナジン塩酸塩 2～8.2mg/kg を抗原投与の 70 分前に経口投与した。

フェキソフェナジン塩酸塩は、2～8.2mg/kg の経口投与で能動感作モルモットの抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制した。



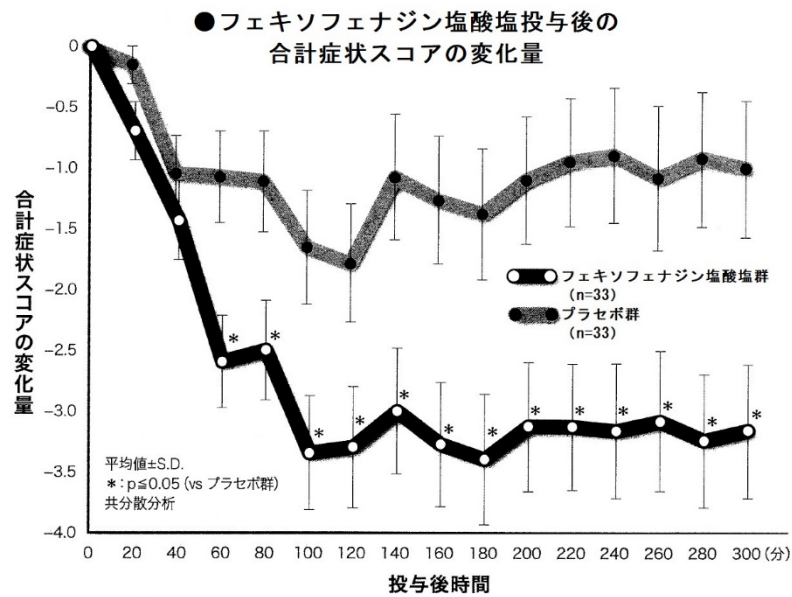
図VI-18. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発気道抵抗上昇に対する効果

(平均値±SE, n=12 [対照群およびフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群], n=8 [その他], Student の t 検定による対照群とフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群との比較, フェキソフェナジン塩酸塩の用量を要因とする一元配置分散分析で, 用量主効果の自由度 1 への分解を実施し 1 次傾向のみ有意)

### (3) 作用発現時間・持続時間

カナダにおいて成人のブタクサ花粉症患者を対象としたプラセボ対照無作為二重盲検並行比較試験を実施した<sup>19)</sup>。

ブタクサ花粉症患者 66 例に対し花粉曝露試験室内でブタクサ花粉を曝露して症状を誘発したのち、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg あるいはプラセボを単回投与し、臨床効果発現までの時間を検討した。その結果、プラセボ投与群 100 分に対し、フェキソフェナジン塩酸塩錠投与群 60 分と、フェキソフェナジン塩酸塩錠の速やかな効果発現が示された ( $p=0.018$ )。



図VI-19



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

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はすみやかに上昇し、投与後 2.2 時間で最高血漿中濃度 248ng/mL に達した。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における検討

###### ① 単回経口投与

〈フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 20, 60, 120 及び 240mg〉\*<sup>3)</sup>

健康成人男子各群 8 例に、フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 20, 60, 120 及び 240mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

フェキソフェナジンは経口投与後速やかに血漿中に検出され、 $t_{max}$  は 1.9~2.2 時間であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はともに投与量に依存した増加が認められた。消失相の  $t_{1/2}$  には投与量による影響はみられず 7.7~13.8 時間であった (図 VII-1, 表 VII-1)。

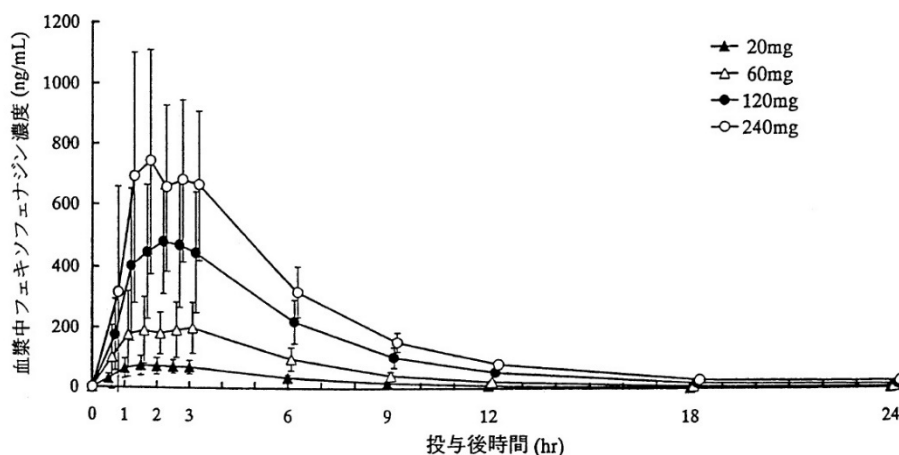


図 VII-1. 日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度

(異なる被験者により試験, 平均値±SD, n=8)

表 VII-1. 日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ (異なる被験者による試験)

薬物動態学的パラメータ	投 与 量			
	20mg	60mg	120mg	240mg
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	545 (29.6)	1445 (35.8)	3412 (28.4)	5045 (29.8)
$C_{max}$ (ng/mL)	83 (30.8)	248 (45.0)	564 (39.1)	845 (37.0)
$t_{max}$ (hr)	2.1 (35.3)	2.2 (38.5)	1.9 (37.0)	1.9 (44.5)
$t_{1/2}$ (hr)	7.7 (22.3)	9.6 (59.5)	13.8 (64.9)	8.6 (24.6)
CL/F (L/hr)	36.7 (26.8)	44.4 (41.1)	35.0 (26.7)	48.7 (37.5)

平均値 (CV%), n=8

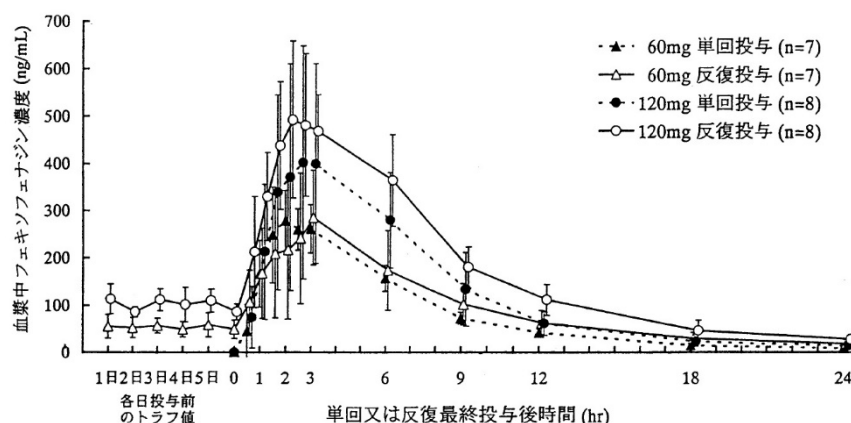
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。なお、本項に示したカプセルとフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg は生物学的に同等であった。

## ②反復経口投与

<フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 60 及び 120mg>\*<sup>3)</sup>

日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 1 回 60 及び 120mg を, 空腹時に単回経口投与及び 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの単回投与後と反復最終投与後の薬物動態を比較検討した。

トラフレベル (投与直前値) の推移から, 血漿中フェキソフェナジン濃度は投与後 2 日までに定常状態に達した (図VII-2)。単回投与時と反復最終投与時の薬物動態学的パラメータの比較からは, 反復経口投与による蓄積傾向はみられなかった (表VII-2)。



図VII-2. 日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度 (平均値±SD)

表VII-2. 日本人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩カプセルを空腹時単回及び反復経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的 パラメータ	1 回 投 与 量			
	60mg		120mg	
	単回投与 n=7	反復最終投与 n=7	単回投与 n=8	反復最終投与 n=8
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	2050 (15.7)	1900 (41.6) *	3302 (38.7)	3616 (17.8) *
C <sub>max</sub> (ng/mL)	314 (18.7)	315 (39.4)	444 (52.0)	532 (27.7)
t <sub>max</sub> (hr)	2.4 (29.3)	3.0 (48.1)	2.6 (26.5)	2.4 (25.6)
t <sub>1/2</sub> (hr)	9.1 (32.0)	8.5 (27.0)	12.7 (35.4)	10.6 (60.0)
CL/F (L/hr)	27.8 (14.7)	34.3 (41.1)	41.2 (58.2)	31.8 (17.2)

