2026 年 11 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号：87449

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

フェキソフェナジン塩酸塩･塩酸プソイドエフェドリン配合錠

プソフェキ®配合錠「SANIK」

PusoFeki® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠（徐放層を含む多層錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 錠中 日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60mg 含有
一般名	和　名：フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン 洋　名：Fexofenadine Hydrochloride／Pseudoephedrine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2020 年　2 月 17 日 薬価基準収載：2020 年 12 月 11 日 販売開始　　：2020 年 12 月 11 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　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2026 年 10 月改訂（第 4 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……5
3．有効成分の確認試験法、定量法……6

Ⅳ．製剤に関する項目……7

1．剤形……7
2．製剤の組成……7
3．添付溶解液の組成及び容量……8
4．力価……8
5．混入する可能性のある夾雑物……8
6．製剤の各種条件下における安定性……8
7．調製法及び溶解後の安定性……11
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……11
9．溶出性……11
10．容器・包装……11
11．別途提供される資材類……11
12．その他……11

Ⅴ．治療に関する項目……12

1．効能又は効果……12
2．効能又は効果に関連する注意……12
3．用法及び用量……12
4．用法及び用量に関連する注意……12
5．臨床成績……13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……18

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……18
2．薬理作用……18

Ⅶ．薬物動態に関する項目……31

1．血中濃度の推移……31
2．薬物速度論的パラメータ……36
3．母集団（ポピュレーション）解析……36
4．吸収……36
5．分布……37
6．代謝……40
7．排泄……41
8．トランスポーターに関する情報……41
9．透析等による除去率……41
10．特定の背景を有する患者……42
11．その他……43

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……44

1．警告内容とその理由……44
2．禁忌内容とその理由……44
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……44
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……44
5．重要な基本的注意とその理由……45
6．特定の背景を有する患者に関する注意……45
7．相互作用……47
8．副作用……48
9．臨床検査結果に及ぼす影響……50
10．過量投与……50
11．適用上の注意……50
12．その他の注意……51

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……52

1．薬理試験……52
2．毒性試験……56

Ⅹ．管理的事項に関する項目……59

1．規制区分……59
2．有効期間……59
3．包装状態での貯法……59
4．取扱い上の注意点……59
5．患者向け資材……59

６．同一成分・同効薬 59
７．国際誕生年月日 59
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 59
９．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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 59
11. 再審査期間 59
12. 投薬期間制限に関する情報 59
13. 各種コード 60
14. 保険給付上の注意 60

ＸⅠ．文献 61

１．引用文献 61
２．その他の参考文献 61

ＸⅡ．参考資料 62

１．主な外国での発売状況 62
２．海外における臨床支援情報 62

ＸⅢ．備考 65

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 65
２．その他の関連資料 65

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA 反応	全身性アナフィラキシー反応
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
BALF	気管支肺胞洗浄液
BUN	血中尿素窒素
CHO/HGPRT	チャイニーズハムスター卵巣（CHO） 細胞を用いるヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ （HGPRT）遺伝子突然変異試験
CL/F	見かけの全身クリアランス（Apparent total body clearance）
Cmax	最高血中濃度
compound 48/80	N-メチル p-メトキシフェンエチルアミンとホルムアルデヒドのメチル縮合産物で肥満細胞脱顆粒を誘発する
CYP	シトクロム：薬物代謝酵素
ex vivo	エクス・ビボ：試験されるサンプルが生物から抽出されたことを意味する
FEX	フェキソフェナジン塩酸塩
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IL-8	インターロイキン-8
in vitro	イン・ビトロ：試験管内で
in vivo	イン・ビボ：生体内で
LD_{50}	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lx	ルクス （照度の単位）
MAO-B	モノアミン酸化酵素 B
N	硬度 （ニュートン）
ND	定量下限以下

略語	略語内容
NZW（ウサギ）	ニュージーランド白色種の実験用ウサギ
OVA	卵白アルブミン
PCA 反応	受動皮膚アナフィラキシー反応
pH	水素イオン指数 （溶液の酸性・アルカリ性を示す指数）
pKa	酸塩基解離定数
PSE	塩酸プソイドエフェドリン
PTP	PTP 包装シート
RH	相対湿度
SAR	季節性アレルギー性鼻炎
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
SD （ラット）	非近交系のアルビノラット
sICAM-1	可溶性細胞接着分子-1
$t_{1/2}$	消失半減期
Tmax	最高血中濃度到達時間
TNSS	トータル鼻症状スコア
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
0.5%CMC	カルボキシメチルセルロースの 0.5 w/v%水溶液

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及び塩酸プソイドエフェドリンを有効成分とするアレルギー性疾患治療剤である。

「プソフェキ配合錠「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、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 2020 年 2 月 17 日に承認を取得し、2020 年 12 月 11 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．製品の治療学的特性

（１）本剤は、フェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリンを有効成分とするアレルギー性疾患治療剤である。

（２）重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、痙攣、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）本剤は、標準製剤と原薬、添加物、製造方法、製造所が同一のオーソライズドジェネリックである。

（２）PTP シートは、ウラ面に「アレルギー性疾患治療剤」と表記した。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

プソフェキ配合錠「SANIK」

（２）洋名

PusoFeki Combination Tablets

（３）名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

２．一般名

（１）和名（命名法）

フェキソフェナジン塩酸塩（JAN）

塩酸プソイドエフェドリン（日本薬局方外医薬品規格 2002）

（２）洋名（命名法）

Fexofenadine Hydrochloride（JAN）

Pseudoephedrine Hydrochloride（日本薬局方外医薬品規格 2002）

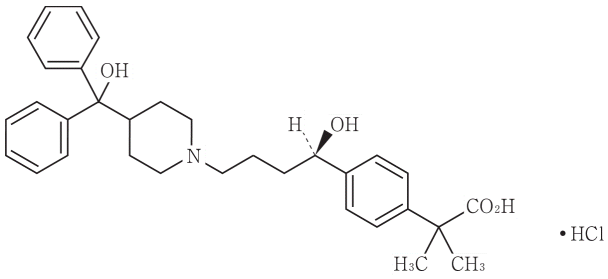
（３）ステム（stem）

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉不明

〈塩酸プソイドエフェドリン〉交感神経興奮薬；-drine

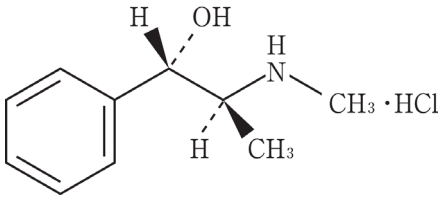
３．構造式又は示性式

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉



及び鏡像異性体

〈塩酸プソイドエフェドリン〉



４．分子式及び分子量

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

分子式：$C_{32}H_{39}NO_4$・HCl

分子量：538.12

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

分子式：$C_{10}H_{15}NO$・HCl

分子量：201.69

５．化学名（命名法）又は本質

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

(1*S*, 2*S*)-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉別名：塩酸フェキソフェナジン

〈塩酸プソイドエフェドリン〉別名：プソイドエフェドリン塩酸塩

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

（２）溶解性

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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。

１）各種溶媒に対する溶解性

フェキソフェナジン塩酸塩（FEX）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．FEX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 （日本薬局方の溶解度表記）
メタノール	0.95～0.96	極めて溶けやすい
N,N-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

FEX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．FEX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 （日本薬局方の溶解度表記）
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

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

水、メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、無水酢酸にほとんど溶けない。

（３）吸湿性

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

各種保存条件下における FEX 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、FEX に吸湿性は認められなかった。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

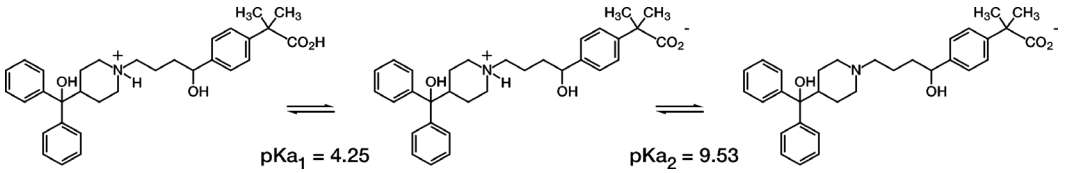
〈フェキソフェナジン塩酸塩〉融点：199.3℃（自動融点測定装置）

〈塩酸プソイドエフェドリン〉融点：182～186℃

（５）酸塩基解離定数

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

カルボキシル基及びピペリジノ基の pKa 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℃）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．FEXの解離

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

該当資料なし

（６）分配係数

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉2.0（pH7、水-オクタノール系）

〈塩酸プソイドエフェドリン〉該当資料なし

（７）その他の主な示性値

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉旋光度：メタノール溶液（3→10）は旋光性を示さない。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：＋61.0～62.5°

２．有効成分の各種条件下における安定性

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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℃・60%RH	ポリエチレン（密閉）	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃・75%RH	ポリエチレン（密閉）	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度：40℃、50℃	ポリエチレン（密閉）	6ヵ月	変化なし
	湿度：30℃・90%RH	ポリエチレン（密閉）	1ヵ月	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/m²	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）		

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

表Ⅲ-4. 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℃・60%RH	ポリエチレン（密閉）	60ヵ月	変化なし
加速試験	40℃・75%RH	ポリエチレン（密閉）	6ヵ月	変化なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の確認試験法による。

１）紫外可視吸光度測定法

２）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

３）塩化物の定性反応

水／メタノール混液（1：1）溶液（3→200）

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

日本薬局方外医薬品規格「塩酸プソイドエフェドリン」の確認試験法による。

１）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

波数：3270cm-1、3010cm^{-1}、2477cm^{-1}、1590cm^{-1}、1455cm^{-1}、1375cm^{-1}

２）塩化物の定性反応

（２）定量法

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

日本薬局方「フェキソフェナジン塩酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

測定波長：220nm（紫外吸光光度計）

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲル

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物、過塩素酸ナトリウム、リン酸混合溶液（pH2.0）にアセトニトリル、トリエチルアミンを混合した溶液

流量：フェキソフェナジンの保持時間が約 9 分になるように調整

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

日本薬局方外医薬品規格「塩酸プソイドエフェドリン」の定量法による。

電位差滴定法

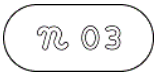
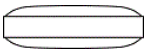
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠（徐放層を含む多層錠）

（２）製剤の外観及び性状

販売名		プソフェキ配合錠「SANIK」
剤形		フィルムコーティング錠（徐放層を含む多層錠）
色調		うすいだいだい色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径（mm）		17.5×7.8
厚さ（mm）		6
質量（mg）		588
本体コード		03
包装コード		03

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プソフェキ配合錠「SANIK」
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　塩酸プソイドエフェドリン　60mg
添加剤	カルナウバロウ、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

特になし

６．製剤の各種条件下における安定性*1)

（１）加速試験

試験実施期間：2010/12/2～2012/1/30

◇40℃・75%RH　［最終包装形態：PTP 包装（アルミピロー包装)］

試験項目＜規格＞		ロット番号	保存期間		
			開始時	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=1 ＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜15 分、Q 値=65%＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン ＜ 45 分：15~45%、 180 分：45~75%、 720 分：75%以上＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.4 102.4 99.4	101.3 103.2 100.6	99.5 101.6 101.0
	塩酸プソイドエフェドリン ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.6 100.7 99.1	99.3 99.2 99.3	99.5 98.6 98.6

※：表示量に対する含有率（%）

（2）長期保存試験

試験実施期間：2010/12/2～2014/1/7

◇25℃・60%RH　［最終包装形態：PTP 包装（アルミピロー包装)］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間				
			開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月
性状　n=1 ＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜15 分、Q 値=65%＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン ＜ 45 分：15~45%、 180 分：45~75%、 720 分：75%以上＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合	適合
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.4 102.4 99.4	100.3 101.1 100.0	100.6 102.2 99.6	100.6 101.8 99.6	100.3 100.7 99.7
	塩酸プソイドエフェドリン ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.6 100.7 99.1	100.1 99.8 99.1	100.9 99.6 98.6	99.9 99.7 98.1	99.4 98.1 98.5

※：表示量に対する含有率（%）

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			18 ヵ月	24 ヵ月	30 ヵ月	36 ヵ月
性状　n=1 ＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜15 分、Q 値=65%＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン ＜ 45 分：15~45%、 180 分：45~75%、 720 分：75%以上＞	1131112 1131113 1131114	適合	適合	適合	適合
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.1 101.6 100.4	101.5 102.2 100.1	100.0 102.0 100.0	99.8 100.4 99.7
	塩酸プソイドエフェドリン ＜95.0～105.0%＞	1131112 1131113 1131114	100.3 100.0 99.4	100.1 99.4 99.2	100.6 99.3 99.1	100.7 98.6 99.0

※：表示量に対する含有率（%）

（3）無包装状態の安定性

◇50℃［遮光・開放］

試験項目＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状　n=1＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112	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
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩＜15分、Q値=65%＞	1131112	適合	適合	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン＜45分：15~45%、180分：45~75%、720分：75%以上＞	1131112	適合	適合	適合	適合
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩＜95.0～105.0%＞	1131112	98.6	98.8	100.8	100.3
	塩酸プソイドエフェドリン＜95.0～105.0%＞	1131112	99.2	98.6	98.8	99.9
（参考値）硬度（N）　n=10		1131112	121.0～155.0	93.5～139.0	112.0～149.0	106.0～148.0

※：表示量に対する含有率（%）

◇25℃・90%RH［遮光・開放］

試験項目＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状　n=1＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠	錠剤の膨張が認められ、フィルムコーティング層にひびが見られた	錠剤の膨張が認められ、フィルムコーティング層にひびが見られた	錠剤の膨張が認められ、フィルムコーティング層にひびが見られた
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩＜15分、Q値=65%＞	1131112	適合	適合	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン＜45分：15~45%、180分：45~75%、720分：75%以上＞	1131112	適合	**不適合**	**不適合**	**不適合**
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩＜95.0～105.0%＞	1131112	98.6	99.9	100.6	98.7
	塩酸プソイドエフェドリン＜95.0～105.0%＞	1131112	99.2	99.4	99.6	98.9
（参考値）硬度（N）　n=10		1131112	121.0～155.0	15.5～30.0	14.5～22.5	16.5～20.5

