

## 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 [一部2018(2019年更新版)に準拠]

# アレルギー性疾患治療剤 プソフェキ®配合錠「SANIK」 PusoFeki®

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
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・発売年月日	承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載：2020年12月11日 販売年月日：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 <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2021年12月改訂（第2版）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	4. 用法及び用量に関連する注意	9
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> -----	13
<b>II. 名称に関する項目</b> -----	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
1. 販売名	2	2. 薬理作用	13
2. 一般名	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> -----	26
3. 構造式又は示性式	2	1. 血中濃度の推移・測定法	26
4. 分子式及び分子量	2	2. 薬物速度論的パラメータ	33
5. 化学名（命名法）	2	3. 吸収	33
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	4. 分布	34
7. CAS 登録番号	3	5. 代謝	38
<b>III. 有効成分に関する項目</b> -----	4	6. 排泄	39
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	39
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> -----	40
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	40
<b>IV. 製剤に関する項目</b> -----	7	2. 禁忌内容とその理由	40
1. 剤形	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
2. 製剤の組成	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	5. 重要な基本的注意とその理由	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	42
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	8. 副作用	42
7. 溶出性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
8. 生物学的試験法	8	10. 過量投与	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 適用上の注意	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	12. その他の注意	44
11. 力価	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> -----	45
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 薬理試験	45
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	2. 毒性試験	49
14. その他	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> -----	52
<b>V. 治療に関する項目</b> -----	9	1. 規制区分	52
1. 効能又は効果	9	2. 有効期間又は使用期限	52
2. 効能又は効果に関連する注意	9	3. 貯法・保存条件	52
3. 用法及び用量	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	52
		5. 承認条件等	52

6. 包装 .....	52
7. 容器の材質 .....	52
8. 同一成分・同効薬 .....	52
9. 国際誕生年月日 .....	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	52
11. 薬価基準収載年月日 .....	52
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.....	52
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	53
14. 再審査期間 .....	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	53
16. 各種コード .....	53
17. 保険給付上の注意 .....	53
<b>X I. 文献</b> -----	<b>54</b>
1. 引用文献 .....	54
2. その他の参考文献 .....	54
<b>X II. 参考資料</b> -----	<b>55</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	55
2. 海外における臨床支援情報 .....	56
<b>X III. 備考</b> -----	<b>58</b>
その他の関連資料 .....	58

## 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日から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、製造所が同一のオーソライズドジェネリックである。
- (2) 本剤の効能・効果はアレルギー性鼻炎である。  
(「V-1. 効能又は効果」の項参照)
- (3) 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、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. 副作用」の項参照)

## 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®

#### (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

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	塩酸プソイドエフェドリン

### 4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
フェキソフェナジン塩酸塩	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> ・HCl	538.12
塩酸プソイドエフェドリン	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO・HCl	201.69

### 5. 化学名 (命名法)

フェキソフェナジン塩酸塩	2-(4-{{(1 <i>RS</i> )-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenyl-methyl) piperidin-1-yl] butyl} phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride (IUPAC)
塩酸プソイドエフェドリン	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-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

**7. CAS 登録番号**

フェキソフェナジン塩酸塩	138452-21-8
塩酸プソイドエフェドリン	345-78-8



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

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>

###### 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

<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。
塩酸プソイドエフェドリン	該当資料なし

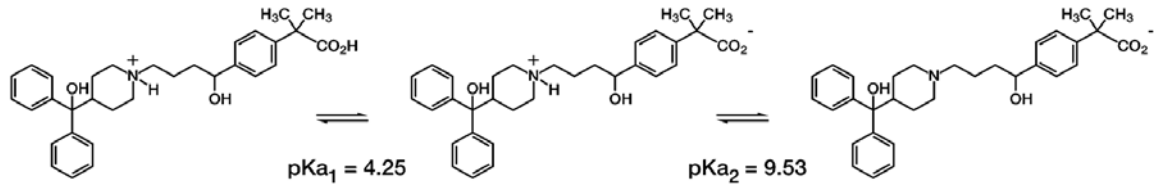
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

フェキソフェナジン塩酸塩	融点 199.3°C (自動融点測定装置)
塩酸プソイドエフェドリン	融点 182~186°C

(5) 酸塩基解離定数

<塩酸プソイドエフェドリン>

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°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

<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: 本品のメタノール溶液 (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°C・60%RH	ポリエチレン (密閉)	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C・75%RH	ポリエチレン (密閉)	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度, 40°C, 50°C 湿度: 30°C・ 90%RH	ポリエチレン (密閉)	6ヵ月	変化なし
		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)		

<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°C・60%RH	ポリエチレン (密閉)	60ヵ月	変化なし
加速試験	40°C・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

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」の確認試験による。
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」の確認試験による。

### 4. 有効成分の定量法

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。
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。

#### 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	色・剤形	外形			識別コード
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
プソフェキ配合錠 「SANIK」	うすいだいだい色の フィルムコート錠				n03
		17.5 (長径) 7.8 (短径)	6	588	

###### (2) 製剤の物性

(「IV-7. 溶出性」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

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中に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 を含有する。