平均値 (CV%), \*: 0-12 時間値

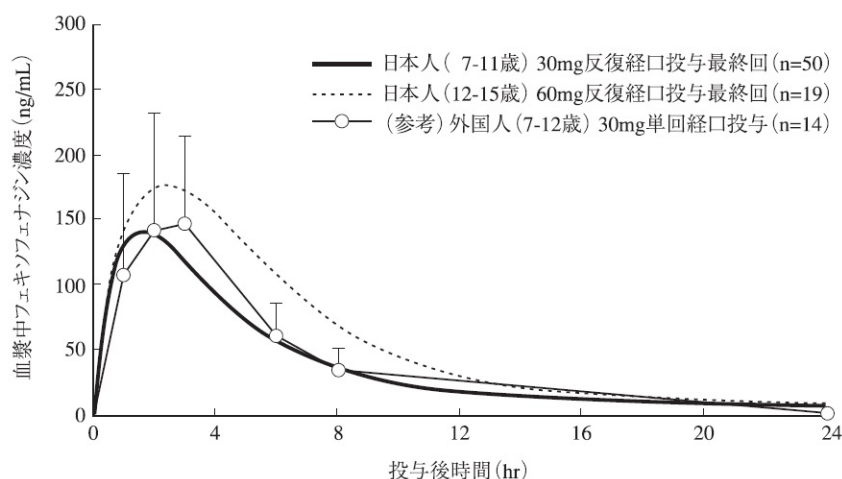
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。なお, 本項に示したカプセルとフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg は生物学的に同等であった。

## 2) 小児における検討

### ①反復経口投与

7～15歳小児<フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg, 60mg>\*9)

小児の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の  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 851ng・hr/mL 及び 1215ng・hr/mL,  $C_{max}$  は 150ng/mL 及び 185ng/mL であった。



小児アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度  
(日本人: シミュレーション, 外国人: 実測平均値)

表Ⅶ-3. 小児アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠を投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

対象患者	年齢(歳)	投与量	症例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
日本人小児患者 a)	7-11	30mg	50	851±325	150±77	15.8±10.8	40.1±14.6
	12-15	60mg	19	1215±269	185±77	12.3±9.2	51.6±10.9
(参考) 外国人小児患者 b)	7-12	30mg	14	1091±400	184±88	8.8±3.0	29.1±10.5

(平均±SD)

(注) 各パラメータの算出方法

a: NONMEM によるベイズ推定, b: ノンコンパートメント解析

## 3) 高齢者での体内動態

<外国人データ, フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg>\*4)

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を単回投与したときのフェキソフェナジンの  $AUC_{0-\infty}$  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。

注) 成人及び12歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は1回60mg1日2回である。なお、本項に示した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。

#### 4) 腎機能障害患者における体内動態

<外国人データ, フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg> \*5)

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 を単回投与したとき, クレアチニンクリアランス 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 (クレアチニンクリアランス: 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。

注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。なお, 本項に示した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。

#### 5) 肝機能障害患者における体内動態

<外国人データ, フェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg> \*6)

成人の肝機能障害患者 17 例 (アルコール性肝硬変 10 例, ウイルス肝炎 5 例, その他 2 例) にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル 80mg 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  $AUC_{0-\infty}$  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。

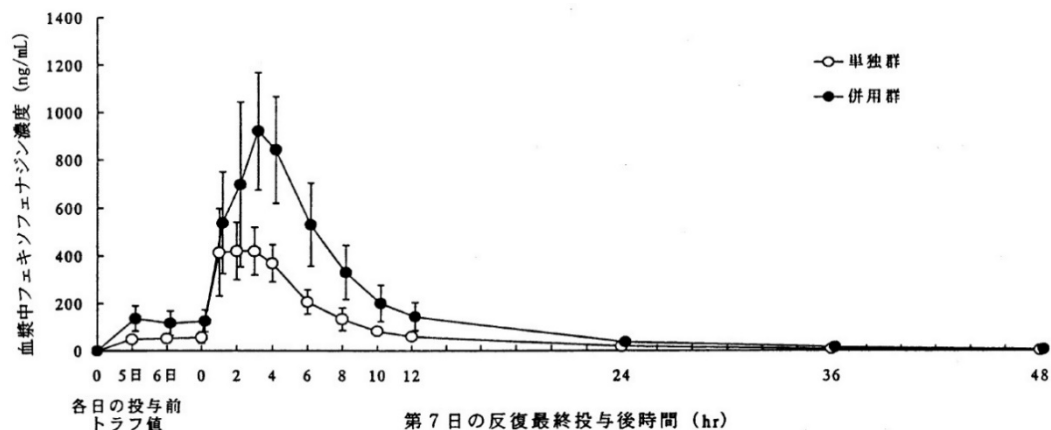
注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。なお, 本項に示したカプセルとフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg は生物学的に同等であった。

#### 6) 薬物相互作用

健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約 2 倍に上昇した場合においても QTc などの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。 $C_{max}$  が承認用量投与時の 10 倍以上となる条件下での検討\*2) も行われたが, 同様に心電図への影響はなく, 有害事象の増加も認められず, 薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

① エリスロマイシン<sup>20), \*10), \*11)</sup>

健康成人男子 18 例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠 1 回 120mg 1 日 2 回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<sub>max</sub> 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。



図Ⅶ-3. 健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠 120mg 1 日 2 回とエリスロマイシン 300mg, 1 日 4 回 7 日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジン血漿中濃度推移

海外における同様の試験 (n=19) でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。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。

② ケトコナゾール<sup>\*12)</sup>

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 (外国人データ)。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。

③ オメプラゾール<sup>\*13)</sup>

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 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 40mg 及び 20mg 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 (外国人データ)。

④ 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤<sup>\*13)</sup>

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 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 AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> 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 (外国人データ)。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン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た。

注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。なお、本項に示した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。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響<外国人データ, フェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg>\*14)

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：脂肪 55g）にフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg を単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  はそれぞれ 15% 及び 14% 減少した（図 VII-4、表 VII-4）。

日本人においても、クロスオーバー法による検討ではないが、フェキソフェナジン塩酸塩錠を食後投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  から、外国人と同様の食事の影響が推察された。

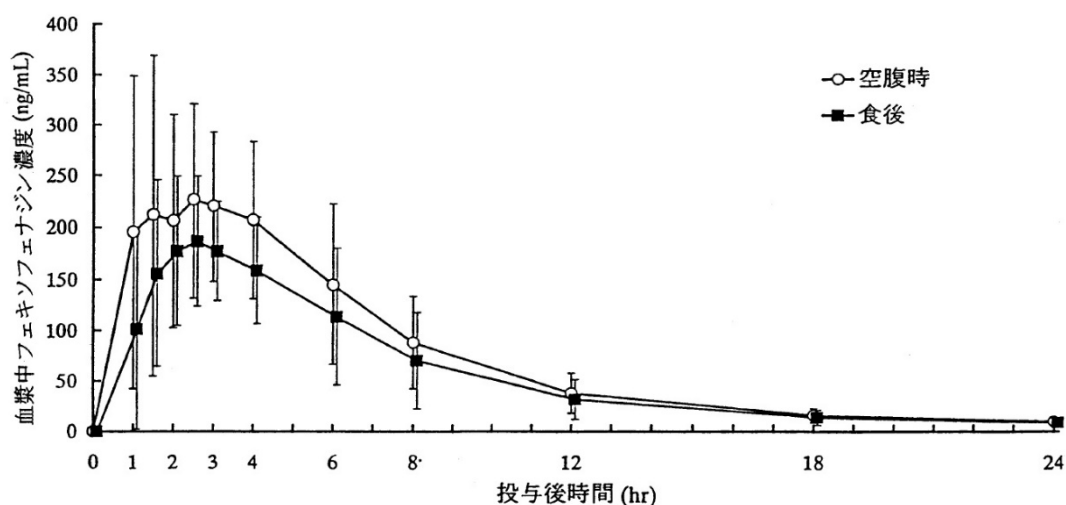


図 VII-4. 外国人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度  
(平均値±SD, n=22)