※：表示量に対する含有率（%）

規格外：太字

◇曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源・ガラスシャーレ］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	総曝光量	
			開始時	120 万 Lx･hr
性状　n=1 ＜うすいだいだい色のフィルムコーティング錠＞		1131112	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
溶出性(%)	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜15 分、Q 値=65%＞	1131112	適合	適合
	塩酸プソイドエフェドリン ＜ 45 分：15~45%、 180 分：45~75%、 720 分：75%以上＞	1131112	適合	適合
含量(%)※ n=1	フェキソフェナジン塩酸塩 ＜95.0～105.0%＞	1131112	98.6	98.4
	塩酸プソイドエフェドリン ＜95.0～105.0%＞	1131112	99.2	99.5
（参考値）硬度（N）　n=10		1131112	121.0～155.0	127.5～155.5

※：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）に従い試験を行うとき、適合する。

試験液：0.001mol/L 塩酸溶液 50rpm

10．容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

100 錠［10 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニリデン／ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー：アルミラミネートフィルム

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

アレルギー性鼻炎

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

鼻閉症状が中等症以上の場合に本剤の使用を検討すること。［8.1、17.1.1 参照］

（解説）

日本アレルギー学会「鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－2009 年版（改訂第 6 版）、ライフ・サイエンス」を参考に設定した。

中等症以上の重症度では、第 2 世代抗ヒスタミン薬に加え鼻噴霧用ステロイド薬や点鼻用血管収縮薬の併用が推奨されている。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120mg）を 1 日 2 回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

表Ⅴ-1．臨床試験一覧

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅰ相	BDR11250*[2)]	日本人健康成人男子54例	―	◎	◎	二重盲検、ランダム化、2期クロスオーバー試験 相対的バイオアベイラビリティの検討、安全性
国内 第Ⅰ相	ALI11251*[3)]	日本人健康成人男子18例	―	◎	◎	非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験 食事の影響の検討、安全性
海外 第Ⅰ相	PJPR0043*[4)]	外国人健康成人（米国）22例	―	○	○	非盲検、ランダム化、3 期クロスオーバー試験 薬物相互作用、安全性
国内 第Ⅱ/Ⅲ相	EFC11243[1)]	日本人 季節性アレルギー性鼻炎患者520例	◎	◎	―	二重盲検、ランダム化、FEX 60mg 錠投与及びFEX/PSE配合錠（FEX60mg/PSE60mg、FEX60mg/PSE120mg）投与による有効性、安全性及び用量反応の並行群間比較検討
海外 第Ⅲ相	PJPR0035[2)]	外国人 季節性アレルギー性鼻炎患者（カナダ）651例	○	○	―	二重盲検、ランダム化、FEX60mg錠投与、PSE120mg錠投与及びFEX/PSE配合錠（FEX60mg/PSE120mg ）投与による有効性及び安全性の並行群間比較検討

◎：評価資料　　○：参考資料　　―：非検討

FEX：フェキソフェナジン塩酸塩、PSE：塩酸プソイドエフェドリン

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

（２）臨床薬理試験

忍容性試験

１）単回投与試験*3)

日本人健康成人男子にFEX30/PSE60 配合錠（以下、本剤と記す）2錠（FEX60mg/PSE120mg）を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、臨床検査値、バイタルサイン及び標準12誘導心電図において、臨床的に重要と判断される変動及び有害事象の報告はなかった。

以上の結果より、日本人健康成人男子に、本剤2錠（FEX60mg/PSE120mg）を単回投与したとき安全であり、忍容性が良好であった。

２）反復投与試験*2)

日本人健康成人男子に、FEX60/PSE60配合錠1錠（FEX60mg/PSE60mg）又は本剤2錠（FEX60mg/PSE120mg)又はFEX60mgを1日2回5日間反復経口投与したとき、FEX60mg/PSE60mg投与群において、26例中2例（7.7%）に有害事象が発現した。FEX60mg投与群及びFEX60mg/PSE120mg 投与群では有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常は、FEX60mg/PSE60mg 投与群の1例に中等度の肝毒性（基準値上限の3倍を超えるALT及びASTの上昇）が認められた。また、FEX60mg/PSE60mg投与群2例に軽度の体位性めまいが認められたが、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における臨床的に重要な異常は、肝毒性と判断されたALT及びAST上昇の1例を除き、いずれも臨床的に問題なしと判断された。

以上の結果より、FEX/PSE配合錠を1日2回5日間反復投与したとき、FEX60mg/PSE120mgの用量まで安全であり、忍容性が良好であった。

３）心電図に対する影響

・健康成人男子を対象にしたエリスロマイシンとの薬物相互作用の検討（FEX1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*5)。（「Ⅶ．1．（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

・Cmax 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。（「Ⅶ．1．（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

①17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[1)]

12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎の患者[520例]を対象に、FEX60mg（FEX60群）[173例]、FEX60mgとPSE60mgの配合錠（FEX60/PSE60群）[173例]及びFEX60mgとPSE120mgの配合錠（FEX60/PSE120群）[174例]を1日2回2週間投与した際の有効性及び安全性について、FEX60群と比較検討するランダム化、二重盲検、並行群間比較臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量は、FEX60群に比べてFEX60/PSE120群で有意に低下し、FEX60/PSE120群のFEX60群に対する優越性が検証された（-0.14±0.55　vs -0.31±0.59；p＝0.0201））FEX60/PSE60群の鼻閉スコアの期間平均変化量もFEX60群より低下したが、有意差は認められなかった（-0.14±0.55 vs -0.23±0.59；p＝0.2993）。

表Ⅴ-2. 鼻閉スコアの期間平均変化量

投与群	症例数	投与前	期間平均スコア	鼻閉スコア変化量	FEX60群との対比較
FEX60	173	2.40±0.42	2.26±0.55	-0.14±0.55	－
FEX60/PSE60	173	2.43±0.42	2.20±0.57	-0.23±0.59	p＝0.2993
FEX60/PSE120	174	2.46±0.45	2.15±0.57	-0.31±0.59	p＝0.0201

平均値±S.D.

表Ⅴ-3. 鼻汁スコア、くしゃみスコア、眼症状スコアの変化量

投与群	鼻汁スコア変化量	くしゃみスコア変化量	眼症状スコア変化量
FEX60	-0.17±0.64	-0.35±0.62	-0.34±0.68
FEX60/PSE60	-0.23±0.62	-0.31±0.62	-0.41±0.62
FEX60/PSE120	-0.23±0.61	-0.38±0.65	-0.34±0.68

平均値±S.D.

また、副作用はFEX60群1例（0.6%）、FEX60/PSE60群1例（0.6%）、FEX60/PSE120群4例（2.3%）（頭痛が2例（1.1%）、全身性皮疹、疲労及び口渇が各1例（0.6%）に認められたが、FEX60/PSE60群の1例（中等度の発疹）およびFEX60/PSE120群の1例（中等度の頭痛）以外は軽症であった。またこれらの副作用は全て回復し、すべての投与群における忍容性は良好であった。
以上の結果から、アレルギー性鼻炎の鼻閉症状の治療を主要な目的とした場合、FEX60mgに配合するPSEの用量は120mgが適切であると考えられた。

FEX30/PSE60配合錠：
本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

②海外臨床成績[2)]

ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、FEX60mg/PSE120mg配合錠1日2回2週間投与の有効性及び安全性を、FEX60mg（1日2回）及びPSE120mg（1日2回）を対照として比較検討した結果、FEX/PSE配合錠（FEX60mg/PSE120mg）の1日2回投与は、安全であり、忍容性もよく、ヒスタミンが関与する症状（鼻閉を除く総症状スコア）に対しPSE単剤より効果的であり、ヒスタミンが関与しない症状（鼻閉スコア）に対しFEX単剤より効果的であることが確認された。
また、FEX/PSE配合錠は日常生活と仕事生産性において単剤（PSEあるいはFEX）より高い改善を示した。安全性データからもFEX単剤の安全プロフィールと差はなかった。

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

<table>
<tr><td>目的</td><td>アレルギー性鼻炎患者を対象にディレグラ配合錠の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握すること。
①未知の副作用
②医薬品の使用実態下における副作用の発生状況
③安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因</td></tr>
<tr><td>調査方式</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>収集症例数1,343例（安全性解析対象症例数912例、有効性解析対象症例数877例）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>平成25年9月～平成26年7月（最終登録症例の観察期間終了まで）</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>8週間</td></tr>
<tr><td>重点調査事項</td><td>心血管系（動悸、頻脈、高血圧、虚血性心疾患等）及び神経系（頭痛、痙攣等）
有害事象の発現率</td></tr>
<tr><td>主な試験結果</td><td>＜安全性＞
・副作用発現状況
安全性解析対象912例のうち、50例に57件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で3件以上）は下表のとおりであった。本調査での副作用発現割合は5.5%（50/912例）で、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）における副作用発現割合1.4%（5/347例）より高く、その理由は特定できなかったものの、ディレグラ配合錠の投与期間や前治療薬の有無等の患者背景が異なっていること等が影響した可能性も考えられた。
表Ⅴ-4．使用成績調査における主な副作用
<table>
<tr><th colspan="2">副作用等の種類</th><th>副作用等の種類別発現症例数
（発現割合（%））</th></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>5（0.5）</td></tr>
<tr><td></td><td>不眠症</td><td>3（0.3）</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>10（1.1）</td></tr>
<tr><td></td><td>頭痛</td><td>4（0.4）</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>5（0.5）</td></tr>
<tr><td></td><td>動悸</td><td>4（0.4）</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>17（1.9）</td></tr>
<tr><td></td><td>腹部不快感</td><td>3（0.3）</td></tr>
<tr><td></td><td>腹痛</td><td>3（0.3）</td></tr>
<tr><td></td><td>便秘</td><td>3（0.3）</td></tr>
<tr><td></td><td>下痢</td><td>3（0.3）</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>13（1.4）</td></tr>
<tr><td></td><td>口渇</td><td>12（1.3）</td></tr>
</table>
MedDRA/J version 21.1</td></tr>
</table>

主な試験結果	・重点調査事項 安全性解析対象912例における心血管系（動悸、頻脈、高血圧、虚血性心疾患等）有害事象の発現割合は0.5%（5/912例）であり、認められた事象は、動悸4例、頻脈及び血圧上昇各1例であった。 安全性解析対象912例における神経系（頭痛、痙攣等）有害事象の発現割合は1.6%（15/912例）であり、2例以上に認められた事象は、頭痛4例、不眠症3例及び傾眠2例であった。 いずれの有害事象に関しても、承認時までの国内外の臨床試験での発現頻度を踏まえると、本調査において発現頻度の上昇傾向は認められなかった。

ディレグラ配合錠の日本人におけるスギ抗原曝露後アレルギー性鼻炎に対する有効性評価を目的とした製造販売後臨床試験

目的	日本人季節性アレルギー性鼻炎（Seasonal Allergic Rhinitis（SAR））患者にスギ花粉を定量的、高濃度曝露した際のTotal鼻症状スコア（Total Nasal Symptom Score（TNSS））の変化量を指標として、ディレグラ配合錠経口投与の有効性を評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、単群試験
対象患者	＜主な選択基準＞ ・日本人SAR患者 ・同意取得時において20歳以上、65歳以下の者 ＜主な除外基準＞ ・通年性アレルギー性鼻炎患者 ・本試験結果に影響を及ぼす疾患を有する／あるいは医薬品を使用している者
症例数	24例（安全性解析対象症例数24例、有効性解析対象症例数24例）
実施期間	平成26年6月
観察期間	2日間（試験薬投与の3～9日後に電話による安全性の後観察を行う）
用法及び用量	ディレグラ配合錠2錠（FEXとして60mg、PSEとして120mg）を1回、経口投与する。
評価項目	主要評価項目；ディレグラ配合錠投与3時間後（抗原曝露5時間後）におけるTNSS ベースライン（抗原曝露2時間後）からの変化量
主な試験結果	＜安全性＞ 治療期間（1日間）において、副作用が2例に2件認められたが、いずれも非重篤な傾眠であり、発現日中に無処置のまま回復した。 ＜有効性＞ ベースライン（抗原曝露2時間後）に対するディレグラ配合錠投与3時間後（抗原曝露5時間後）のTNSS変化量は-5.3±3.2（平均値±標準偏差）であり、TNSS値の低下が示された。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

ケトチフェンフマル酸塩、メキタジン、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、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、ベポタスチンベシル酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩、ビラスチン、デスロラタジン、ルパタジンフマル酸塩等

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

エフェドリン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

（1）作用部位・作用機序

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

選択的ヒスタミン H_1 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産生抑制作用、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。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

α受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す[3)-7)]。

（2）薬効を裏付ける試験成績

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

1）ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用*[5)]

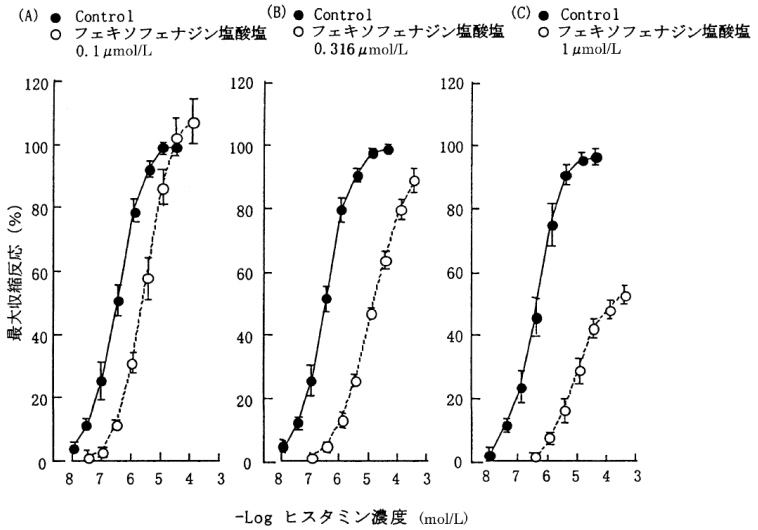
①ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性

ラット大脳皮質膜標本において ^{3}H-ピリラミンのヒスタミン H_1 受容体への結合を阻害した。Ki 値は、176±36nmol/L（平均値±S.E.、n=4～5）であった。

