

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「ダイト」
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「ダイト」

Fexofenadine Hydrochloride Tablets

| | 錠30mg | 錠60mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22500AMX00145000 | 22500AMX00146000 |
| 販売開始 | 2019年3月 | 2019年3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 | フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「ダイト」 | フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「ダイト」 |
|------|--|------------------------|
| 有効成分 | 1錠中 日局フェキソフェナジン塩酸塩30mg | 1錠中 日局フェキソフェナジン塩酸塩60mg |
| 添加剤 | 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、ポビドン、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 | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「ダイト」 | フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「ダイト」 | | | | |
|-------|---|---|---|---|---|---|
| 性状 | ごく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 | | | | |
| 外形 | 上面 | 下面 | 側面 | 上面 | 下面 | 側面 |
| |  |  |  |  |  |  |
| 大きさ | 直径 6.6mm 厚さ 3.6mm 質量 103.7mg | | | 直径 8.1mm 厚さ 4.6mm 質量 206mg | | |
| 識別コード | DK517 | | | DK518 | | |

4. 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

6. 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。

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、好発季節を考慮して、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にのみ投与すること。

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場合がある。[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。 |
| *アパルタミド | 本剤の血漿中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 | P糖蛋白の誘導により、本剤の血漿中濃度が低下したとの報告がある。 |

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 | |
| 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

アレルギー性皮膚内反応を抑制するため、アレルギー性皮膚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

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。

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の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/hr) |
|-------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------|
| 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%)

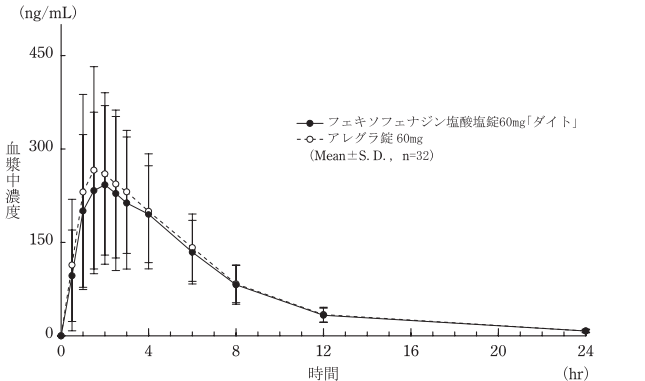
各パラメータの算出方法

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「ダイト」〉

健康成人男性にフェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「ダイト」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として60mg)を、絶食時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、得られた薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC)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(クロスオーバー法)⁴⁾。



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC (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「ダイト」 | 1779±658 | 285±127 | 2.2±1.2 | 4.9±0.6 |
| アレグラ錠60mg | 1884±696 | 314±166 | 2.0±1.2 | 4.9±0.5 |

平均±標準偏差(n=32)

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⁵⁾(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⁶⁾。

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⁷⁾(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^{8,9)}(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C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^{10,11)}(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^{12,13)}(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120mg1日2回^(注4)とエリスロマイシン1回300mg1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^{14,15)}。

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¹⁶⁾。^[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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾(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120mg1日2回^(注4)とケトコナゾール錠400mg1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¹⁹⁾。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(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¹⁸⁾(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「ダイト」〉

フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg「ダイト」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg「ダイト」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた²⁰⁾。

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^{21,22)}。

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^{23,24)}。

(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併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²⁵⁾。

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^{26,27)}。

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²⁸⁾。

(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²⁹⁾。

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^{30,31)}。

17.2 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³²⁾。

(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³³⁾。

(3)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³⁴⁾(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まで1日2回^{注1)}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^{35,36)}(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60mg1日2回6ヵ月、1回400mg1日2回6.5日間及び240mg1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³⁷⁻³⁹⁾(外国人データ)。

(3)健康成人男子を対象としたエリスロマイシンの薬物相互作用の検討(フェキソフェナジン塩酸塩1回60mg及び120mg1日2回7日間、エリスロマイシン1回300mg1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塩酸塩濃度が約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¹⁵⁾。[10.2, 16.7.1参照]