表 VII-4. 外国人健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩錠 120mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	投与方法		比 (%)	95%信頼区間
	食後 (A)	空腹時 (B)		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1642 (27.6)	2014 (38.1)	84.9	[ 75.3~ 95.7]
$C_{max}$ (ng/mL)	236 (31.0)	289 (47.9)	85.9	[ 72.7~101.5]
$t_{max}$ (hr)	2.6 (53.5)	2.5 (48.0)	102.3	[ 86.2~121.4]
$t_{1/2}$ (hr)	16.3 (29.4)	12.8 (32.4)	128.2	[112.7~145.8]
CL/F (L/hr)	72.4 (23.3)	64.5 (41.8)	117.8	[104.5~132.8]

平均値 (CV%), n=22

注) 成人及び 12 歳以上の小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用法・用量は 1 回 60mg 1 日 2 回である。

##### 2) 併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス<sup>\*3), \*9)</sup>

成人：44.4L/hr (単回投与)

小児 (7~11 歳, 30mg 投与) : 40.1L/hr (反復投与)

小児 (12~15 歳, 60mg 投与) : 51.6L/hr (反復投与)

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>\*15)</sup>

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。

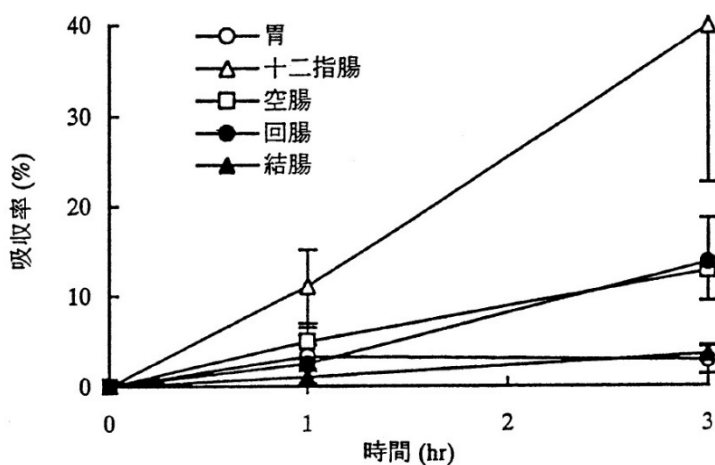
## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位<sup>\*16)</sup>

<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩 150 μg を雄ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与後 1 及び 3 時間での各ループ内残放射能から吸収率を算出した。フェキソフェナジン塩酸塩の吸収率は十二指腸で最も高い値を示し、空腸及び回腸で中程度であり、胃及び大腸 (結腸) では低い値を示した (図VII-5)。



図VII-5. <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラット消化管各部位のループ内に投与したときの吸収率 (平均値±SD, n=3)

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>\*17)

<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに 1.0mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 15 分で腎及び肝が最も高い放射能濃度を示したが、脳は最も低い放射能濃度（血漿中放射能濃度の 1/24）であり、ほとんど脳へ移行しないことが示された。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を妊娠 18 日目のラットに 6.0mg/kg 経口投与したとき、投与後 1 時間の母体の子宮、卵巣及び胎盤中の放射能濃度は母体血漿中濃度の約 1/2 であり、以後経時的に減少した（表Ⅶ-5）。胎児の放射能濃度は投与後 4 時間で最高値を示したが、母体血漿の約 1/6 と低く、24 時間では最高濃度（4 時間）の 1/3 に減少した。

表Ⅶ-5. <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を妊娠ラットに 6.0mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	1 時間	4 時間	24 時間
血漿	16.5±0.6	8.4±1.3	0.5±0.2
赤血球	11.0±0.7	4.4±0.4	ND
腎臓	142.2±40.3	75.6±17.7	3.6±0.8
肝臓	1175.4±442.1	613.5±98.9	12.5±3.1
卵巣	8.0±1.5	6.0±1.6	ND
子宮	7.3±1.5	5.2±0.9	0.6±0.6
胎盤	9.8±2.6	8.5±1.8	2.1±0.7
胎児	0.8±0.1	1.4±0.3	0.5±0.4
胎児肝臓	1.8±0.2	2.9±1.0	1.2±0.4
胎児血液	ND	ND	ND
羊水	ND	ND	ND

平均値±SD (ng eq./mL 又は g) , n=3, ND : 定量下限以下

原著のフェキソフェナジン塩酸塩濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

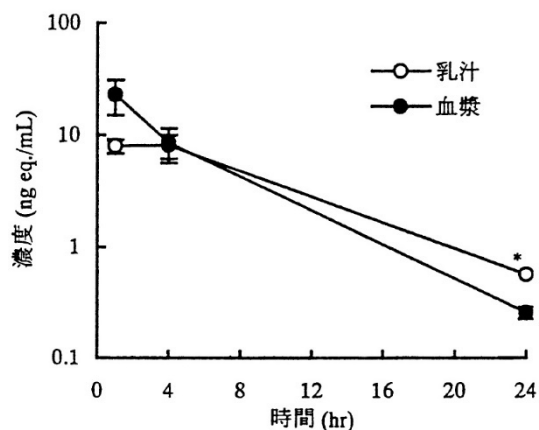


### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考 1>\*<sup>17)</sup>

<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を授乳期のラットに 6.0mg/kg 経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度に達し、その濃度は血漿中濃度とほぼ等しかった。以後、血漿中濃度と類似した推移で減少した (図VII-6)。



図VII-6. <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を授乳中ラットに経口投与したときの母体血漿中及び乳汁中の放射能濃度 (平均値±SD, n=4)

\*: 3例

<参考 2><sup>21)</sup>

授乳婦 4 例 (33±4 歳) にテルフェナジン 60mg 1 日 2 回, 4 日間投与を行い, 血中及び乳汁中のテルフェナジン及びフェキソフェンジンの血中濃度を経時的に測定した結果, テルフェナジンは血中及び乳汁中に検出されず, フェキソフェナジンの薬物動態パラメータは表VII-6の通りであった。

表VII-6. 授乳婦にテルフェナジンを投与したときのフェキソフェナジン薬物動態学的パラメータ

	乳汁	血漿
Cmax	41±16.4ng/mL	309±120.5ng/mL
tmax	4.3hr	3.9hr
t <sub>1/2</sub>	14.2hr	11.7hr
AUC	320.4ng·hr/mL	1590ng·hr/mL
乳汁/血漿 AUC 比 (0-12)	0.12~0.28 (平均 0.21±0.07)	

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>\*17)

<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したとき、ほとんどの組織で投与後 1 時間に最高放射能濃度を示し、消化管のほか静脈内投与と同様に肝及び腎で高かった (表VII-10)。投与後 72 時間では肺、精巣、腎及び肝に痕跡程度の放射能が認められたのみで、それ以外の組織では放射能は検出されなかった。

雄ラットに <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を経口又は静脈内投与したとき、投与後 1~8 時間における放射能の血球への移行率は血漿中放射能に対し 51~72%であった。

表VII-7. <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩を雄ラットに 5.5mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
血漿	9.8±3.9	4.7±1.3	2.9±0.6	0.1±0.1	ND
赤血球	5.7±1.9	2.5±0.6	1.9±0.5	ND	—
脳	0.8±0.1	0.5±0.6	0.5±0.4	ND	—
下垂体	ND	ND	ND	ND	—
眼球	0.9±1.1	0.6±0.8	0.8±0.8	ND	—
甲状腺	7.2±9.5	9.4±6.6	ND	ND	—
大動脈	ND	ND	ND	ND	—
気管	ND	1.9±2.2	ND	ND	—
胸腺	4.4±2.7	2.9±0.9	2.5±1.2	ND	—
心臓	11.0±6.7	6.4±1.7	4.8±2.1	ND	—
肺	19.0±11.2	15.8±4.6	15.7±4.7	1.7±0.5	0.4±0.3
脾臓	13.5±7.0	12.1±4.3	5.1±2.0	ND	—
脾臓	9.1±6.4	5.0±2.0	4.4±2.1	ND	—
副腎	14.2±9.7	7.5±2.6	6.6±3.6	ND	—
精巣	1.1±0.5	1.8±0.4	4.5±1.7	2.6±2.5	0.9±0.3
皮膚	4.1±2.5	2.9±0.9	2.5±0.4	ND	—
骨格筋	5.2±3.6	3.3±0.6	2.3±1.3	ND	—
骨髄	5.3±7.2	ND	ND	ND	—
脂肪	12.4±2.8	7.2±1.8	2.9±2.5	ND	—
膀胱	10.3±7.7	6.3±4.4	3.2±1.3	ND	—
腎臓	126.1±39.0	91.9±54.9	43.7±22.5	2.0±0.8	0.4±0.3
胃	2154.7±1610.4	933.0±538.9	7.4±5.4	ND	—
小腸	246.6±104.8	65.7±26.6	13.2±1.3	ND	—
大腸	7.6±4.9	115.3±218.0	678.5±424.0	4.6±5.5	ND
肝臓	801.0±271.4	496.6±278.0	281.9±149.3	4.7±1.3	1.9±0.7