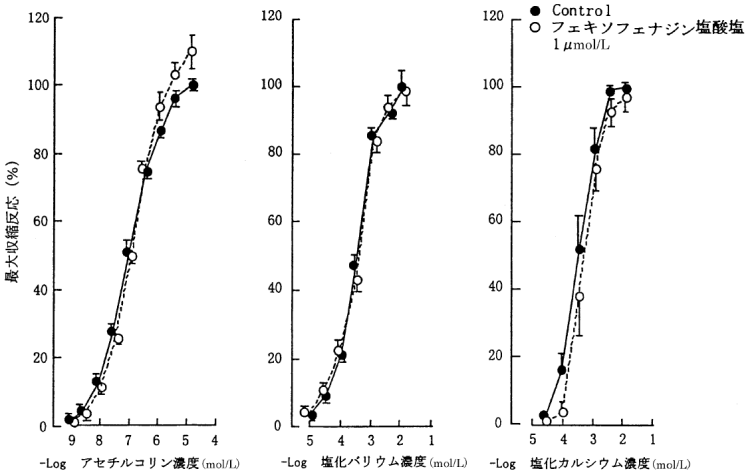
②モルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

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 FEX（0.1～1μmol/L）の作用について検討した。

FEX は 0.1～1μmol/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）。FEX の抗ヒスタミン作用は液槽の栄養液を交換した後でも 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 FEX の効果（平均値±S.E.、n=5）

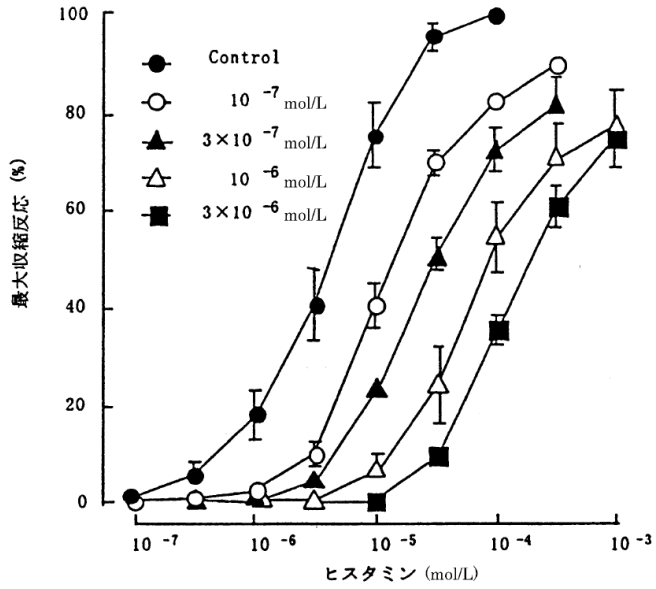


図VI-2．モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、塩化バリウム、塩化カルシウム収縮に対するFEX（1μmol/L）の効果（平均値±S.E.、n=5）

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FEX（10^{-7}～3×10^{-6}mol/L）の作用について検討した。

FEXは、10^{-7}～3×10^{-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）。FEXヒスタミン収縮に対するpA_2値は7.52±0.18（平均値±S.E.、n=4）であった。

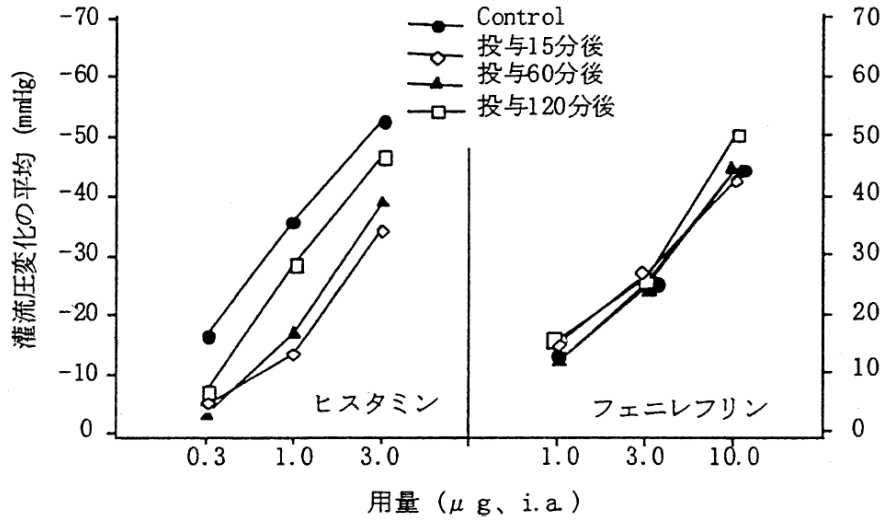


図VI-3．FEXのモルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する効果（平均値±S.E.、n=4）

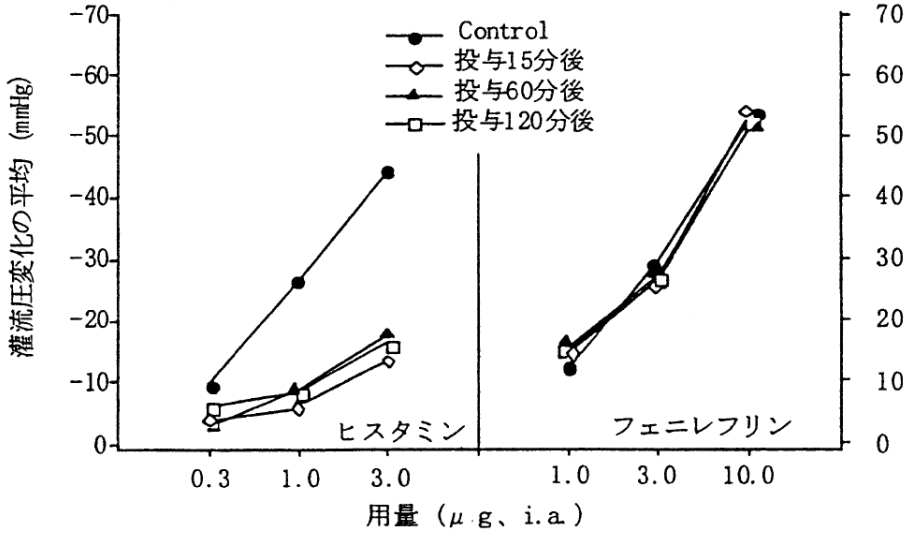
④麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張に対する作用

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（0.3～3μg）又はフェニレフリン（1～10μg）を動脈内投与した時の灌流圧の変化に対する FEX（0.03～3mg/kg）の作用について検討した。

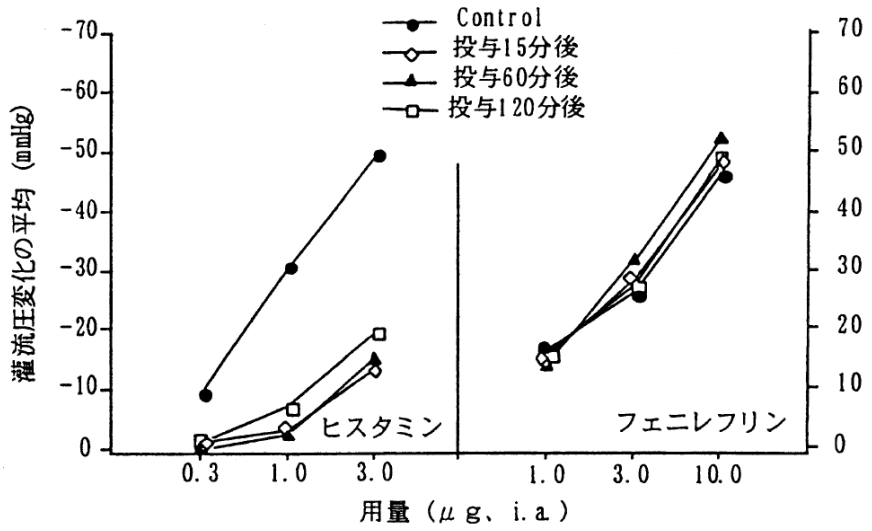
FEX0.03mg/kg をヒスタミン投与の 15 分及び 1 時間前に投与することにより、ヒスタミン誘発灌流圧の低下は抑制された。0.3 及び 3mg/kg は、投与 2 時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制した。FEX はフェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった（図VI-4～6）。



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 FEX（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 FEX（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FEX（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FEXの作用について検討した。

FEX（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$Dose\text{-}Ratio_2$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、FEX（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 $Dose\text{-}Ratio_2$ 値は、それぞれ 0.03 及び0.07mg/kgであった。

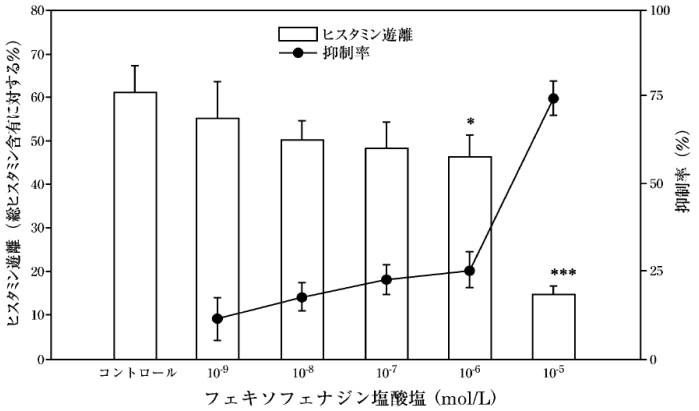
２）ケミカルメディエーター遊離抑制作用*6)

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_4 遊離に対する作用

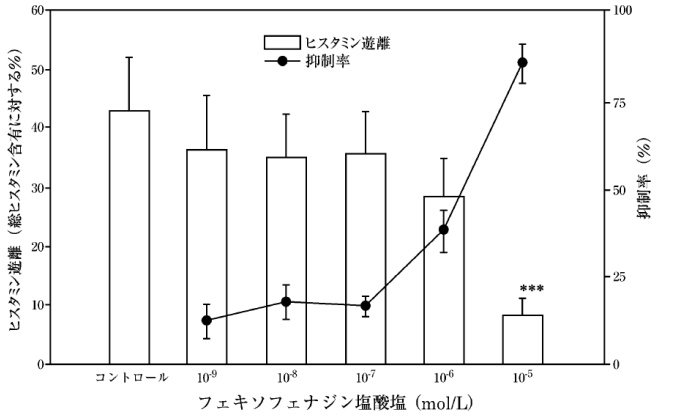
健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球を抗ヒト IgE 抗体で刺激し、遊離されるヒスタミンを蛍光分光光度計により測定した。また、健康人末梢血好酸球を A-23187 で刺激し、遊離される ECP 及び LTC_4 を ELISA 法により測定した。

FEX 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 1μmol/L で 24.8±4.9%、10μmol/L で 74.2±4.9%（平均値±S.E.、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 1μmol/L で 37.2±5.9%、10μmol/L で 84.6±5.6%（平均値±S.E.、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 0.1μM で 29.6±7.2%、1μmol/L で 37.7±7.4%、10μmol/L で 73.6±3.5%（平均値±S.E.、n=6～7）抑制し、LTC_4 遊離を 1μmol/L で 47.3±6.0%、10μmol/L で 52.0±7.0%（平均値±S.E.、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 FEX の効果
（平均値±S.E.、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）



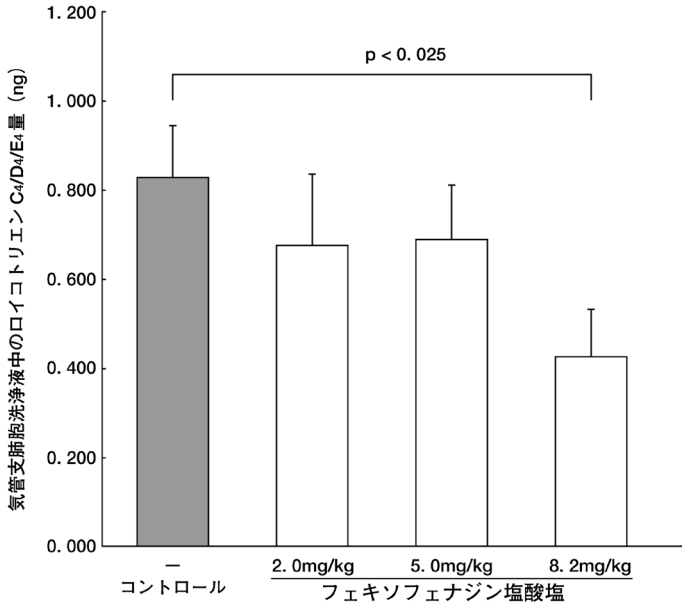
図Ⅵ-8. 抗ヒト IgE 抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からの
ヒスタミン遊離に対する FEX の効果
（平均値±S.E.、n=5～6、***：p＜0.001、Williams 検定によるコントロール群との比較）

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。FEX は 2、5 及び 8.2mg/kg を抗原投与の 70 分前に経口投与した。

FEX（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. FEX 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

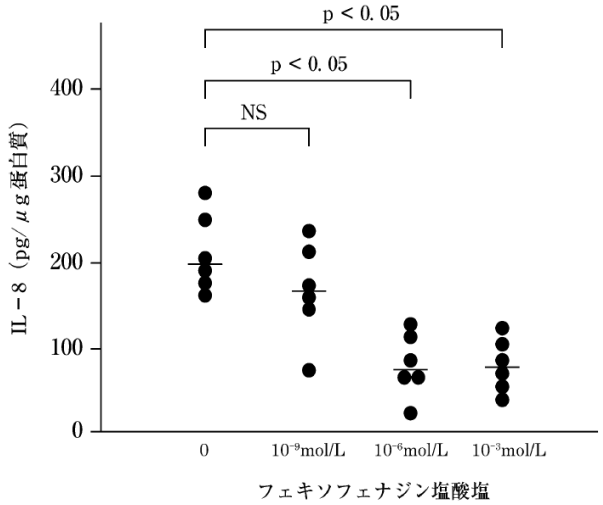
（平均値±S.E.、n=12［対照群及び FEX8.2mg/kg 群］、n=8［その他］、Student の t 検定による対照群と FEX8.2mg/kg 群との比較、FEX の用量を要因とする一元配置分散分析で有意差なし）

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 [8)]

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

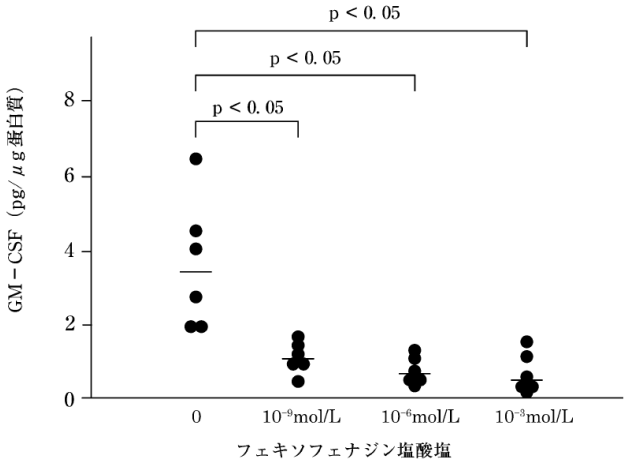
季節性アレルギー性鼻炎患者から単離した鼻粘膜上皮細胞をオプソニン処理ラテックスビーズで活性化したヒト好酸球とともに培養し､培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン及びsICAM-1（可溶性細胞接着分子-1）を測定した。また鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を測定した。