(4)Cmax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^{38,40)}(外国人データ)。

(5)フェキソフェナジン塩酸塩にはクロン化したヒト心筋遅延整流K⁺チャネルに対する影響は認められていない⁴¹⁾。

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⁴²⁾。

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⁴³⁾。

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⁴⁴⁾。

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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾。

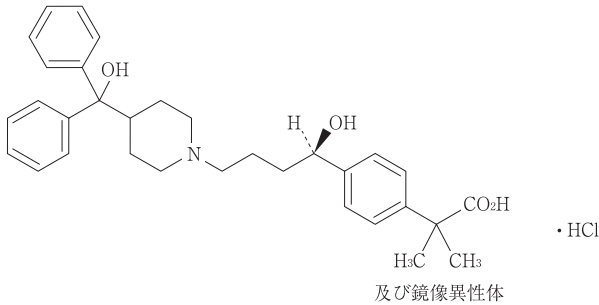
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

構造式：



分子式：C₂₂H₃₀NO₄・HCl

分子量：538.12

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[ダイト]〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg[ダイト]〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 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))
- 2) 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))
- 3) 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)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg[ダイト])
- 5) 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))
- 6) 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))
- 7) 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.(3))
- 8) 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))
- 9) 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))
- 10) 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))
- 11) 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))
- 12) 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))
- 13) 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))
- 14) 浦江明憲他：臨床薬理. 2000；31(5)：639-648
- 15) エリスロマイシンとの相互作用(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要へ、Ⅲ.2.(1)、ト.5.(1))
- 16) 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))
- 17) 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))
- 18) 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))
- 19) 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))
- 20) 社内資料：生物学的同等性試験(フェキソフェナジン塩酸塩錠30mg[ダイト])
- 21) Kawashima M, et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 2001；124(1-3)：343-346
- 22) 慢性蕁麻疹に対する用量検索試験(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅱ.1.(1))
- 23) Finn AF, et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1999；104(5)：1071-1078

- 24) 慢性蕁麻疹に対するプラセボ対照二重検用量比較試験(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅳ.1.(1))
- 25) 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))
- 26) Bernstein DI, et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997；79(5)：443-448
- 27) 季節性アレルギー鼻炎患者におけるプラセボ対照二重検用量比較試験(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅳ.2.(1))
- 28) 馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床. 2007；100(2)補冊(119)：1-20
- 29) Kawashima M, et al. : Br. J. Dermatol. 2003；148(6)：1212-1221
- 30) 中川秀己他：西日本皮膚科. 2006；68(5)：553-565
- 31) 小児のアトピー性皮膚炎患者における二重検比較試験(アレグラ錠：2006年10月20日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 32) 浦江明憲他：臨床薬理. 2000；31(5)：649-658
- 33) Tashiro M, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004；44(8)：890-900
- 34) Weiler JM, et al. : Ann. Intern. Med. 2000；132：354-363
- 35) Pratt CM, et al. : Am. J. Cardiol. 1999；83：1451-1454
- 36) アレルギー性鼻炎における用量反応性(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅳ.2.(1))
- 37) Pratt C, et al. : Clin. Exp. Allergy. 1999；29 (Suppl.3)：212-216
- 38) 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))
- 39) 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))
- 40) 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))
- 41) 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))
- 42) 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)
- 43) 抗ヒスタミン作用(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.2.(1)、ホ.Ⅰ.2.(4))
- 44) Abdelaziz MM, et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1998；101：410-420
- 45) ケミカルメディエーター遊離抑制作用(アレグラ錠：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.2.(2))
- 46) 病態モデル動物に対する作用(アレグラ錠：2000年9月12日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-1-18 ヒューリック虎ノ門ビル

TEL：03-6368-5160 FAX：03-3580-1522

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

DAITO **ダイト株式会社**
富山県富山市八日町326番地

26.2 販売元



株式会社フェルゼンファーマ
札幌市中央区北10条西24丁目3番地