平均値±SD (ng eq./mL 又は g), n=3~4, ND: 定量下限以下, —: 試料不採取

原著のフェキソフェナジン塩酸塩濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路\*18)

ほとんど代謝されず、ヒトでは大部分がフェキソフェナジンとして血漿、尿中に存在していた (外国人データ)。

## (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし (フェキソフェナジン塩酸塩はほとんど代謝されない。)

<参考> \*19)

フェキソフェナジン塩酸塩を雌ラットに 30, 100 又は 300mg/kg, 1 日 1 回, 1 週間反復経口投与し, 最終投与後 24 時間及び 1 週間の休薬後の CYP 含量等の各種薬物代謝酵素活性を測定した。最終投与後 24 時間において, いずれの投与群においても CYP 含量は対照群との間に差は認められなかった。

エトキシレゾルフィニン O-脱エチル化活性 (CYP1A 活性の指標) は 100 及び 300mg/kg 投与群でわずかに活性の低下がみられたが用量依存性はみられず, 1 週間の休薬で回復した。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

### (2) 排泄率

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時の投与後 48 時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積尿中回収率は, 11.1%であった\*2)。外国人健康成人男子に <sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液 60mg を単回経口投与した時, 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\*18)。

注)本項に示した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。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

<参考: テルフェナジン>

テルフェナジン 120mg/日投与時の血液透析による血漿中フェキソフェナジンのクリアランスは約 20mL/min であった<sup>22)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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

<解説>

海外の添付文書にも同様の注意が記載されている。過敏症に対する一般的な注意事項である。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当記載事項なし

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤を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。
- (2) 本剤の使用により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。

<解説>

- (1) 日本アレルギー学会「アレルギー疾患治療ガイドライン」95年改訂版<sup>23)</sup>および「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」改訂第3版(1999)<sup>24)</sup>を参考として設定した。なお、「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)<sup>25)</sup>では、「初期療法の開始時期は、使用する薬剤の効果発現に要する時間と、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、第2世代抗ヒスタミン薬は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で内服開始する。」旨が記載されている。
- (2) フェキソフェナジン塩酸塩は、長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないよう、設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

## (2) 併用注意とその理由

### 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
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	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。
エリスロマイシン	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。

#### <解説>

1. 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤\*<sup>13)</sup>  
（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）
2. エリスロマイシン<sup>20), \*2), \*10), \*11)</sup>  
（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
- 2) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：AST（GOT），ALT（GPT）， $\gamma$ -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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 3) **無顆粒球症，白血球減少，好中球減少（頻度不明）**：無顆粒球症，白血球減少，好中球減少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し，適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

	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
過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫，そう痒，蕁麻疹，潮紅，発疹
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇
腎臓・泌尿器	排尿困難，頻尿
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

注1)：このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

注2)：このような異常があらわれた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **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
- 2) **重大な副作用（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
- 3) **その他の副作用**：過敏症（血管浮腫，そう痒，蕁麻疹，潮紅，発疹）があらわれた場合には，投与を中止すること。

### 9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く，腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<解説>

高齢者では若年者に比べ，フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態で AUC 及び Cmax が 1.6 倍に上昇するとの報告がある（外国人データ）。しかし，血中濃度の半減期に差はなく，血中濃度の上昇による有害な反応（副作用）は報告されていない。また，外国での市販後調査においても高齢者で用量の調節が必要であるとの情報は得られていない。しかし，高齢者では腎機能が低下していることが多く，腎臓からも排泄されるフェキソフェナジン塩酸塩では血中濃度が上昇する場合がありますので，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（「VII. 1. (3). 3 高齢者での体内動態」の項参照）

### 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

<解説>

フェキソフェナジン塩酸塩の動物実験（マウス，ラット）において催奇形性等の胎児毒性は報告されていないが，ヒトの胎児に対する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与を避けること。

フェキソフェナジン塩酸塩の動物実験（ラット）で授乳期にフェキソフェナジン塩酸塩を経口投与したところ乳汁中への移行が見られたので，授乳中の婦人にフェキソフェナジン塩酸塩を投与する場合には，授乳を避けるように指示すること。

### 11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー性皮膚反応を抑制するため、アレルギー性皮膚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。

<解説>

フェキソフェナジン塩酸塩服用中には選択的ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用及びヒスタミン、ロイコトリエン等のケミカルメディエーターの遊離抑制作用により、アレルギー性皮膚反応が抑制されるため、検査結果が誤って陰性となる可能性がある。フェキソフェナジン塩酸塩投与を一時中断し、検査を実施すること。

## 13. 過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した 2 例 (1800～3600mg) では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。

過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

<解説>

フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に対する特異的な治療方法はない。したがって通常行われる処置、即ち服用後の時間が短く、胃内に薬物が残っている場合には、吸引と洗浄により胃内容物を除去する。

## 14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は、PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 15. その他の注意

該当記載事項なし

## 16. その他

該当記載事項なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1. 一般薬理作用一覧表

試験項目	実験方法	動物種性, (例数)	投与経路	投与量	試験成績	
一般症状及び行動に対する作用	多次元観察法	マウス雄 (3)	腹腔内	50mg/kg 100 〃 200 〃 400 〃 800 〃	200mg/kg 以下：影響なし 400mg/kg 以上：自発運動抑制及び呼吸数減少	
		ラット雄 (4)	腹腔内	10mg/kg 30 〃 100 〃 300 〃	30mg/kg 以下：影響なし 100mg/kg：投与翌日に体重増加抑制 300mg/kg：耳介の白色化，体温下降及び苦悶反応発現，投与3時間以内に1例その後2例死亡	
中枢・体性神経系に対する作用	自発運動量	マウス雄 (9~10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	10mg/kg 以下：影響なし 30mg/kg：投与20~30分後自発運動量減少	
	麻酔作用	マウス雄 (10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	影響なし	
	痙攣作用	マウス雄 (5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし	
	鎮痛作用 (痛覚)	ホットプレート法	マウス雄 (3)	腹腔内	400mg/kg 800 〃	影響なし
		酢酸ライジング法	マウス雄 (5)	皮下	200mg/kg	影響なし
	協調作用	回転棒遂行能	マウス雄 (10)	腹腔内	3mg/kg 10 〃 30 〃	影響なし
	抗うつ作用	Ro4-1284 誘発体温下降	マウス雄 (5)	腹腔内	25mg/kg 50 〃	25mg/kg：影響なし 50mg/kg：体温下降抑制 (5例中1例)
		レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス雄 (5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし
	抗ドーパミン作用	密集状態下でのアンフェタミン誘発致死	マウス雄 (4)	腹腔内	25mg/kg	影響なし
	抗5-HT <sub>2</sub> 作用	ジメチルトリプタミン誘発頭振り行動	マウス雄 (5)	腹腔内	200mg/kg	影響なし
自発脳波	大脳皮質及び海馬	ウサギ雄 (2)	静脈内	0.3mg/kg 1 〃 3 〃	影響なし	