FEX（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)。



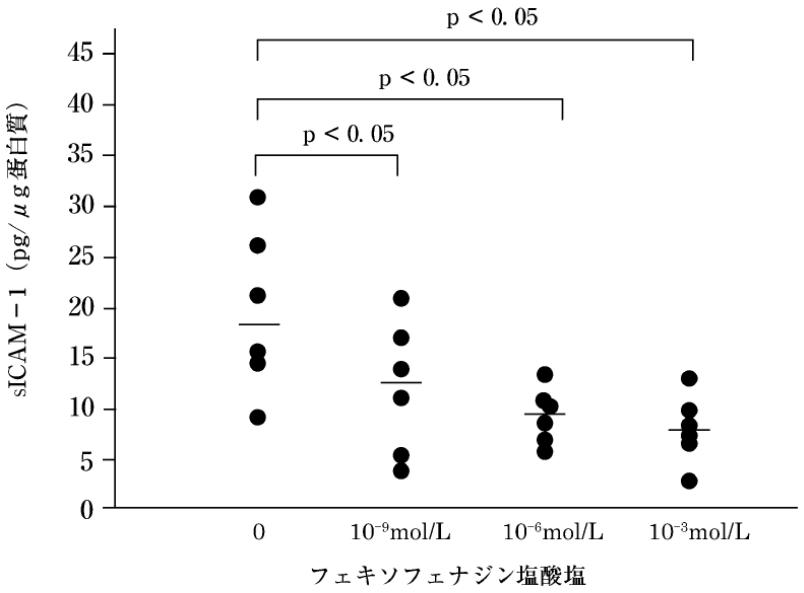
図Ⅵ-10．活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの IL-8 遊離に対する FEX の効果

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

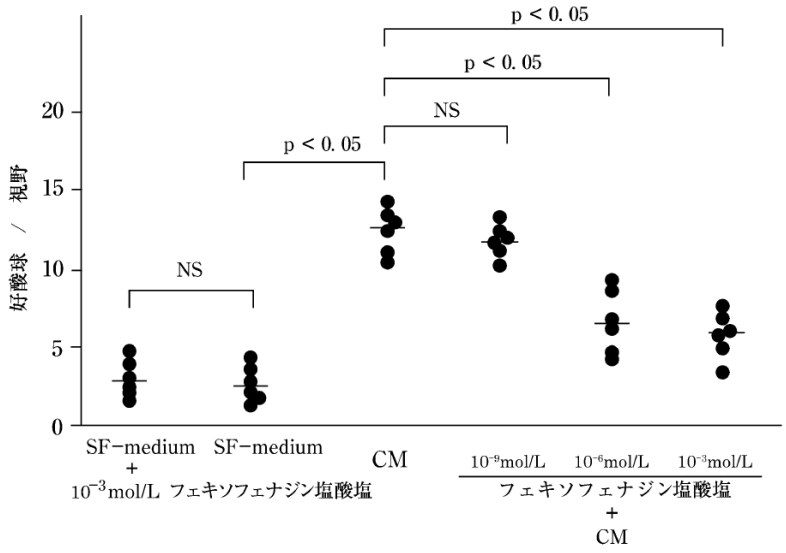


図Ⅵ-11．活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞から GM-CSF 遊離に対する FEX の効果

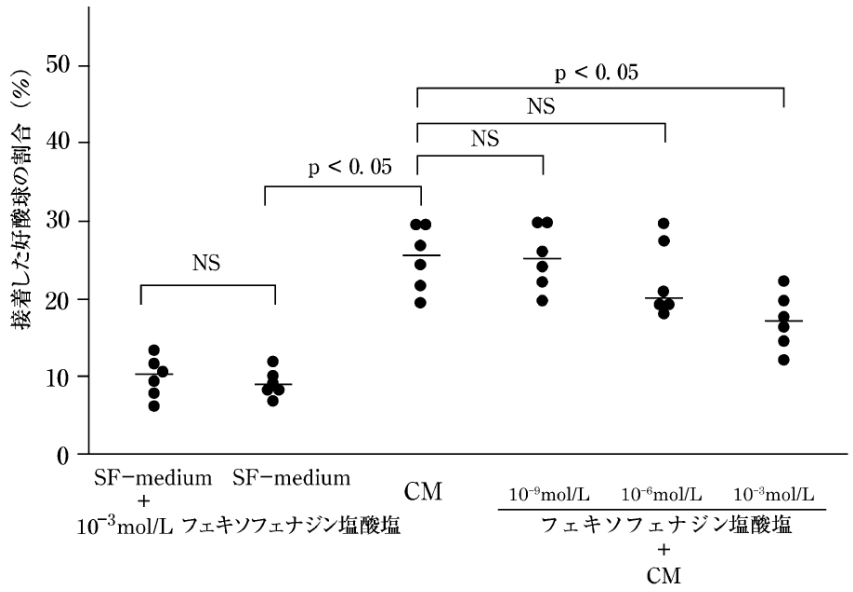
（個別データと中央値、n=6、補正した Mann-Whitney 検定）



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 FEX 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 FEX 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[*5)]

種々の膜結合型受容体に対する FEX の親和性を検討した。

アドレナリンα1、α2、β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-HT_{1A}、5-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 FEX の親和性は極めて低かった（表Ⅵ−1）。

表Ⅵ−1．FEX 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_{50}（μmol/L）
ヒスタミン	H_1	ラット脳	0.341±0.070
アドレナリン	α1	ラット脳	＞10
	α2		＞10
	β		＞10
ムスカリン	m_1	ヒト※1)	＞10
	m_2		＞10
	m_3		＞10
	m_4		＞10
	m_5		＞10
セロトニン	5-HT_{1A}	ラット脳	＞10
	5-HT_{2A}		＞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	モルモット肺	＞10
	NK_2	ヒト※2)	＞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±S.E.）

５）Ⅱ及びⅢ型アレルギー反応に対する作用*7)

①Ⅱ型アレルギー反応に対する作用

FEX10 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

FEX1 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）。このことから本剤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．FEX 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 (mL･hr)	抑制率 (%)
注射用水	—	i.v.	8	2.27±0.04	—
FEX	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	—
プレドニゾロン	50	p.o.	8	1.52±0.06##	31.2

平均値±S.E.

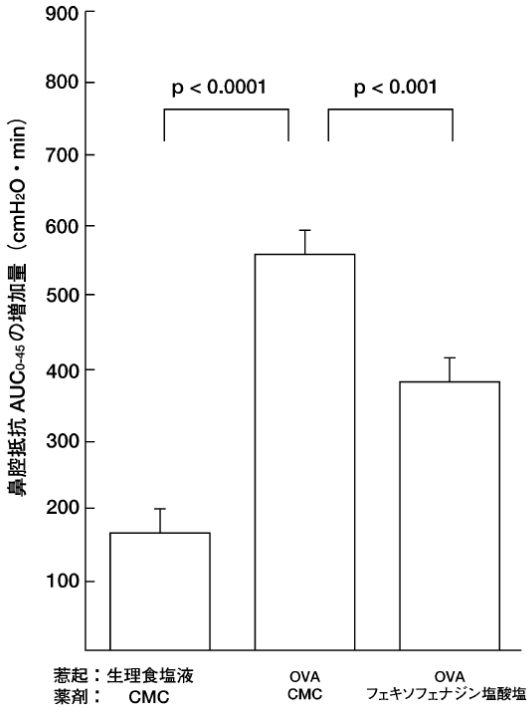
**：p＜0.01　Dunnett の多重比較検定による注射用水投与群との比較

##：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*5)

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%OVA1mL 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。FEX は 20mg/kg を抗原惹起の 70 分前に経口投与した。

FEX 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）。

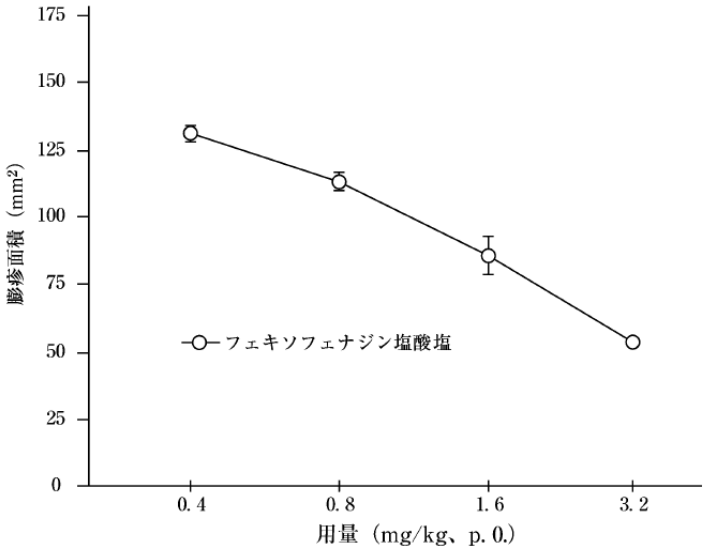


図Ⅵ-15．フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対する効果
（平均値±S.E.、n=17～20、投与用量 20mg/kg、Student の t-検定）

7）モルモットのヒスタミン誘発皮膚膨疹に対する作用*5)

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 1μg/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。FEX 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。

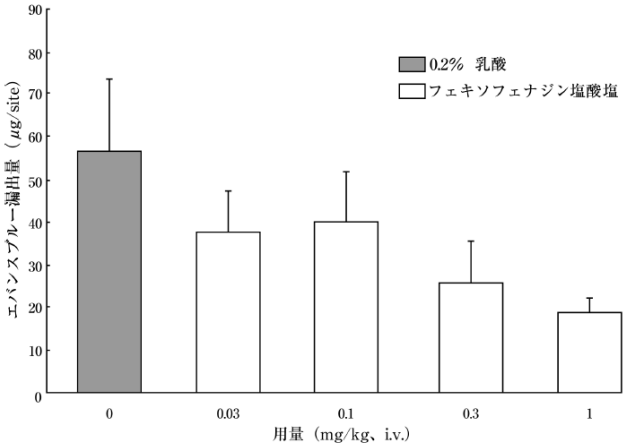
FEX（0.4～3.2mg/kg）の経口投与は、投与 2 時間後のヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制した（図VI-16）。また、FEX（1.6mg/kg）の膨疹抑制作用の経時的推移は、投与 2 時間後に最大抑制を示し、その後、抑制作用は徐々に減弱した。



図VI-16. FEX 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±S.E.、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*5)

ラット 48 時間同種 PCA に対する FEX の作用を検討した。FEX0.03～1mg/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. FEX 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±S.E.、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*7)

FEX20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. FEX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

薬剤	用量 (mg/kg)	投与経路	N	惹起24時間後の耳介の肥厚 (10^{-3}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
プレドニゾロン	10	p.o.	10	1.2±0.3##	69.2

平均値±S.E.

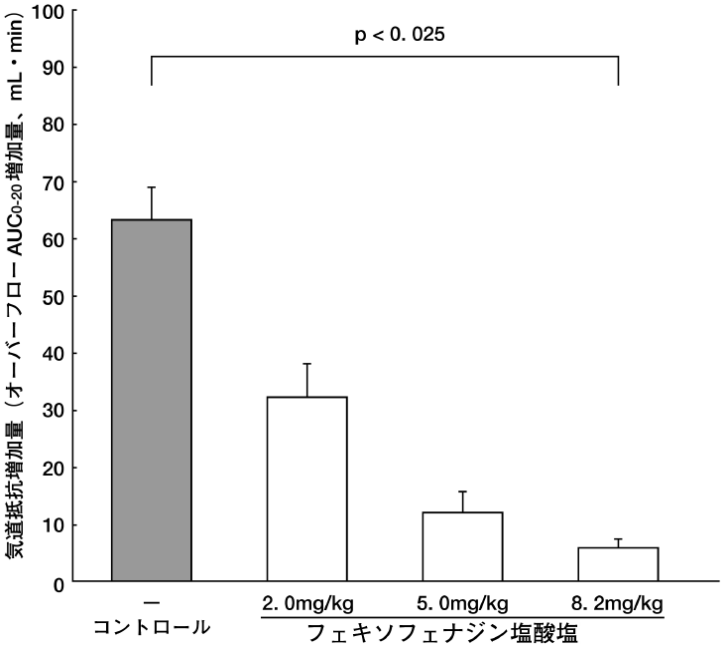
*：p＜0.05、**：p＜0.01　Dunnettの多重比較検定による0.5%CMC投与群との比較

##：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*6)

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。FEX2～8.2mg/kgを抗原投与の70分前に経口投与した。

FEX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）。



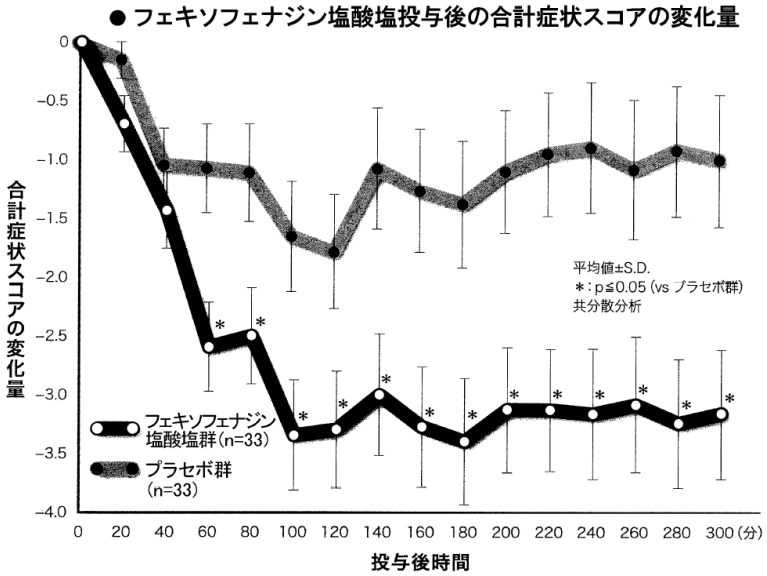
図Ⅵ-18. FEX経口投与のモルモット抗原誘発気道抵抗上昇に対する効果

（平均値±S.E.、n=12［対照群およびFEX8.2mg/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 [9)]