続き

試験項目	実験方法	動物種性, (例数)	投与経路	投与量	試験成績	
局所麻酔作用	角膜反射	モルモット雄 (4)	点眼	0.8% 1.6 " 3.2 "	影響なし	
	皮膚収縮反応	モルモット雄 (4)	皮内	0.4% 0.8 " 1.6 "	0.4%：影響なし 0.8%以上：皮膚収縮反射抑制, 24 時間後皮膚の硬化	
自律神経系および平滑筋に対する作用	摘出回腸	ウサギ雄 (5)	<i>in vitro</i>	10 $\mu$ mol/L 30 " 100 "	30 $\mu$ mol/L 以下：影響なし 100 $\mu$ mol/L：自動運動収縮力の軽度抑制	
		アセチルコリン, 塩化カルシウム及び塩化バリウム収縮	モルモット雄 (5)	<i>in vitro</i>	0.1 $\mu$ mol/L 0.316 " 1 "	影響なし
	摘出気管	固有張力	モルモット雄 (4)	<i>in vitro</i>	1 $\mu$ mol/L 10 " 100 "	10 $\mu$ mol/L 以下：影響なし 100 $\mu$ mol/L：固有張力減少
		塩化カリウム (30mmol/L)収縮	モルモット雄 (4)	<i>in vitro</i>	3 $\mu$ mol/L 10 " 30 " 100 "	10 $\mu$ mol/L 以下：影響なし 30 $\mu$ mol/L 以上：軽度弛緩
		カルバコール収縮	モルモット雄 (4)	<i>in vitro</i>	3 $\mu$ mol/L 10 " 30 " 100 "	影響なし
	摘出血管	塩化カリウム (30mmol/L)収縮	ウサギ雄 (5)	<i>in vitro</i>	10 $\mu$ mol/L 30 " 100 " 300 "	30 $\mu$ mol/L 以下：影響なし 100 $\mu$ mol/L 以上：軽度弛緩
	生体位子宮	未経産動物 (未発情期)	ラット雌 (5)	静脈内	3mg/kg	子宮自動運動 (収縮力及び収縮頻度) の軽度増大
		妊娠動物	ラット雌 (3)	静脈内	3mg/kg	妊娠中期子宮：自動運動 (収縮力及び収縮頻度) 軽度増大 妊娠後期子宮：影響なし
	瞳孔径	実体顕微鏡観察	マウス雄 (8)	腹腔内	3mg/kg 10 " 30 "	影響なし
		フェニレフリン, チラミン, アセチルコリン, イソプロテレノール及び総頸動脈閉塞の循環反応	イヌ雄 (2) 雌 (2)	静脈内	0.147mg/kg 0.346 " 1.182 " (1.5時間注入)	影響なし
	フェニレフリンによる灌流圧変化	イヌ雄・雌 (計 16)	静脈内	0.03mg/kg 0.3 " 1 " 3 "	影響なし	

続き

試験項目	実験方法	動物種性, (例数)	投与経路	投与量	試験成績	
呼吸器・循環系に対する作用	呼吸数及び呼吸深度, 血圧, dp/dt max, 心拍数及び大腿動脈血流量	イヌ 雄 (2) 雌 (2)	静脈内	0.3mg/kg 1 " 3 "	影響なし	
	血圧および心拍数	イヌ 雄 (3) 雌 (2)	静脈内	0.03mg/kg 0.3 " 1 " 3 "	影響なし	
	摘出心臓	ランゲンドルフ法 (心収縮力, 冠血流量) 心臓灌流標本	モルモット 雄 (5)	<i>in vitro</i>	30 μg 100 " 300 "	100 μg 以下: 影響なし 300 μg: 冠血流量増加
	血圧・心電図	麻酔下 動脈圧, 心拍数 PR/QT 間隔	ウサギ 雄 (5)	静脈内	0.1mg/kg 0.2 " 0.7 " 2.0 " 7.0 "	平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR 間隔及び QT 間隔に影響なし
消化器系に対する作用	胃液分泌	幽門結紮法	ラット 雄 (7)	腹腔内	3mg/kg 10 " 30 "	3mg/kg: 影響なし 10mg/kg 以上: 用量依存的に胃液分泌の抑制
	唾液分泌 (ピロカルピン誘発)	ろ紙唾液スポット法	マウス 雄 (5)	皮下	3mg/kg	影響なし
	生体位胃腸管の自動運動	胃内バルーン法	モルモット 雄 (4)	静脈内	3mg/kg 10 "	影響なし
	生体位胃腸管の胃収縮運動	迷走神経電気刺激	モルモット 雄 (4)	静脈内	3mg/kg 10 "	影響なし
尿量及び尿中電解質排出	尿量, 尿中 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排出量	ラット 雄 (5)	腹腔内	3mg/kg 10 " 30 "	10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg: Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄増加	
その他の薬理作用	溶血作用	ヘパリン添加血液	ウサギ 雄 (5)	<i>in vitro</i>	0.1~0.2%	濃度依存的に溶血を惹起 (EC <sub>50</sub> : 0.15%, 溶血作用としてはサポニンの 1/31)
	血液凝固系	プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット 雄 (5)	腹腔内 <i>ex vivo</i>	3mg/kg 10 " 30 "	影響なし
	血小板凝集	ADP 凝集	ウサギ 雄 (4)	<i>in vitro</i>	1 μmol/L 10 " 100 "	影響なし

(4) その他の薬理試験

表IX-2. フェキソフェナジンのQT間隔延長の可能性に関する検討一覧表

試験項目	実験方法	動物種性, (例数)	投与経路	投与量	試験成績
循環器系に対する作用	遅延整流カリウムチャネル/一過性外向きカリウムチャネルに対する阻害作用	ヒト胎児腎培養細胞株 HEK-293 カリウムチャネル fHK (Kv1.5)を発現	<i>in vitro</i>	10 $\mu$ mol/L	Kv1.5 電流の不活性化を加速する (IC <sub>50</sub> : 214 $\mu$ mol/L) が, 可逆的でテルフェナジンの 0.0017 倍と極めて弱い
				30 "	
				100 "	
				300 "	
				1000 "	
				アステミゾール	アステミゾール
				3 $\mu$ mol/L	IC <sub>50</sub> : 1.0~2.0 $\mu$ mol/L
				ロラタジン	ロラタジン
				3 $\mu$ mol/L	IC <sub>50</sub> : 1.0 $\mu$ M
				エバ <sup>ス</sup> チン	エバ <sup>ス</sup> チン IC <sub>50</sub> : 0.336 $\mu$ mol/L
				0.1 $\mu$ mol/L	
				0.3 "	
ロラタジン活性代謝物					
0.1 $\mu$ mol/L	ロラタジン活性代謝物 IC <sub>50</sub> : 5.62 $\mu$ mol/L				
0.3 "	エピ <sup>ナ</sup> スチン IC <sub>50</sub> : 5.75 $\mu$ mol/L				
10 "					
エピ <sup>ナ</sup> スチン					
3 $\mu$ mol/L	(+)フェキソフェナジン塩酸塩 IC <sub>50</sub> : 121 $\mu$ mol/L				
10 "					
100 "		(-)フェキソフェナジン塩酸塩 IC <sub>50</sub> : 102 $\mu$ mol/L			
300 "		光学異性体間に差なし			
1000 "					
循環器系に対する作用	パッチクランプ法	マウス培養 L 細胞株カリウムチャネル(HERG 及び Kv4.3)を発現	<i>in vitro</i>	HERG	HERG 電流及び Kv4.3 電流を濃度依存的に抑制 (IC <sub>50</sub> : 30 $\mu$ mol/L 及び 112 $\mu$ mol/L)
				3 $\mu$ mol/L	
				10 "	
				300 "	
				1000 "	
				Kv4.3	抑制の強さはテルフェナジンに対して HERG で 0.0012 倍, Kv4.3 で 0.0268 倍と極めて弱い
				0.3 $\mu$ mol/L	
				3 "	
				30 "	HERG 電流阻害作用 エバ <sup>ス</sup> チン IC <sub>50</sub> : 0.083 $\mu$ mol/L
				エバ <sup>ス</sup> チン	
				0.1 $\mu$ mol/L	
				0.3 "	
ロラタジン					
1 $\mu$ mol/L	ロラタジン IC <sub>50</sub> : 2.8 $\mu$ mol/L				
3 "	フェキソフェナジン塩酸塩 IC <sub>50</sub> : 22.8 $\mu$ mol/L				
フェキソフェナジン塩酸塩					
30 $\mu$ mol/L					
100 "					

続き

試験項目	実験方法	動物種性, (例数)	投与経路	投与量	試験成績
内向き整流カリウムチャネル, Na <sup>+</sup> チャネル, Ca <sup>2+</sup> チャネル, 遅延整流カリウムチャネルに対する阻害作用	パッチクランプ法	成熟モルモット及びラット新生児心室筋細胞膜	<i>in vitro</i>	0.01 μmol/L	内向き整流カリウムチャネル(I <sub>K1</sub> ) 10 μmol/L: フェキソフェナジン塩酸塩はわずかに阻害 10 μmol/L: テルフェナジンは完全阻害(可逆的) Na <sup>+</sup> チャネル(I <sub>Na</sub> ), Ca <sup>2+</sup> チャネル(I <sub>Ca</sub> ), 遅延 K <sup>+</sup> チャネル(I <sub>K</sub> ) フェキソフェナジン塩酸塩は影響せず, テルフェナジンは 10 μmol/L で阻害(不可逆的)
				0.1 "	
1 "					
10 "					
変異 HERG チャネルに対する作用	ホールディングクランプ法	アフリカツカ <sup>®</sup> エル卵母細胞(変異 HERG 及び wild-type HERG チャネルを発現)	<i>in vitro</i>	100 μmol/L	変異 HERG 及び Wild-type HERG のいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかった
心電図	無麻酔下(無拘束)心電図心拍数	イヌ雄(5)	経口	3mg/kg	3mg/kg: 影響なし 10mg/kg: 5日目に PR 間隔延長 30mg/kg: 3日目を以降 QTc 間隔短縮 テルフェナジン 3mg/kg: 5日目に QTc 間隔延長
				10 "	
				30 "	
				(1日2回 5日間)	
	1ヵ月間反復投与	イヌ雄・雌(各4)	経口	80mg/kg 268mg/kg 803mg/kg	影響なし
	1ヵ月間反復投与	イヌ雄・雌(各3)	経口	90mg/kg 300mg/kg 900mg/kg	影響なし
	6ヵ月間反復投与	イヌ雄・雌(各3)	経口	100mg/kg 300mg/kg 900mg/kg	影響なし
麻酔下 QTc 間隔, 心拍数, 血圧	ウサギ雄(4)	静脈内	3mg/kg	影響なし テルフェナジン 1mg/kg では QTc 間隔延長 (1時間注入)	
			10 "		
			(1時間注入)		
麻酔下 動脈圧, 心拍数, PR/QT 間隔	ウサギ雄(5)	静脈内	0.1mg/kg	平均動脈圧に影響なし 心拍数に影響なし PR 間隔及び QT 間隔に影響なし	
			0.2 "		
			0.7 "		
			2.0 "		
QTc 間隔 <sup>26), 27)</sup>	モルモット	静脈内	100mg/kg	QTc 間隔に影響なし フェキソフェナジン塩酸塩 ノルアステミゾール カレバスタチン セチリジン QTc 間隔を延長 テルフェナジン アステミゾール エバスタチン	
			50mg/kg	QTc 間隔に影響なし フェキソフェナジン塩酸塩 QTc 間隔を延長 テルフェナジン ロラタジン(延長傾向) DC-ロラタジン*	

\*: デスカルボキシロラタジン

## 2. 毒性試験\*20)

フェキソフェナジン塩酸塩は、テルフェナジンのカルボン酸型代謝物の塩酸塩として開発された薬剤である。健康成人にテルフェナジンを経口投与した場合、消化管から吸収された後、肝臓で薬物代謝酵素の作用により大部分が速やかに代謝される。ラット及びイヌにおいてもテルフェナジンは経口投与すると速やかに代謝され、血漿中にはフェキソフェナジンが主代謝物として存在した。すなわち、テルフェナジンを投与した毒性試験の結果にはフェキソフェナジンの毒性が含まれ、フェキソフェナジン塩酸塩の毒性試験の一部をテルフェナジン毒性試験で補うことが科学的に可能と考えられた。

### (1) 単回投与毒性試験

臨床投与経路である経口投与では死亡は認められず、概略の致死量はマウス、ラットで5146mg/kg以上、イヌで450mg/kg以上であった。ラットの静脈内投与試験での概略の致死量は25mg/kg以上、50mg/kg以下であった。

表Ⅸ-3. 単回投与毒性試験

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日) 又は処置濃度	試験結果 (mg/kg/日)	
				致死量	5146以上
フェキソフェナジン 塩酸塩	マウス	経口	4465, 5146	致死量	5146以上
	ラット	経口	4310, 5146	致死量	5146以上
	イヌ	経口	270, 450	致死量	450以上
	ラット	静脈内	10, 25, 50, 200, 400, 800, 2000	致死量	25以上, 50以下

### (2) 反復投与毒性試験

フェキソフェナジン塩酸塩投与毒性試験においてはマウスの試験で軽度の体重増加抑制、軽度の摂餌量減少、イヌの試験で流涎、嘔吐、黄白変色便が認められたのみであった。

表Ⅸ-4. 反復投与毒性試験

	動物種	試験項目	結果
フェキソフェナジン 塩酸塩	マウス ラット	1ヵ月間混餌投与 TK試験	マウスで約10,000mg/kg/日、ラットで約4,000mg/kg日まで投与したが、一般状態に変化は認められなかった。
	イヌ	1ヵ月間反復経口投与毒性試験	900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、変色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は900mg/kg/日と判断された。
	マウス	3ヵ月間混餌投与毒性比較試験	10,000mg/kg/日前後まで投与したが、軽度の体重増加抑制作用あるいは軽度の摂餌量減少が認められた以外、一般状態、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査の各項目には異常は認められなかったため、無毒性量は雄で8,722mg/kg/日、雌で10,324mg/kg/日と判断された。
	イヌ	6ヵ月間反復経口投与毒性試験	900mg/kg/日まで投与したが、嘔吐、流涎、被験物質を含む黄白色便以外に変化は認められなかったため、無毒性量は900mg/kg/日と判断された。
テルフェナジン	ラット	3ヵ月間反復経口投与毒性試験	300mg/kg/日で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、無毒性量は100mg/kg/日と判断された。
	ラット	6ヵ月間反復経口投与毒性試験	300mg/kg/日で摂餌量減少、体重増加抑制、Al-PとGOTの上昇、肝細胞の小葉中心性細胞肥大が認められたが、回復試験では回復傾向が認められた。無毒性量は30mg/kg/日と判断された。
	イヌ	24ヵ月間反復経口投与毒性試験	100mg/kg/日で振戦、運動失調が認められ、また一部の動物で摂餌量減少、体重減少が認められた。無毒性量は30mg/kg/日と判断された。

### (3) 生殖発生毒性試験

マウスの受胎能試験と出生前及び出生後発生試験（単一試験）において毒性変化は認められず、無毒性量は、F<sub>0</sub> 親動物の一般毒性と受胎能、F<sub>0</sub> 雌親動物の母体機能、F<sub>1</sub> 胚・胎児発生及び出生児の発生への影響に対して混餌で 2.5%（雄：4101～4842mg/kg/日，雌：3594～11587mg/kg/日）と判断された。また、本試験での曝露量は国内で小児を対象に実施した臨床試験での曝露量を上回っており、毒性評価に十分であったことが示された。

テルフェナジンのラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験，ラットの器官形成期投与試験，ラットの周産期及び授乳期投与試験において母動物に対する毒性とともに，胎児，出生児に対する影響が認められた。この影響がテルフェナジンによるものかフェキソフェナジン塩酸塩によるものか明確に区別することは困難であるため，フェキソフェナジン塩酸塩投与においてもテルフェナジンと同様の生殖発生毒性が発現する可能性は否定できない。よって，妊娠している可能性のある女性，妊娠中の女性，授乳中の女性に投与する際は，テルフェナジンと同様の使用上の注意が必要であると判断された。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 変異原性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験，CHO/HGPRT を用いた遺伝子突然変異試験，マウス骨髄細胞を用いた小核試験，ラットリンパ球を用いた染色体異常試験を実施したが，結果は全て陰性であり，変異原性はないものと判断された。

#### 2) がん原性

テルフェナジンのマウス及びラットがん原性試験結果を評価した結果，がん原性はないものと判断された。

#### 3) 抗原性<sup>28)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩を静脈内投与して感作したマウスより得られた抗血清でラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を調べた結果，PCA 反応は認められなかった。また，フェキソフェナジン塩酸塩を腹腔内投与して感作したモルモットにフェキソフェナジン塩酸塩を静脈内投与してアナフィラキシー症状の有無を観察した結果，全身性アナフィラキシー（ASA）反応は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	なし
	フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	なし
有効成分	フェキソフェナジン塩酸塩	なし

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）を参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	100 錠
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	100 錠 140 錠 500 錠

### 7. 容器の材質

フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg/60mg「SANIK」

PTP：ポリ塩化ビニル，ポリエチレン，ポリ塩化ビニリデン，アルミニウム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：アレグラ錠 30mg，アレグラ錠 60mg