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。

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、FEX60mg 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、FEX 投与群 60 分と、本剤の速やかな効果発現が示された（p=0.018）。



図Ⅵ-19

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

鼻閉に対する作用[3)-7)]

イヌへのPSE3mg/kgの経口投与及びネコへのPSE10mg/kg の経口投与で、Compound48/80あるいは抗原により誘発される鼻閉（鼻腔容積減少、鼻腔最少断面積減少、鼻腔抵抗上昇）を抑制した。

表Ⅵ-4. PSEの鼻閉に対する薬効薬理試験成績

試験系	投与経路	投与量	試験成績
イヌ（n＝15） 覚醒	経口	3mg/kg	Compound48/80誘発鼻腔容積減少を抑制
イヌ（n＝6） 麻酔下	経口	3mg/kg	Compound48/80誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制
ネコ（n＝5） 麻酔下	経口	10mg/kg	Compound48/80誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制
能動感作イヌ（n＝4） 麻酔下	経口	3mg/kg	抗原誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制
能動感作イヌ（n＝5） 麻酔下	経口	30mg/body （約2-3mg/kg）	抗原誘発鼻腔抵抗上昇及び鼻腔容積減少を抑制

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

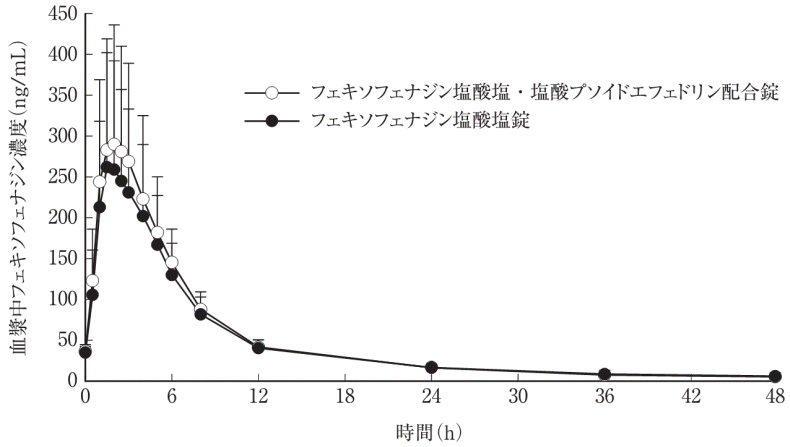
該当資料なし

（2）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*2)

〈フェキソフェナジン塩酸塩（FEX)〉

日本人健康成人男子28例に、FEX60mg錠1錠又はFEX30/PSE60配合錠2錠（FEX60mg/PSE120mg）を1日2回5日間反復経口投与したときの、投与開始5日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度推移を図Ⅶ-1に、また初回投与後及び投与開始5日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータを表Ⅶ-1に示した。FEX60mg錠及び本剤2錠初回投与後の血漿中フェキソフェナジンのt_{max}（中央値）はそれぞれ2.00時間及び1.75時間、C_{max}（平均）はそれぞれ207ng/mL及び315ng/mLであった。また、投与開始5日目最終投与後のt_{max}はそれぞれ1.50時間及び1.75時間、C_{max}はそれぞれ286ng/mL及び328ng/mLであり、$t_{1/2z}$（終末相における消失半減期）の平均はそれぞれ15.3時間及び18.4時間であった。



図Ⅶ-1．FEX30/PSE60配合錠2錠又はFEX60mg錠1錠を1日2回5日間反復投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度推移（投与開始5日目最終投与後）

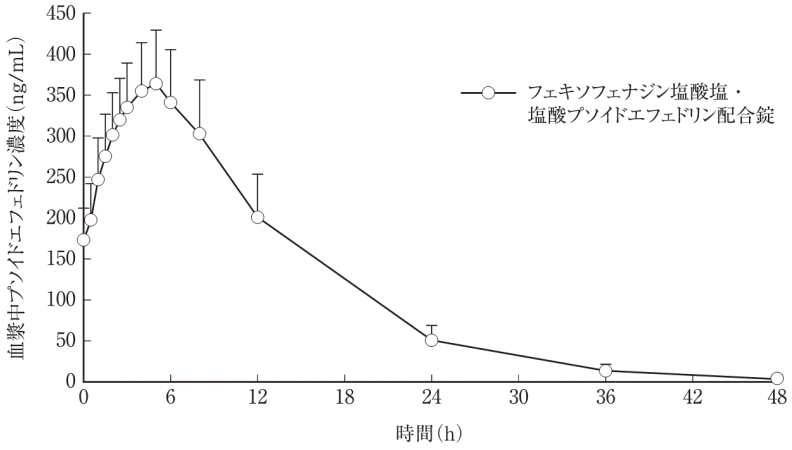
表Ⅶ-1．FEX30/PSE配合錠2錠又はFEX60mg錠1錠を1日2回5日間反復投与したときの初回投与後と5日間反復投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2z}$ (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
FEX60mg錠1錠	207±92.5	1,120±345	2.00 (1.00-6.00)	—	—
FEX30mg/PSE60mg配合錠2錠	315±126	1,690±580	1.75 (1.00-5.00)	—	—
1日2回5日間反復投与後					
FEX60mg錠1錠	286±133	1,610±589	1.50 (1.00-4.00)	15.3±10.7	41.7±13.7
FEX30mg/PSE60mg配合錠2錠	328±148	1,790±613	1.75 (1.00-4.00)	18.4±8.58	37.6±12.9

平均値±S.D.、t_{max}は中央値（最小値－最大値）

〈塩酸プソイドエフェドリン（PSE)〉

日本人健康成人男子28例に、FEX60/PSE60配合錠1錠（FEX60mg/PSE60mg）又はFEX30/PSE60配合錠2錠（FEX60mg/PSE120mg）を1日2回5日間反復経口投与したときの、初回投与後の血漿中プソイドエフェドリンのt_{max}（中央値）はいずれも5時間、C_{max}（平均）はそれぞれ119ng/mL及び251ng/mLであった。また、投与開始5日目最終投与後のt_{max}はいずれも5時間、C_{max}はそれぞれ186ng/mL及び371ng/mLであり、$t_{1/2z}$は6.76時間及び6.39時間と用量によらずほぼ一定であった。両製剤ともに、用量にかかわらず、血漿中プソイドエフェドリン濃度は投与後1日以内に定常状態に到達し、その蓄積比は1.6であった。また、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$に用量比例性が認められた。本試験の内、FEX30/PSE60配合錠2錠（FEX60mg/PSE120mg）の反復経口投与における、血漿中プソイドエフェドリンの血漿中濃度推移を図Ⅶ-2に、血漿中プソイドエフェドリン濃度パラメータを表Ⅶ-2に示す。



図Ⅶ-2．FEX30/PSE60配合錠2錠を1日2回5日間反復投与したときのプソイドエフェドリンの血漿中濃度推移（投与開始5日目最終投与後）

表Ⅶ-2．FEX30/PSE60配合錠2錠を1日2回5日間反復投与したときの初回投与後と5日間反復投与後の血漿中プソイドエフェドリン濃度パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2z}$ (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
FEX30mg/PSE60mg配合錠2錠	251±34.7	2,240±339	5.00 (3.00-6.00)	—	—
1日2回5日間反復投与後					
FEX30mg/PSE60mg配合錠2錠	371±64.0	3,500±655	5.00 (2.50-6.02)	6.39±1.40	35.4±6.3

平均値±S.D.、t_{max} は中央値（最小値－最大値）

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

2）薬物相互作用

①<外国人データ、フェキソフェナジンに対するプソイドエフェドリンの影響>*4)

外国人健康成人男子22例にクロスオーバー法で、FEX60mg錠を単独、又はFEX60mg錠及びPSE120mg錠（徐放剤）を併用で1日2回5日間投与したときの、投与開始5日目最終投与後におけるFEX単独投与時に対するFEX及びPSE併用投与時の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータの幾何平均比の両側90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}12}$が91.5%～117.4%、C_{max}が78.5%～112.3%であり、血漿中フェキソフェナジンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、PSE併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。したがって、PSEの併用投与により、フェキソフェナジンの反復投与時における薬物動態は影響を受けないことが示された。

表Ⅶ-3．外国人健康成人男子にFEX60mg 錠を単独、又はFEX60mg錠及びPSE120mg 錠を併用して反復投与したときの投与開始5日目最終投与後における血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側90%信頼区間

	投与	平均	CV%	幾何平均	対比	幾何平均比（%）	90%信頼区間（%）
Cmax	A	269.67	56.19	231.68	C/A	93.87	78.5～112.3
（ng/mL）	C	234.47	39.17	217.47			
AUC0-12	A	1,543.95	44.41	1,396.22	C/A	103.65	91.5～117.4
（ng･h/mL）	C	1,530.23	33.05	1,447.19			

N＝21 ※1 例が除外基準に抵触していたため除外

A：FEX60mg 単独投与、C：FEX60mg 及び PSE120mg 併用投与

②<外国人データ、プソイドエフェドリンに対するフェキソフェナジンの影響>*4)

外国人健康成人男子22例に、PSE120mg錠を単独、又はFEX60mg錠及びPSE120mg錠を併用で1日2回5日間投与したときの、投与開始5日目最終投与後におけるPSE単独投与時に対するFEX及びPSE併用投与時の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータの幾何平均比の両側90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}12}$が93.3%～99.9%、C_{max}が94.0%～101.4%であり、血漿中プソイドエフェドリンのC_{max} 及び$AUC_{0\text{-}12}$は、FEX併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。したがって、FEXの併用投与により、プソイドエフェドリンの反復投与時における薬物動態は影響を受けないことが示された。

表Ⅶ-4．外国人健康成人男子にPSE120mg錠を単独、又は FEX60mg錠及びPSE120mg錠を併用して反復投与したときの投与開始5日目最終投与後における血漿中のプソイドエフェドリン薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び両側90%信頼区間

	投与	平均	CV%	幾何平均	対比	幾何平均比（%）	90%信頼区間（%）
C_{max}	B	415.06	22.01	404.63	C/B	97.64	94.0～101.4
（ng/mL）	C	400.70	17.57	395.10			
$AUC_{0\text{-}12}$	B	4,077.65	21.43	3,980.92	C/B	96.53	93.3～ 99.9
（ng･h/mL）	C	3,910.74	18.96	3,842.74			

N＝21 ※1 例が除外基準に抵触していたため除外、

B：PSE120mg 単独投与、C：FEX60mg 及び PSE120mg 併用投与

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

（３）中毒域

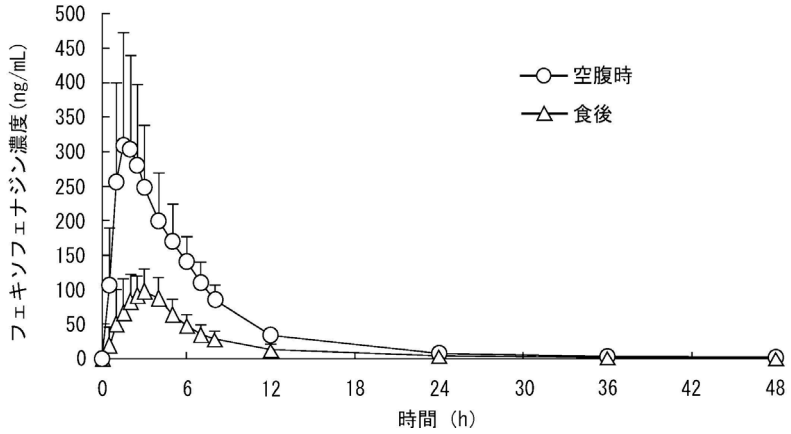
該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉 *3)

日本人健康成人男子にFEX30/PSE60配合錠2錠（FEX60mg/PSE120mg）を空腹時及び食後に単回投与したとき、血漿中フェキソフェナジンt_{max}はそれぞれ約1.5時間及び3時間であり、食事によって延長する傾向が見られ、C_{max}はそれぞれ350ng/mL及び117ng/mLであり、食事によって低下する傾向が見られた。また、$AUC_{0\text{-}72}$（平均）はそれぞれ2,080ng/mL及び770ng/mLであり、C_{max}と同様に食事によって低下する傾向を示した。一方、$t_{1/2z}$（終末相における消失半減期）はそれぞれ約12時間及び16時間と延長傾向にはあったものの、その変動係数は共に50%程度と大きく、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}72}$ほどの差は見られなかった。また、絶食時に対する食後投与時の血漿中プソイドエフェドリンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}72}$の幾何平均比の90%両側信頼区間はそれぞれ0.96～1.10及び0.90～1.00であったのに対し、血漿中フェキソフェナジンではそれぞれ0.29～0.43及び0.33～0.43であった。



図Ⅶ-3. 日本人健康成人男子に、FEX/PSE配合錠（FEX60mg/PSE120mg）を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値＋S.D.）

表Ⅶ-5. 日本人健康成人男子にFEX/PSE配合錠（FEX60mg/PSE120mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時投与（n＝18）	食後投与（n＝17）
C_{max}（ng/mL）	350±143	117±27.3
t_{max}（h）※)	1.50（0.50-3.00）	3.00（1.00-5.00）
$AUC_{0\text{-}72}$（ng･h/mL）	2080±602	770±185
$t_{1/2z}$（h）	12.2±6.05	16.4±8.29

（平均値±S.D.）、※）：中央値（最少値－最大値）

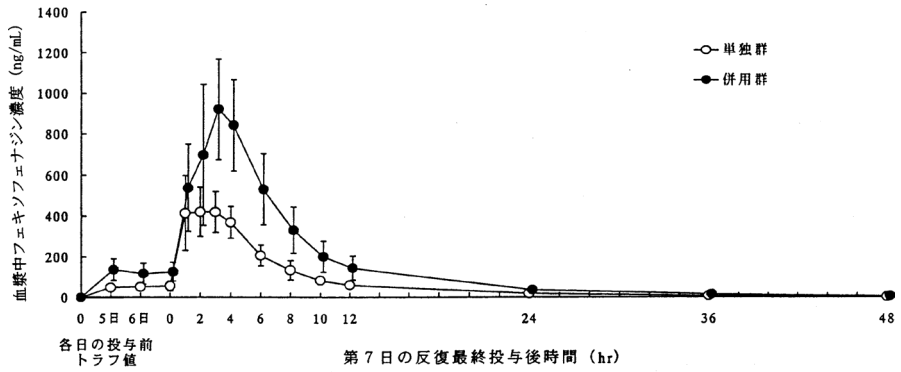
２）併用薬の影響

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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。