### 9. 国際誕生年月日

1996年3月11日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	2012年2月15日	22400AMX00343000
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	2012年2月15日	22400AMX00342000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価基準収載年月日
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	2013年6月21日
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	2013年6月21日

**12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	4490023F2098	622249001	122490001
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	4490023F1091	622249101	122491701

**17. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。



## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) Kawashima M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 124(1-3) : 343-345, 2001
- 3) Kawashima M., et al. : Br. J. Dermatol. 148(6) : 1212-1221, 2003
- 4) 川島 眞 他 : 臨床医薬 18(2) : 297-317, 2002
- 5) 川島 眞 他 : 臨床医薬 18(2) : 319-334, 2002
- 6) 中川秀己 他 : 西日本皮膚科 68(5) : 553-565, 2006
- 7) 馬場廣太郎 : 耳鼻咽喉科臨床 100(2)補冊(119) : 1-20, 2007
- 8) Bernstein D. I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(5) : 443-448, 1997
- 9) Finn A. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 104(5) : 1071-1078, 1999
- 10) 浦江明憲 他 : 臨床薬理 31(5) : 649-658, 2000
- 11) Tashiro M., et al. : J. Clin. Pharmacol. 44(8) : 890-900, 2004
- 12) Weiler J. M., et al. : Ann. Intern. Med. 132(5) : 354-363, 2000
- 13) Pratt C. M., et al. : Am. J. Cardiol. 83(10) : 1451-1454, 1999
- 14) Pratt C., et al. : Clin. Exp. Allergy 29(suppl.3) : 212-216, 1999
- 15) Wahn U., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 111(4) : 763-769, 2003
- 16) Nathan R. A., et al. : Clin. Drug Invest. 18(4) : 317-328, 1999
- 17) 第十六改正日本薬局方解説書 C-3867, 廣川書店, 東京 (2011)
- 18) Abdelaziz M. M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 101(3) : 410-420, 1998
- 19) Day J. H., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 79(6) : 533-540, 1997
- 20) 浦江明憲 他 : 臨床薬理 31(5) : 639-648, 2000
- 21) Lucas B.D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 57(4) : 398-402, 1995
- 22) 石黒源之 他 : 日本透析医学会雑誌 25(12) : 1329-1336, 1992
- 23) 日本アレルギー学会監修 : アレルギー疾患治療ガイドライン 95年改訂版 ライフサイエンス・メディカ : 96, 1995
- 24) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 : 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー改訂第3版 ライフサイエンス・メディカ : 37, 1999
- 25) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 : 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2013年版 (改訂第7版) ライフ・サイエンス : 60, 2013
- 26) Hey J. A., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 46(1) : 153-158, 1996
- 27) Gras J., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 78(1) : 142, Abstract 159, 1997
- 28) 島田典招 他 : 基礎と臨床 22(5) : 929-936, 1988

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

フェキソフェナジン塩酸塩製剤は、米国及び欧州各国を含む世界 100 カ国以上において承認を取得し、販売されている（2012 年 3 月現在）。なお、米国では 2011 年 1 月にスイッチ OTC 薬として承認され、現在は OTC 薬として販売されているが、米国では 2 歳未満の年齢に対して OTC 薬の使用を推奨していないことから、経口懸濁液（国内で承認された製剤とは処方異なる）については処方せん薬の承認も保持している。主要な国における承認状況を表ⅩⅡ-1 に示す。

表ⅩⅡ-1. 主要な国における承認状況（2012 年 3 月調査）

国名 承認年月日 <sup>a</sup>	販売名	販売剤形	効能・効果	用法・用量
米国 1996 年 7 月 25 日	Allegra Allergy (OTC)	60mg 錠 180mg 錠	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 60mg 1 日 2 回又は 1 回 180mg 1 日 1 回
	Allegra Hives (OTC) <sup>b</sup>		慢性蕁麻疹	
	Children's Allegra Allergy (OTC)	30mg 錠 30mgOD 錠	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 60mg 1 日 2 回 6 歳以上～11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 回
	Children's Allegra Hives (OTC) <sup>b</sup>		慢性蕁麻疹	
	Children's Allegra Allergy Oral Suspension (OTC)	30mg/5mL 経口懸濁液	季節性アレルギー性鼻炎 及び他の呼吸器系のアレルギー	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 60mg 1 日 2 回 2 歳以上～11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 回 2 歳未満は医師に相談
	Children's Allegra Hives Oral Suspension (OTC) <sup>b</sup>		慢性蕁麻疹	
		Allegra	30mg/5mL 経口懸濁液	季節性アレルギー性鼻炎
			慢性蕁麻疹	2 歳以上～11 歳未満の小児 1 回 30mg 1 日 2 回 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児 1 回 15mg 1 日 2 回
EU 加盟国 <sup>c</sup> 1996 年 3 月 11 日	Telfast	30mg 錠	季節性アレルギー性鼻炎	6 歳以上 11 歳以下の小児 1 回 30mg 1 日 2 回
		120mg 錠	季節性アレルギー性鼻炎	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 120mg 1 日 1 回
		180mg 錠	慢性蕁麻疹	成人及び 12 歳以上の小児 1 回 180mg 1 日 1 回

a：初回承認時の承認日

b：承認されたが販売していない。

c：相互認証方式により、イギリス、スペイン、スウェーデン、フィンランド、オーストリア、デンマーク、ルクセンブルグ、ドイツ、アイルランド、ベルギー、イタリア、ポルトガルにおいて承認された。承認年月日は基準国（イギリス）における承認年月日。なお、フランス及びオランダにおいては、国別審査方式によりそれぞれ 1997 年 11 月 5 日及び 1997 年 10 月 27 日に承認され、販売中である。

この他、フェキソフェナジン塩酸塩（60mg 又は 180mg）とプソイドエフェドリン塩酸塩の配合剤（錠剤）が米国等で承認・販売されている。（日本ではディレグラ配合錠として 2012 年 12 月承認）。

米国の添付文書（2007年7月）抄訳

販売名	ALLEGRA®
承認年月	1996年7月
剤形	OD錠：30mg, 錠剤：30, 60, 180mg, 経口懸濁液：30mg/5mL (6mg/mL)
効能, 効果	<p><b>季節性アレルギー性鼻炎：</b> 成人及び2歳以上の小児における季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和に適応される。</p> <p><b>慢性蕁麻疹：</b> 成人及び6ヵ月以上の小児における慢性蕁麻疹の単純皮膚症状に対する治療に適応される。</p>
用法, 用量	<p><b>&lt;アレグラ錠&gt;</b> <b>季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹</b> <b>成人及び12歳以上の小児：</b> 推奨用量は1回60mg1日2回、又は180mg1日1回、水で服用する。腎機能低下患者には開始用量として60mg1日1回が推奨される。</p> <p><b>6～11歳の小児：</b> 推奨用量は1回30mg1日2回、水で服用する。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg1日1回が推奨される。</p> <p><b>&lt;アレグラOD錠&gt;</b> <b>季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹</b> <b>6～11歳の小児：</b> OD錠は6～11歳の小児にのみ使用する。推奨用量は1回30mg1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg1日1回が推奨される。 OD錠は舌の上で崩壊するように設計されており、水あり又は水なしで服用する。噛まずに空腹時に服用する。 服用時までブリスター包装から取り出さないこと。</p> <p><b>&lt;アレグラ経口懸濁液&gt;</b> <b>季節性アレルギー性鼻炎</b> <b>2～11才の小児：</b> 推奨用量は1回30mg1日2回。腎機能低下小児患者には開始用量として30mg (5mL) 1日1回が推奨される。使用する前には、ボトルをよく振ること。</p> <p><b>慢性蕁麻疹</b> <b>6ヵ月～11歳の小児：</b> 経口懸濁液の推奨用量は2～11歳の小児には1回30mg (5mL) 1日2回。6ヵ月～2歳未満の患者には15mg (2.5mL) 1日2回。腎機能低下小児患者には2～11歳には開始用量として30mg (5mL) 1日1回、6ヵ月～2歳未満には開始用量として15mg (2.5mL) 1日1回が推奨される。 使用する前には、ボトルをよく振ること。</p>