①エリスロマイシン[10、*5)]

健康成人男子18例にFEX円形錠[※1] 1回120mg1日2回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FEX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（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）。



図Ⅶ-4. 健康成人男子にFEX円形錠120mg1日2回とエリスロマイシン300mg1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。

※1：FEX 円形錠 60mg と FEX 錠 60mg は生物学的に同等であった。

②ケトコナゾール[*9)]

健康成人男子23例にFEXカプセル[※2] 1回120mg1日2回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（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[*9)]

健康成人男子23例にFEXカプセル[※2] 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、FEX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[*9)]

健康成人男子22例にFEXカプセル[※2] 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$AUC_{0\text{-}30}$及びC_{max}はFEX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（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）。

※2：FEX カプセル 60mg と FEX 錠 60mg は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

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）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス[*2)]

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

37.6±12.9L/hr（平均値±S.D.）※

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

35.4±6.3L/hr（平均値±S.D.）※

※定常状態における見かけの全身クリアランス

（５）分布容積[*2)]

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

1,020±713L（平均値±S.D.）※

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

323±79.2L（平均値±S.D）※

※終末相における見かけの分布容積

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

16.2.2 バイオアベイラビリティ

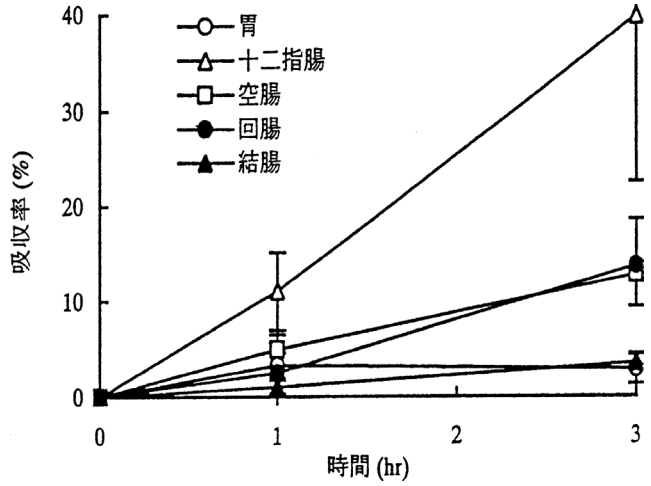
相対的バイオアベイラビリティ[*2)]

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子 28 例にフェキソフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエフェドリン配合錠 2 錠又はフェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg1 錠を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときのフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは同様であった。

＜参考＞

吸収部位[*10)]

^{14}C-FEX150μg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存放射能から吸収率を算出した。FEX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. ^{14}C-FEX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±S.D.、n＝3）

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考1＞*[11)]

^{14}C-FEX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。

＜参考2＞[11)]

PSEは、ラットにおいて血液-脊髄関門を通過することが示された。

（２）血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考1＞

^{14}C-FEX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-6）。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-6. ^{14}C-FEX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±S.D.（ng eq/mL 又は g）、n＝3、

ND：定量下限以下原著の FEX 濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

＜参考2＞[11)]

PSEは、ラットにおいて胎盤を通過することが示された。

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

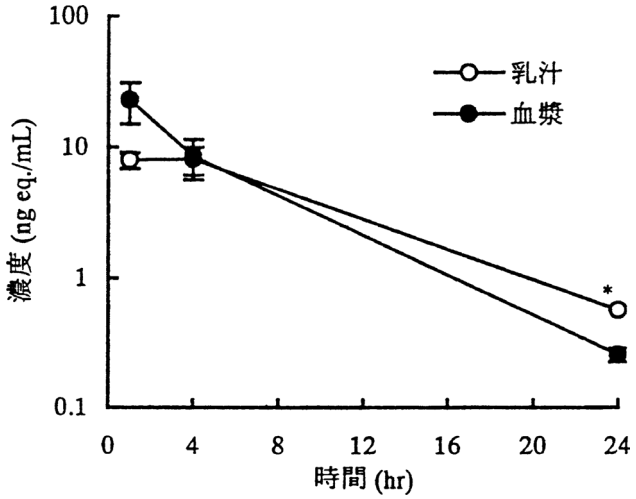
（3）乳汁への移行性

〈塩酸プソイドエフェドリン〉[11)]

授乳婦において経口投与後24時間で、総投与量の約0.5が乳汁中に移行したとの報告がある（外国人データ）。

＜参考1＞*[11)]

^{14}C-FEX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. ^{14}C-FEX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±S.D.、n＝4）

＊：3例

＜参考2＞[12)]

授乳婦4例（33±4歳）にテルフェナジン60mg1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ナ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-7の通りであった。

表Ⅶ-7. 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
C_{max}	41±16.4ng/mL	309±120.5ng/mL
t_{max}	4.3hr	3.9hr
$t_{1/2}$	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1＞*11)

^{14}C-FEX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。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^{14}C-FEX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-8. ^{14}C-FEX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
膵臓	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±S.D.（ng eq./mL 又は g）、n＝3～4、ND：定量下限以下、－：試料不採取

原著の FEX 濃度をフェキソフェナジン濃度に換算

＜参考 2＞

^{14}Cラベルしたプソイドエフェドリン1.0mg/kgをラットに静脈内投与後、30分におけるプソイドエフェドリン及び代謝物の濃度を（表Ⅶ-9）に示す。プソイドエフェドリン濃度は腎臓及び肺で最も高く血漿中濃度の10～13倍であった。肝臓への分布は調べられた組織の中では中程度（4.7倍）であった。一方、肝臓中の代謝物（水酸化プソイドエフェドリン）濃度は血漿中の代謝物濃度に対して129倍と高い値であったが、肝臓中の未変化体濃度に対しては0.44倍と低く、肝臓、消化管を除き他の組織では未変化体の5%以下と微量であった。

表Ⅶ-9．ラットに^{14}C-プソイドエフェドリン1.0mg/kgを静脈内投与後、30分における
プソイドエフェドリン及び代謝物組織内濃度（n＝5）

組織	プソイドエフェドリン		水酸化プソイドエフェドリン		代謝物／未変化体 比
	ng/g	組織／血漿 比	ng/g	組織／血漿 比	
血 漿	300±80	1.00	4.8±0.5	1.00	0.016
心 臓	870±20	2.90	26±1	5.42	0.030
小 腸	1,400±210	4.67	270±100	56.3	0.193
肝 臓	1,410±80	4.70	620±130	129	0.440
副 腎	1,500±20	5.00			
脾 臓	2,060±270	6.87	15±4	3.13	0.007
肺	3,100±620	10.3	100±34	20.8	0.032
腎 臓	3,950±330	13.2	180±30	37.5	0.046

（６）血漿蛋白結合率

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉[*12)]

健康成人33例にフェキソフェナジン塩酸塩40、200及び400mg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13～7,359ng/mLの濃度範囲で60～82%（69.4±5.9%）であった。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉[13)]

限外濾過法によりヒト血漿を用いた0.2～1.8μg/mLの濃度における *in vivo* のプソイドエフェドリンの蛋白結合率は、79.4±7.3%であった。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉[*13)]

フェキソフェナジンは、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）。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉[11)]

プソイドエフェドリンは、1%以下が肝臓でN-脱メチル化され、活性代謝物のノルプソイドエフェドリンへと代謝されることが報告されている（外国人データ）。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし（本剤はほとんど代謝されない）

＜参考＞[*14)]

FEX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活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

１）排泄部位及び経路

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉糞中及び尿中

〈塩酸プソイドエフェドリン〉尿中

２）排泄率

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

健康成人男子8例にFEX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*[15]。

外国人健康成人男子に^{14}C-FEX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*[13]。

※FEX カプセル 60mg と FEX 錠 60mg は生物学的に同等であった。

〈外国人データ、塩酸プソイドエフェドリン〉

プソイドエフェドリンは、投与後24時間以内に、投与量の43～96%が未変化体として尿中に排泄される[11]。

また、プソイドエフェドリンの消失半減期は、尿中pHが6未満で短縮し、8を超えると延長する可能性があることが報告されている[14]。

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

＜参考：テルフェナジン＞

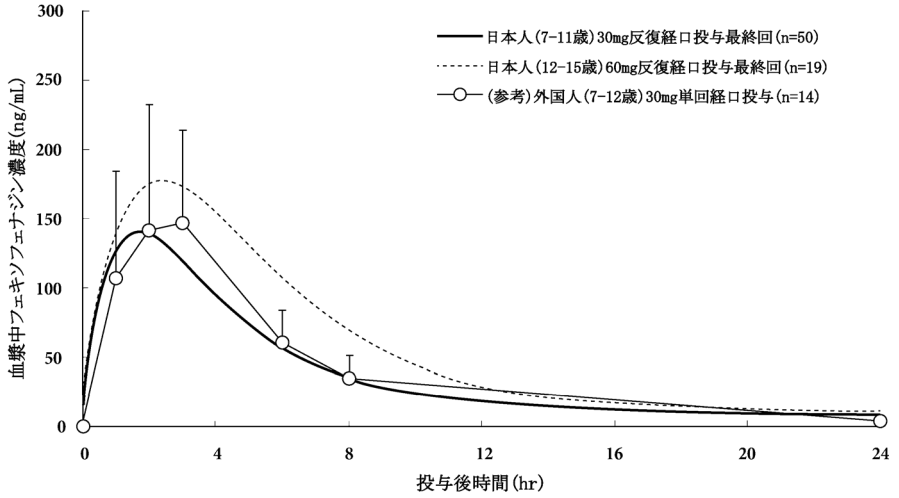
テルフェナジン120mg/日投与時の血液透析による血漿中フェキソフェナジンのクリアランスは約20mL/minであった[15]。

10. 特定の背景を有する患者

（1）小児における検討

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉[*16)]

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者にFEX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シミュレーションカーブより求めるAUC$_{0\text{-}\infty}$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。



図Ⅶ-7. 小児アレルギー性鼻炎患者にFEX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-10. 小児アレルギー性鼻炎患者にFEX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	$AUC_{0\text{-}\infty}$（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
外国人小児患者 b)（参考）	7-12	30mg	14	1091±400	184±88	8.8±3.0	29.1±10.5

（注）各パラメータの算出方法　　（平均値±S.D.）

a：NONMEM によるベイズ推定、b：ノンコンパートメント解析

（2）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〉[*17)]

65歳以上の健康高齢者20例にFEX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$AUC_{0\text{-}\infty}$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。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）

（３）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〉[*18)]

成人の腎機能障害患者29例にFEX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。（「Ⅷ. 6. （2）腎機能機能障害患者」の項参照）

※FEX カプセル 60mg と FEX 錠 60mg は生物学的に同等であった。

（４）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〉[*19)]

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FEX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。（「Ⅷ. 6. （3）肝機能機能障害患者」の項参照）

FEX30/PSE60配合錠：

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。」である。

11. その他

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

設定されていない

2．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分及び塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症の高血圧の患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.2 参照］

2.3 重症の冠動脈疾患の患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.3 参照］

2.4 閉塞隅角緑内障の患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.4 参照］

2.5 尿閉のある患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.6 参照］

2.6 交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴のある患者［塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用が強くあらわれるおそれがある。］［9.1.5 参照］

（解説）

2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがある。また、塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対する過敏症の既往歴がある患者にも、本剤の投与により過敏性反応を起こし、同様の過敏症が再発するおそれがある。

2.2 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により血圧が上昇し、高血圧症状を悪化させるおそれがある。

2.3 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により心収縮力や心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。

2.4 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により瞳孔の部分的な拡大と、虹彩と水晶体間の力の方向の変化が起こるおそれがある。この変化は房水が後房から前房へ瞳孔を通り抜けることを妨げ、眼内圧を上昇させ、閉塞隅角緑内障の症状を悪化させるおそれがある。

2.5 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により前立腺および膀胱頸部の平滑筋緊張の増大により尿の流出が抵抗することがあるため、症状を悪化させるおそれがある。

2.6 交感神経刺激薬により不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の症状が再発するおそれがある。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤の使用は鼻閉症状が強い期間のみの最小限の期間にとどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン剤単独療法等への切り替えを考慮すること。本剤を 2 週間を超えて投与したときの有効性及び安全性は臨床試験では検討されていない。2 週を超えて投与する場合には患者の症状を確認しながら投与すること。［5.、17.1.1 参照］

8.2 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）

8.1 日本アレルギー学会「鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－2009年版（改訂第6版）、ライフ・サイエンス」を参考に設定した。花粉症では症状の改善とともに花粉飛散量の変化を念頭に置きながら、ガイドライン中の重症度に応じた治療法選択の表に従って併用薬を減らすように「治療内容をステップダウンする」ことが推奨されている。

また、通年性アレルギー性鼻炎の治療は症状が改善し安定したことを確かめてステップダウンすることが推奨されている。

なお、臨床試験では2週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

8.2 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者（重症の高血圧の患者を除く）

血圧が上昇するおそれがある。［2.2 参照］

9.1.3 虚血性心疾患の患者（重症の冠動脈疾患の患者を除く）

虚血性心疾患が悪化するおそれがある。［2.3 参照］

9.1.4 眼圧上昇のある患者（閉塞隅角緑内障の患者を除く）

眼圧が上昇するおそれがある。［2.4 参照］

9.1.5 甲状腺機能亢進症の患者

交感神経刺激作用が増強するおそれがある。［2.6 参照］

9.1.6 前立腺肥大のある患者（尿閉のある患者を除く）

排尿困難が悪化するおそれがある。［2.5 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用によりグリコーゲン分解が増加し、グルカゴン分泌が増大し、インスリン分泌を減少させることがあるため、血糖値を上昇させるおそれがある。

9.1.2 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により血圧が上昇し、高血圧症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により心収縮力や心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、虚血性心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により瞳孔の部分的な拡大と、虹彩と水晶体間の力の方向の変化が起こるおそれがある。この変化は房水が後房から前房へ瞳孔を通り抜けることを妨げ、眼内圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 甲状腺機能亢進症患者では心血管におけるアドレナリン受容体の産生が増加していることから、本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。

9.1.6 本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により前立腺および膀胱頸部の平滑筋緊張の増大により尿の流出が抵抗することがあるため、排尿困難を悪化させるおそれがある。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

適宜減量すること。塩酸プソイドエフェドリンは主として腎臓を経て尿中に排泄され、腎機能障害患者では排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。［16.5、16.6.1 参照］