欧州の添付文書（2008年1月）抄訳

販売名	Telfast®
承認年月	1996年3月
剤形	錠剤：30, 120, 180mg
効能, 効果	<p>&lt;30, 120mg&gt; 季節性アレルギー性鼻炎に伴う諸症状の緩和</p> <p>&lt;180mg&gt; 慢性蕁麻疹に伴う諸症状の緩和</p>
用法, 用量	<p>&lt;30mg&gt; <b>6～11歳の小児：</b> 推奨用量は1回30mg1日2回。</p> <p><b>6歳未満の小児：</b> 6歳未満の小児における有効性は確立していない。</p> <p><b>特別なリスク集団：</b> 小児の腎・肝機能障害患者における有効性及び安全性は確立していない。 成人を対象とした特殊なリスク集団（腎・肝機能障害患者）に対する試験により、成人において用量を調整する必要はないことが示されている。</p> <p>&lt;120mg&gt; <b>成人及び12歳以上の小児：</b> 推奨用量は1回120mg1日1回食前投与。 フェキソフェナジンはテルフェナジンの薬理活性代謝物である。</p> <p><b>12歳未満の小児：</b> 12歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><b>特別なリスク集団：</b> 特殊なリスク集団（高齢者、腎・肝機能障害患者）に対する試験により、これらの患者において用量を調整する必要はないことが示されている。</p> <p>&lt;180mg&gt; <b>成人及び12歳以上の小児：</b> 推奨用量は1回180mg1日1回食前投与。 フェキソフェナジンはテルフェナジンの薬理活性代謝物である。</p> <p><b>12歳未満の小児：</b> 12歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><b>特別なリスク集団：</b> 特殊なリスク集団（高齢者、腎・機能障害患者）に対する試験により、これらの患者において用量を調整する必要はないことが示されている。</p>

本邦におけるフェキソフェナジン塩酸塩錠の効能又は効果, 用法及び用量

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
用法, 用量	錠剤：30mg, 60mg 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### ①妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2010年7月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### **【使用上の注意】 抜粋**

##### **妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]

②小児等への投与に関する情報

米国，欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国 (2007年7月 添付文書)	<p><b>Pediatric use</b> The recommended doses of fexofenadine hydrochloride in pediatric patients 6 months to 11 years of age are based on cross-study comparison of the pharmacokinetics of fexofenadine in adults and pediatric subjects and on the safety profile of fexofenadine hydrochloride in both adult and pediatric subjects at doses equal to or higher than the recommended doses. The safety and effectiveness of fexofenadine hydrochloride in pediatric patients under 6 months of age have not been established.</p>
欧州 (30mg) (2008年1月 添付文書)	<p><b>Posology and method of administration</b> <i>Children 6 to 11 years of age</i> The recommended dose of fexofenadine hydrochloride in children aged 6 to 11 years is 30 mg twice daily. <i>Children under 6 years of age</i> The efficacy of fexofenadine hydrochloride has not been established in children under 6 years of age. <i>Special risk groups</i> The safety and efficacy of fexofenadine hydrochloride in renally or hepatically impaired children have not been established (see section 4.4). Studies conducted in adults in special risk groups (renally or hepatically impaired patients) indicate that it is not necessary to adjust the dose of fexofenadine hydrochloride in adults.</p>
欧州 (120mg) (2008年1月 添付文書)	<p><b>Posology and method of administration</b> <i>Adults and children aged 12 years and over</i> The recommended doses of fexofenadine hydrochloride for adults and children aged 12 years and over is 120mg once daily taken before a meal. Fexofenadine is a pharmacologically active metabolite of terfenadine. <i>Children under 12 years of age</i> The efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride has not been studied in children under 12. <i>Special risk groups</i> Studies in special risk groups (elderly, renally or hepatically impaired patients) indicate that it is not necessary to adjust the dose of fexofenadine hydrochloride in these patients.</p>

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】 抜粋**

**小児等への投与**

低出生体重児，新生児，乳児，幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。  
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。  
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg 「SANIK」

粉砕物の安定性を 40℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすいだいだいのフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2004/7/23～2005/7/28

#### ● 粉砕物 40℃・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	1053913	うすいだいだ い色のフィル ムコーティン グ片を含む白 色の粉末	うすいだいだ い色のフィル ムコーティン グ片を含む白 色の粉末	うすいだいだ い色のフィル ムコーティン グ片を含む白 色の粉末	うすいだいだ い色のフィル ムコーティン グ片を含む白 色の粉末	うすいだいだ い色のフィル ムコーティン グ片を含む白 色の粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	1053913	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	1053913	97.57～98.75	97.18～98.34	96.58～97.41	97.50～98.65	97.27～98.62

※1：MDL102,038：0.5%以下，MDL46,016：0.2%以下，左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下，総類縁物質：0.8%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

## フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg 「SANIK」

粉碎物の安定性を 30°C・75%RH, 40°C・75%RH の保存条件で検討した結果, 性状はうすい  
だいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり, 純度及び含量は規格内であつ  
た。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2000/5/26～2000/10/19

### ● 粉碎物 30°C・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	KK1999051	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	KK1999051	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	KK1999051	99.81～100.34	100.21～101.65	99.62～101.22	99.84～100.51

※1：MDL102,038：0.5%以下, MDL46,016：0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下, 総類縁物質：0.8%以下  
※2：表示量に対する含有率 (%)

### ● 粉碎物 40°C・75%RH [遮光, 開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=1	KK1999051	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	うすいだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	KK1999051	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	KK1999051	99.81～100.34	100.41～100.76	100.65～101.20	100.19～100.54

※1：MDL102,038：0.5%以下, MDL46,016：0.2%以下, 左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下, 総類縁物質：0.8%以下  
※2：表示量に対する含有率 (%)



## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/11/9~2021/11/10

ロット番号：1K034A

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg「SANIK」	破壊した検体を用いて試験したとき 5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施した。

## フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/11/9～2021/11/10

ロット番号：1K623A

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「SANIK」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	12Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施した。

## 2. その他の関連資料

### 社内資料引用一覧

- \* 1) 季節性アレルギー鼻炎に対するフェキソフェナジン塩酸塩の用量比較試験  
〔成績概要〕
- \* 2) Dawdy K. S., et al. : フェキソフェナジン塩酸塩の高用量における心電図の検討試験
- \* 3) 川島 眞 他 : フェキソフェナジン塩酸塩の臨床第 I 相試験 (単回及び反復投与)  
〔成績概要〕
- \* 4) Kao N., et al. : 高齢者におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性及び薬物動態の検討  
〔成績概要〕
- \* 5) Weilent D. R., et al. : 腎機能障害患者におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性及び薬物動態の検討  
〔成績概要〕
- \* 6) Lippert C., et al. : 肝機能障害患者におけるフェキソフェナジン塩酸塩の安全性及び薬物動態の検討  
〔成績概要〕
- \* 7) フェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理  
〔成績概要〕
- \* 8) フェキソフェナジン塩酸塩の薬理作用
- \* 9) 小児におけるフェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態の検討  
〔成績概要〕
- \* 10) Rao N., et al. : フェキソフェナジン塩酸塩のエリスロマイシンとの薬物相互作用試験  
〔成績概要〕
- \* 11) Correll M. A., et al. : ラットにおけるフェキソフェナジン塩酸塩の薬物相互作用試験  
〔成績概要〕
- \* 12) Russell T. L. : フェキソフェナジン塩酸塩のケトコナゾールとの薬物相互作用試験  
〔成績概要〕
- \* 13) Lush M., et al. : フェキソフェナジン塩酸塩の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製剤との相互作用試験  
〔成績概要〕
- \* 14) Chang J., et al. : フェキソフェナジン塩酸塩の食事の影響に関する検討  
〔成績概要〕
- \* 15) Reith M. K., et al. : 健常人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の蛋白結合  
〔成績概要〕
- \* 16) 森田繁道 他 : フェキソフェナジン塩酸塩の吸収部位の検討試験
- \* 17) 森田繁道 他 : フェキソフェナジン塩酸塩のラットにおける組織内濃度分布試験  
〔成績概要〕
- \* 18) Lippert. C., et al. : フェキソフェナジン塩酸塩の代謝の検討  
〔成績概要〕
- \* 19) 森田繁道 他 : フェキソフェナジン塩酸塩の肝薬物代謝酵素系に対する作用の検討  
〔成績概要〕
- \* 20) フェキソフェナジン塩酸塩の毒性