（解説）

プソイドエフェドリンの経口投与時にその大部分が尿中に未変化体として排泄（43～96%）されたとの報告[11]（「Ⅶ．7．排泄」の項参照）があることから、腎機能が低下することにより、プソイドエフェドリンのクリアランスが低下するおそれがある。そのため、プソイドエフェドリンの消失半減期の延長や蓄積が起こりプソイドエフェドリンの作用が強くあらわれるおそれがある。なお、腎機能障害のある患者でのプソイドエフェドリンの薬物動態データはない。

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

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。

（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されていない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には原則として投与を避けること。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、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）

塩酸プソイドエフェドリンを授乳中の女性へ投与したところ乳汁中への移行が見られた[11]。またフェキソフェナジン塩酸塩の動物実験（ラット）で授乳期に本剤を経口投与したところ乳汁中への移行が見られたので*[11]、授乳中の女性に本剤を投与する場合には、授乳を避けるように指示すること。

（「Ⅶ．5．（3）乳汁への移行性」の項参照）

（７）小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する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。

（解説）

国内で実施した試験は成人及び 12 歳以上の小児患者を対象にしており、12 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

（８）高齢者

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］

（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本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

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 参照］	フェキソフェナジン塩酸塩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フェキソフェナジン塩酸塩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］	フェキソフェナジン塩酸塩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フェキソフェナジン塩酸塩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。
交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。
交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的 MAO-B 阻害剤 セレギリン	血圧上昇等が起こるおそれがある。	セレギリンの MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されると考えられる。

（解説）

1. エリスロマイシン[10)、*5)]
（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）
2. 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤[*9)]
（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）
3. 交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤
本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用と交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤の併用により、交感神経系を抑制する作用が減弱し降圧作用が弱まるおそれがある。
4. 交感神経刺激薬
本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンと交感神経刺激薬との併用により、交感神経刺激作用が増大し塩酸プソイドエフェドリンのもつ心血管作用を増強することが想定される。
5. 選択的 MAO-B 阻害剤
選択的 MAO-B 阻害剤の過量投与等により MAO-B 阻害の選択性が低下した場合、本剤の配合成分である塩酸プソイドエフェドリンとの併用により、交感神経刺激作用が増強され、血圧上昇等が起こるおそれがある。

８．副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

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、血管性浮腫、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 痙攣（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDH の上昇等があらわれることがある。

11.1.4 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少（いずれも頻度不明）

11.1.5 急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

発熱、紅斑、多数の小膿疱等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。

（解説）

＜初期症状＞

11.1.1 ショック、アナフィラキシー：呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管性浮腫、胸痛、潮紅

11.1.2 痙攣：眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面や四肢の筋攣縮

11.1.3 肝機能障害、黄疸：全身倦怠感、発熱、食欲不振、腹痛、肝腫大、腹部不快感、そう痒感、褐色尿

11.1.4 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少：発熱、咽頭痛

11.1.5 急性汎発性発疹性膿疱症：発熱、紅斑、多数の小膿疱

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～0.5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、疲労	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚
消化器	口渇	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎
過敏症	発疹	血管性浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇
腎臓・泌尿器		頻尿、排尿困難、尿閉
循環器		頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱
その他		味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白、月経異常

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. 国内臨床試験における副作用の種類と発現率

副作用の種類	発現症例数（%）	
	FEX60/PSE60群※注)（n＝173）	FEX60/PSE120群（n＝174）
神経系障害	—	2（1.1%）
頭痛	—	2（1.1%）
皮膚および皮下組織障害	1（0.6%）	1（0.6%）
全身性皮疹	—	1（0.6%）
発疹	1（0.6%）	—
一般・全身障害および投与部位の状態	—	2（1.1%）
疲労	—	1（0.6%）
口渇	—	1（0.6%）
全　　体	1（0.6%）	4（2.3%）

FEX：フェキソフェナジン塩酸塩、PSE：塩酸プソイドエフェドリン

※注)：ディレグラ配合錠の承認用量は FEX として 60mg 及び PSE として 120mg、1 日 2 回である。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12.臨床検査結果に及ぼす影響

フェキソフェナジン塩酸塩は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前から本剤の投与を中止すること。

（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_1 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、アレルゲン皮内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。本剤投与を一時中断し、検査を実施すること。

10．過量投与

13.過量投与

13.1 症状

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渇、頻脈、前胸部痛、動悸、高血圧、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠症、妄想や幻覚を伴う中毒性精神病、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿 pH が低下すると増加する。

13.2 処置

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

フェキソフェナジン塩酸塩は血液透析によって除去できない。

（解説）

13.2 処置

〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

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。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿 pH が低下すると増加する。なお、塩酸プソイドエフェドリンが血液透析によって除去できるかどうかは不明である。

11．適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- 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。
- 本剤は徐放層を含む錠剤であるため、噛んだり、砕いたりせず、水と一緒にそのまま服用すること。
- 糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。

（解説）

＜服用時＞

・本剤はそのまま服薬することにより、アレルギー性鼻炎と鼻閉に対する効果を持続するよう製剤設計されている。噛んだり、砕いたりすることで、通常の服用よりも放出が早くなり、血漿中濃度の上昇や効果の持続時間が短くなることが想定される。

・本剤は服用後ほとんど変形せず、糞便中に排出されることがある錠剤である。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照）

（2）安全性薬理試験

表Ⅸ-1. フェキソフェナジン塩酸塩（FEX）の安全性薬理試験成績

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	一般症状及び行動	多次元観察法	マウス 雄（3）	腹腔内	50～800 mg/kg	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	10～300 mg/kg	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
中枢及び体性神経系に対する作用	自発運動量	水平移動運動量測定装置	マウス 雄（9～10）	腹腔内	3～30 mg/kg	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	ペントバルビタール睡眠時間	マウス 雄（10）	腹腔内	3～30 mg/kg	影響なし
	痙攣作用	電撃、ペンチレンテトラゾール、ストリキニーネ及び3-メルカプトプロピオン酸誘発痙攣	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	400、800 mg/kg	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
	協調運動	回転棒遂行能	マウス 雄（10）	腹腔内	3～30 mg/kg	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	25、50 mg/kg	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_2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	0.3～3 mg/kg	影響なし
	局所麻酔作用	角膜反射	モルモット 雄（4）	点眼	0.8～3.2%	影響なし
		皮膚収縮反応	モルモット 雄（4）	皮内	0.4～1.6%	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

表Ⅸ-1．フェキソフェナジン塩酸塩（FEX）の安全性薬理試験成績（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
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸	自動運動	ウサギ 雄（5）	*in vitro*	10～100 μmol/L	30μmol/L以下：影響なし 100μmol/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）	*in vitro*	0.1～1 μmol/L	影響なし
	摘出気管	固有張力	モルモット 雄（4）	*in vitro*	1～100 μmol/L	10μmol/L以下：影響なし 100μmol/L：固有張力減少
		塩化カリウム（30mmol/L）収縮	モルモット 雄（4）	*in vitro*	3～100 μmol/L	10μmol/L以下：影響なし 30μmol/L以上：軽度弛緩
		カルバコール収縮	モルモット 雄（4）	*in vitro*	3～100 μmol/L	影響なし
	摘出血管	塩化カリウム（30mmol/L）収縮	ウサギ 雄（5）	*in vitro*	10～300 μmol/L	30μmol/L以下：影響なし 100μmol/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	3～30 mg/kg	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	麻酔下自律神経作動性による血圧及び心拍数変化	イヌ 雄（2） 雌（2）	静脈内	0.147～1.182 mg/kg（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	麻酔下後肢血管灌流標本	イヌ 雄・雌（計16）	静脈内	0.03～3 mg/kg	影響なし
呼吸器及び循環器系に対する作用	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	麻酔下	イヌ 雄（2） 雌（2）	静脈内	0.3～3 mg/kg	影響なし
	血圧及び心拍数	麻酔下	イヌ 雄（3） 雌（2）	静脈内	0.03～3 mg/kg	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）	*in vitro*	30～300 μg	100μg 以下：影響なし 30μg：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	0.1～7.0 mg/kg	平均動脈圧、心拍数、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	3～30 mg/kg	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	3、10 mg/kg	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	3、10 mg/kg	影響なし
水及び電解質代謝	尿量及び尿中電解質排出	尿量、尿中 Na^+、K^+ 及び Cl^- 排出量	ラット 雄（5）	腹腔内	3～30 mg/kg	10mg/kg 以下：影響なし 30mg/kg：Na^+及び Cl^- 排泄増加

表Ⅸ-1．フェキソフェナジン塩酸塩（FEX）の安全性薬理試験成績（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
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）	*in vitro*	0.1～0.2%	濃度依存的に溶血を惹起（EC_{50}：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 *ex vivo*	3～30 mg/kg	影響なし
	血小板凝集	ADP 凝集	ウサギ 雄（4）	*in vitro*	1～100 μmol/L	影響なし
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	パッチクランプ法	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	*in vitro*	10～100 μmol/L	Kv1.5 電流の不活性化を加速する（IC_{50}：214 μmol/L）が、可逆的で極めて弱い
			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	*in vitro*	HERG 3～1000 μmol/L Kv4.3 0.3～30 μmol/L	HERG 電流及び Kv4.3 電流を濃度依存的に抑制する（IC_{50}：30 及び 112 μmol/L）が極めて弱い
					30～100 μmol/L	HERG 電流阻害作用 IC_{50}：22.8 μmol/L
	内向き整流ｶﾘｳﾑﾁｬﾈﾙ、Na^+ﾁｬﾈﾙ、Ca^{2+}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	*in vitro*	0.01～10 μmol/L	内向き整流ｶﾘｳﾑﾁｬﾈﾙ（I_{K1}） 10 μmol/L：わずかに阻害 Na^+ﾁｬﾈﾙ（I_{Na}）、Ca^{2+}ﾁｬﾈﾙ（I_{Ca}）、遅延 K^+ﾁｬﾈﾙ（I_K）に影響なし
	変異 HERG ﾁｬﾈﾙに対する作用	ボルテージクランプ法	ｱﾌﾘｶﾂﾒｶﾞｴﾙ卵母細胞（変異 HERG 及び wild-type HERG ﾁｬﾈﾙを発現）	*in vitro*	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	麻酔下 QTc 間隔、心拍数 血圧	ウサギ 雄（4）	静脈内	3～10 mg/kg （1 時間注入）	影響なし
		無麻酔下 （無拘束） 心電図 心拍数	イヌ 雄（5）	経口	3～30 mg/kg （1 日 2 回 5 日間）	3mg/kg：影響なし 10mg/kg：5 日目に PR 間隔延長 30mg/kg：3 日目以降 QTc 間隔短縮
		1 ヵ月間反復投与	イヌ 雄･雌（各 4）	経口	80～803 mg/kg	影響なし
		1 ヵ月間反復投与	イヌ 雄･雌（各 3）	経口	90～900 mg/kg	影響なし
		6 ヵ月間反復投与	イヌ 雄･雌（各 3）	経口	100～900 mg/kg	影響なし

表Ⅸ-2. 塩酸プソイドエフェドリン（PSE）の安全性薬理試験成績

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
中枢神経系に対する作用	自発運動	洗い桶型簡易運動量測定装置	マウス 雄	腹腔内	50～200 mg/kg	50mg/kg：投与30分後から40分後に自発運動のわずかな低下。240分間の累積で有意な影響なし 100及び200mg/kg：投与30分後から40分後に自発運動のわずかな低下、50分以後わずかな亢進。240分間の累積では有意な影響なし
		回転かご	マウス 雄	腹腔内	50～200 mg/kg	50及び100mg/kg：初期に有意な車回しの低下、投与80分以後は有意な亢進。120分間の累積では影響なし 200mg/kg：投与70分後まで車回しの著明な低下。120分間の累積も有意な低下
		自発運動量測定装置	ラット	腹腔内	5～50 mg/kg	用量に依存して自発運動量の増加が認められた
	麻酔作用	ペントバルビタール睡眠時間	マウス 雄	腹腔内	50～200 mg/kg	100mg/kgで延長傾向を示したのみで、50及び200mg/kgは睡眠時間にほとんど影響なし
	常同行動	Greese and Iversen のrating scale	マウス 雄	腹腔内	50～200 mg/kg	200mg/kgで投与30分後から60分後にスコア3～4の常同行動が認められた
	体温	直腸温	マウス 雄	腹腔内	50～200 mg/kg	50mg/kg：投与40分後に1.2℃の低下、投与80分後まで持続 100mg/kg：投与20分後に1.0℃の低下、それ以降はほとんど変動なし 200mg/kg：投与20分後に1.4℃の低下、80分後から180分後まで（140分を除く）有意な上昇
平滑筋に対する作用	摘出気管支	ヒスタミン収縮	モルモット 雄	*in vitro*	10^{-5}～10^{-3} mol/L	濃度依存的に弛緩させた（ID_{50}：60×10^{-4}mol/L）
		アセチルコリン収縮	モルモット 雄	*in vitro*	10^{-6}～10^{-3} mol/L	濃度依存的に弛緩させた（ID_{50}：9.5×10^{-4}mol/L）
		トーヌス	モルモット 雄	*in vitro*	10^{-4}mol/L	影響なし
	気道収縮	ヒスタミン誘発気道抵抗	イヌ 雄雌	静脈内	0.125～1 mg/kg	ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制（ID_{50}：0.3mg/kg）
循環器系に対する作用	血圧、心拍数	麻酔下	イヌ	静脈内	0.5～3 mg/kg	0.5mg/kg以上で一過性の血圧上昇3mg/kgまで心拍数に影響なし
	血圧、血流量	麻酔下	イヌ	静脈内	0.5～1 mg/kg	初期は血圧上昇と同時に血流量増加、その後血流量減少（総頚動脈、外腸骨動脈、上腸間膜動脈）。椎骨動脈は血流量増加のみ

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験*[20]

FEX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、FEX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。

表Ⅸ-3．単回投与毒性試験

動物種	投与経路	薬剤及び投与量 （mg/kg）	最大非致死量 （mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）
ラット n＝10（各群）	経口	T単独：600	600	＞600
		P単独：420～3,200	1,000	1,300（LD_{50}：1,674）
		P420～3,200＋T600併用	P：1,300、T：600	P：1,800、T：600 （P の LD_{50}：3,017）
イヌ n＝3（原薬） n＝4（徐放剤）	経口	P単独（原薬）：175～350	175	200
		P単独（徐放製剤）：202～580	580	＞580
イヌ n＝1（各群）	経口	P単独（徐放製剤1）：510、593	—	510
		P単独（徐放製剤2）：507、600	507	600
		P単独（速放製剤）：193、233	193	233
イヌ n＝4（各群）	経口	P単独（速放製剤）：25、50を1日2回あるいは50、100を単回	25（1日 2回）あるいは 100（単回）	50（1日 2回）
		P単独（徐放製剤）：25～100	50	100

T：テルフェナジン　　P：塩酸プソイドエフェドリン

（２）反復投与毒性試験

１）PSE単独、テルフェナジン/PSE併用のラット3週間経口反復投与用量設定試験

SD ラットに PSE 単独（0～1200mg/kg/日）、テルフェナジン/PSE 併用（0/0～600/1200mg/kg/日）で 3 週間経口反復投与したところ、テルフェナジン/PSE 併用投与では 300/600mg/kg/日以上の群で、PSE 単独投与では雄で 300mg/kg/日以上、雌で 600mg/kg/日以上の群で死亡が認められた。死亡はおおむね投与開始後 24 時間から数日後に認められ、顕著に認められた症状は、抑うつ、振戦、鼻汁、過剰な流涎であった。PSE 単独あるいはテルフェナジン/PSE 併用投与で認められた症状及び死亡は、心血管系及び中枢神経系に対する PSE の過剰な薬理作用によるものと考えられた。無毒性量は判断できなかった。

２）テルフェナジン/PSE併用のラット経口3ヵ月間反復投与毒性試験

SD ラットにテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用（0/0、15/30、50/100、150/300mg/kg/日）で 3 ヵ月間経口反復投与したところ、忍容性は良好で、50/100mg/kg/日以上の群で体重増加量と摂餌量の軽微な減少、過剰な流涎、濡れた腹部及び脱毛が認められたのみであった。これらの変化は主に塩酸プソイドエフェドリンに起因するものと考えられた。無毒性量は 15/30mg/kg/日と判断された。

３）PSE徐放製剤のウサギ30日間経口投与毒性試験

NZW ウサギに PSE 徐放製剤（0、49、100、160.5mg/kg/日）を 30 日間経口反復投与したところ、160.5mg/kg/日を投与したウサギの全例で散瞳、数匹に不穏、過活動、1 匹に明らかな知覚過敏による皮膚の自傷が認められたが、49、100mg/kg/日群には症状の変化は認められなかった。高用量投与では軽度の体重減少作用も認められた。投与に起因する死亡は認められなかった。無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

４）PSE徐放製剤、速放製剤のイヌ30日間経口反復投与毒性試験

雑種犬に PSE 徐放製剤（0、10、25、50mg/kg/日）あるいは速放製剤（25、50mg/kg/日）を 30 日間経口反復投与したところ、散瞳、過活動、呼吸過多が認められた。過度のアドレナリン刺激作用により直接的あるいは間接的に生じた用量相関性のある摂餌量と体重の減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値の減少を除き、徐放製剤を投与した場合の忍容性は良好であった。速放製剤投与でも同様の変化が生じたが、その程度はより顕著であった。無毒性量は判断できなかった。

５）PSE速放製剤、徐放製剤のイヌ39日間経口投与毒性試験

ビーグル犬に PSE 徐放製剤（0、25、50、100mg/kg）を 1 日投与したところ、散瞳、不穏、過活動、振戦、浅速呼吸、痙攣が認められ、100mg/kg 投与群の雌 1 匹が死亡した。そのため 7 日間休薬した後に最高用量を 50mg/kg に減量して計 39 日間の反復投与毒性試験を実施したが、減量後の忍容性は良好であった。無毒性量は判断できなかった。雑種犬でも同様の変化が認められるかの確認のため、反復投与試験の休薬期間中に、雑種犬に対する徐放製剤 2 日間投与試験を行ったが、ビーグル犬と比べて症状は軽度であった。速放製剤でも同様の変化が認められるかの確認のため、ビーグル犬に対する速放製剤 1 日間投与試験も行ったが、徐放製剤と同様の症状がより早い時期に認められた。

６）テルフェナジン/PSE併用のイヌ経口3ヵ月間反復投与毒性試験

ビーグル犬に PSE 単独（5、50mg/kg/日）あるいはテルフェナジン/PSE 併用（0/0、2.5/5、12.5/25、25/50mg/kg/日）で 3 ヵ月間経口反復投与した試験では、初回投与 24 時間以内に 5 匹（テルフェナジン/PSE 併用投与の高用量 25/50mg/kg/日投与群の雄 3 匹、PSE 単独投与の高用量 50mg/kg/日投与群の雌 2 匹）が死亡し、雄 2 匹（テルフェナジン/PSE 併用投与の高用量群の 1 匹、PSE 単独投与の高用量群の 1 匹）が瀕死状態になったため安楽死させられた。両投与群をそれぞれ 20/40mg/kg/日、40mg/kg/日に減量した 2 日目以降は、用量相関性のある軽度のアドレナリン様作用（頭部痙動、過活動、運動失調、浅速呼吸、散瞳）及び一過性の体重、摂餌量の減少が認められたのみであり、減量後の忍容性は良好であった。無毒性量は PSE 単独投与で 5mg/kg/日、テルフェナジン/PSE 併用で 2.5/5mg/kg/日と判断された。

（３）遺伝毒性試験

変異原性

〈テルフェナジン〉

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。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

遺伝子毒性試験は実施していないが、硫酸エフェドリンでは、遺伝子毒性（Ames試験、CHO姉妹染色体交換誘導試験、CHO染色体異常誘導試験）で陰性との報告がある。

（４）がん原性試験

〈テルフェナジン〉

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。

〈塩酸プソイドエフェドリン〉

がん原性試験は実施していないが、硫酸エフェドリンでは、マウス及びラットがん原性試験（最高用量 27、10mg/kg/日相当）で陰性との報告がある。

（５） 生殖発生毒性試験

１）テルフェナジン/PSE併用のラット器官形成期投与毒性試験

明らかな催奇形性作用は認められなかったが、母動物毒性及び胎児毒性として、母動物の体重減少、胎児の体重減少、胎児の骨化遅延、波状肋骨を有する数匹の胎児が最高用量群（150/300mg/kg/日）で認められた。無毒性量は母動物で 15/30mg/kg/日、胚・胎児で 50/100mg/kg/日と判断された。

２）テルフェナジン/PSE併用のウサギ器官形成期投与毒性試験

黄体数、着床数、死亡胎児数、吸収胚数に群間の差は認められなかった。一腹児重量及び胎児重量の軽度減少が高用量群で認められたが、催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物で 30/60mg/kg/日、胚・胎児で 100/200mg/kg/日と判断された。

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

抗原性 [16)]

FEX 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：Passive Cutaneous Anaphylaxis）反応を調べた結果、PCA 反応は認められなかった。また、FEX を腹腔内投与して感作したモルモットに FEX 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：Active Systemic Anaphylactic）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	プソフェキ配合錠「SANIK」	なし
有効成分	フェキソフェナジン塩酸塩 塩酸プソイドエフェドリン	該当しない 劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：ディレグラ配合錠

７．国際誕生年月日

1997 年 9 月 22 日（ハイチ共和国での承認日）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	プソフェキ配合錠 「SANIK」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00347000	2020 年 12 月 11 日	2020 年 12 月 11 日
承継	〃	〃	〃	〃	2021 年 12 月 1 日

９．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

10．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

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
プソフェキ配合錠「SANIK」	4490100F1048	4490100F1048	128288701	622828801

14. 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。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 大久保公裕：アレルギー・免疫. 2012；19（11）：1770-1782
2） Sussman G.L. et al. : J. Allergy Clin.Immunol. 1999；104（1）：100-106（PMID：10400846）
3） Koss M. C., et al. : J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2002；47（1）：11-17（PMID：12387934）
4） Koss M. C., et al. : Am. J. Rhinol. 2002；16（1）：49-55（PMID：11895194）
5） Erickson C. H., et al. : Am. J. Rhinol. 2001；15（2）：83-90（PMID：11345158）
6） Rudolph K., et al. : Am. J. Rhinol. 2003；17（4）：227-232（PMID：12962193）
7） Tiniakov R. L., et al. : J. Appl. Physiol. 2003；94（5）：1821-1828（PMID：12547842）
8） Abdelaziz M. M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1998；101（3）：410-420（PMID：9525460）
9） Day J. H., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997；79（6）：533-540（PMID：9433370）
10）浦江明憲 他：臨床薬理. 2000；31(5)：639-648
11）Kanfer I., et al. : Pharmacotherapy. 1993；13（6 Pt2）：116S-128S（PMID：7507589）
12）Lucas B.D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1995；57（4）：398-402（PMID：7712667）
13）Till A. E., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979；211（3）：555-560（PMID：41938）
14）Kuntzman R. G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1971；12（1）：62-67（PMID：5541135）
15）石黒源之 他：日本透析医学会雑誌. 1992；25（12）：1329-1336
16）島田典招 他：基礎と臨床. 1988；22（5）：929-936

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
アレルギー性鼻炎	通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

同一有効成分を組み合わせた FEX60mg/PSE120mg 配合錠及び FEX180mg/PSE240mg 配合錠は、米国をはじめカナダ、ブラジル、オーストラリア、韓国、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域を中心に合計 30 ヵ国以上の国・地域で承認され、20 ヵ国以上で販売されている。（2021 年 12 月時点）これらの情報も有用と考え、表ⅫⅡ-1、表ⅫⅡ-2 に示す。

表ⅫⅡ-1．米国における ALLEGRA-D 12/24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION の承認状況

販売名	ALLEGRA-D 12 HOUR ALLERGY AND CONGESTION	ALLEGRA-D 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION
OTC 承認日	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
剤型・含量	FEX60mg/PSE120mg 配合錠	FEX180mg/PSE240mg 配合錠
効能又は効果	花粉症あるいは他の上気道のアレルギーによる下記症状の一時的な緩和： 鼻汁、くしゃみ、鼻閉、眼そう痒感、流涙、鼻/咽頭のそう痒 鼻道の腫れの軽減 副鼻腔うっ血及び圧迫感の一時的な緩和 鼻呼吸の一時的な回復	
用法及び用量	1 回 1 錠、1 日 2 回	1 回 1 錠、1 日 1 回

1997 年 12 月に米国で 1 日 2 回投与製剤である ALLEGRA-D12（FEX60mg/PSE120mg 配合錠）が、2004 年 10 月には 1 日 1 回投与製剤である ALLEGRA-D24（FEX180mg/PSE 240mg 配合錠）が医療用配合剤として、「成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う鼻閉、くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血などの症状の緩和」を効能又は効果として承認された。その後、2011 年 1 月にスイッチ OTC 薬として承認され、ALLEGRA-D 12 HOUR ALLERGY AND CONGESTION 及び ALLEGRA-D 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION が現在 OTC 薬として販売されており、医療用配合剤である ALLEGRA-D12 及び ALLEGRA-D24 は販売されていない。

表Ⅻ-2．フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠の主要な国での承認・販売状況（米国を除く）

国名	カナダ	オーストラリア	韓国	ブラジル
承認年月日	1999 年 3 月 26 日	2000 年 1 月 5 日	2000 年 4 月 14 日	1998 年 11 月 24 日
販売名	Allegra-D（OTC）	Telfast Decongestant（OTC）	Allegra-D（OTC）	Allegra-D
剤型・含量	FEX60mg/PSE120mg 配合錠			
効能又は効果	成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う ・くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血の緩和 ・鼻閉症状の一時的な緩和	成人及び 12 歳以上の小児の副鼻腔/鼻腔の鼻閉を伴う季節性及び通年性アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）の下記症状の緩和 ・副鼻腔及び鼻腔うっ血、くしゃみ、鼻のそう痒、鼻汁、流涙、眼そう痒、咽頭のそう痒	成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎に伴う ・くしゃみ、鼻漏、鼻/口蓋/咽頭のそう痒、眼そう痒感、流涙/充血、塩酸プソイドエフェドリンの投与が必要な鼻閉	成人及び 12 歳以上のアレルギー性鼻炎によくみられるくしゃみ、鼻感冒、鼻及び喉のそう痒感、鼻閉塞など、上気道のうっ血過程による症状を軽減する
用法及び用量	1 回 1 錠、1 日 2 回			

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）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	Fexofenadine	B2
	Pseudoephedrine	

（2026 年 10 月検索）

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）

Category 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、授乳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り、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】抜粋

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

授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、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 （2009 年 12 月　添付文書）	**Pediatric use** Safety and effectiveness of ALLEGRA-D 12 HOUR in children below the age of 12 years have not been established. In addition, the doses of the individual components in ALLEGRA-D 12HOUR exceed the recommended individual doses for pediatiric patients under 12 years of age. ALLEGRA-D 12 HOUR is not redommended for pediatric patients under 12 years of age.
オーストラリア （2009 年 1 月　添付文書）	**Paediatric Use** Safety and effectiveness of Telfast Decongestant in children below the age of 12 years have not been established.
カナダ （2010 年 5 月　添付文書）	**Pediatric Use** Safety and effectiveness of ALLEGRA-D have not been established in children under 12 years of age.

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

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する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。

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

（１）粉砕

本剤はそのまま服用することにより効果を持続するよう製剤設計されているため粉砕しないこと。
（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当資料なし

２．その他の関連資料

（１）社内資料引用一覧

*1） 安定性試験
*2） 吸収（相対的バイオアベイラビリティ）（2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.2）
*3） 【ALI11251 試験】FEX/PSE 配合錠の第Ⅰ相臨床試験（食事の影響および安全性の検討）（2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.2）
*4） 【PJPR0043 試験】FEX と PSE の薬物動態学的相互作用の検討（2002 年 4 月 15 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.（2））
*5） 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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.（1））
*6） フェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理
*7） フェキソフェナジン塩酸塩の薬理作用
*8） 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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.（2））
*9） 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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.2.（3）（4））
*10） フェキソフェナジン塩酸塩の吸収部位の検討試験
*11） 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
*12） 健常人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の蛋白結合（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅱ.2.（4））
*13） フェキソフェナジン塩酸塩の代謝の検討（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ（3））
*14） 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
*15） 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）（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ（2））
*16） 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
*17） 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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.（2））
*18） 腎機能障害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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.（4））
*19） 肝機能障害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（2000 年 9 月 22 日承認、申請資料概要へ.Ⅲ.3.（3））
*20） フェキソフェナジン塩酸塩の毒性

（２）医療機関向け・患者向け資材

プソフェキ配合錠「SANIK」を服用される方へ