###### (2) 添加物

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

###### (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

表IV-1. 製剤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±2℃・ 60±5%RH	PTP /アルミピロー	36ヵ月	安定であった
加速試験	40±2℃・ 75±5%RH	PTP /アルミピロー	6ヵ月	安定であった
苛酷試験 (温度)	50±2℃	無包装 (ガラスシャーレ)	3ヵ月	類縁物質のわずかな増加, 塩酸プソイドエフェドリン溶出率のわずかな低下が認められた
苛酷試験 (湿度)	25±2℃・ 90%RH	無包装 (ガラスシャーレ)	3ヵ月	錠剤のひび, 水分値の増加, フェキソフェナジン塩酸塩溶出率及び塩酸プソイドエフェドリン溶出率の変動が確認された
苛酷試験 (光)	D65ランプ	無包装 (ガラスシャーレ)	120万Lx・hr及び 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	安定であった

**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（物理化学的变化）**

該当しない

**7. 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。

**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**

液体クロマトグラフィー

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**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]

### 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
第 I 相	BDR11250* <sup>2)</sup>	日本人健康成人男子	—	◎	◎	相対的バイオアベイラビリティの検討, 安全性
第 I 相	ALI11251* <sup>1)</sup>	日本人健康成人男子	—	◎	◎	食事の影響の検討, 安全性
第 I 相	PJPR0043* <sup>9)</sup>	外国人健康成人 (米国)	—	○	○	薬物相互作用, 安全性
第 II / III 相	EFC11243 <sup>1)</sup>	日本人 季節性アレルギー性鼻炎患者	◎	◎	—	FEX60mg 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比較検討
第 III 相	PJPR0035 <sup>2)</sup>	外国人 季節性アレルギー性鼻炎患者 (カナダ)	○	○	—	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

## (2) 臨床効果

### 1) 国内臨床試験<sup>1)</sup>

季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg/塩酸プソイドエフェドリン 60mg（FEX60/PSE60 群）、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg/塩酸プソイドエフェドリン 120mg（FEX60/PSE120 群）又はフェキソフェナジン塩酸塩 60mg（FEX60 群）を 1 日 2 回 2 週間投与した国内二重盲検比較試験の結果、投与前からの鼻閉スコアの変化量について、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する優越性が検証された。

表 V-2. 鼻閉スコア

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±標準偏差

表 V-3. 鼻汁スコア，くしゃみスコア，眼症状スコア

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±標準偏差

### 2) 海外臨床試験<sup>2)</sup>

ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg/塩酸プソイドエフェドリン 120mg 配合錠 1 日 2 回 2 週間投与の有効性及び安全性を、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg（FEX60mg 1 日 2 回）及び塩酸プソイドエフェドリン 120mg（PSE 120mg 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。

FEX60 錠：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。

FEX30/PSE60 配合錠：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。

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験\*1)

日本人健康成人男子に FEX30/PSE60 配合錠 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、FEX30/PSE60 配合錠 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 FEX30/PSE60 配合錠 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。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験<sup>1)</sup>

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

#### 2) 比較試験

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、フェキソフェナジン塩酸塩 (FEX) 60mg (FEX60 群) [173 例]、FEX60mg と塩酸プソイドエフェドリン (PSE) 60mg 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 ( $-0.14 \pm 0.55$  vs  $-0.31 \pm 0.59$ ;  $p=0.0201$ )、FEX60/PSE120 群の鼻閉に対する効果が FEX60 群よりも優れていることが示された。

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 ( $-0.14 \pm 0.55$  vs  $-0.23 \pm 0.59$ ;  $p=0.2993$ )。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%) 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。



**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 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・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

FEX60 錠：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。

FEX30/PSE60 配合錠：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。

## 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

<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

### 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>

主な作用として選択的ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を有し, さらに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ケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する。

<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。

#### (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<sub>1</sub> 受容体拮抗作用<sup>\*3)</sup>

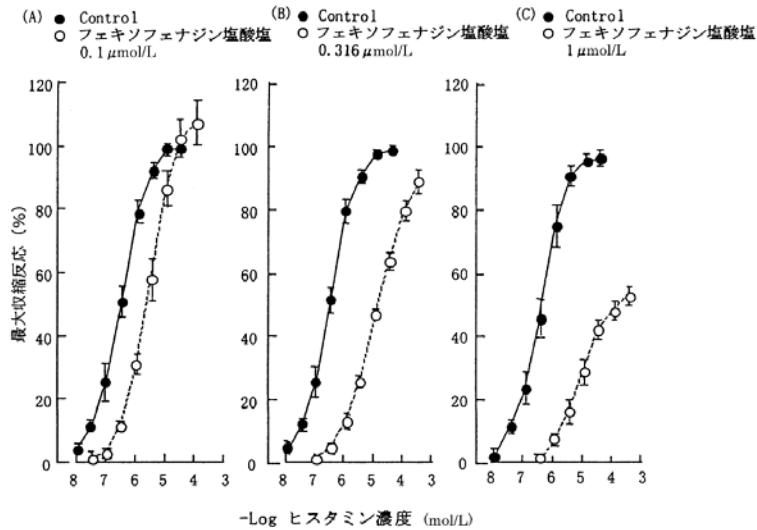
###### ①ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性

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-ピリ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。K<sub>i</sub> 値は, 176±36nmol/L (平均値±SE, n=4~5) であった。

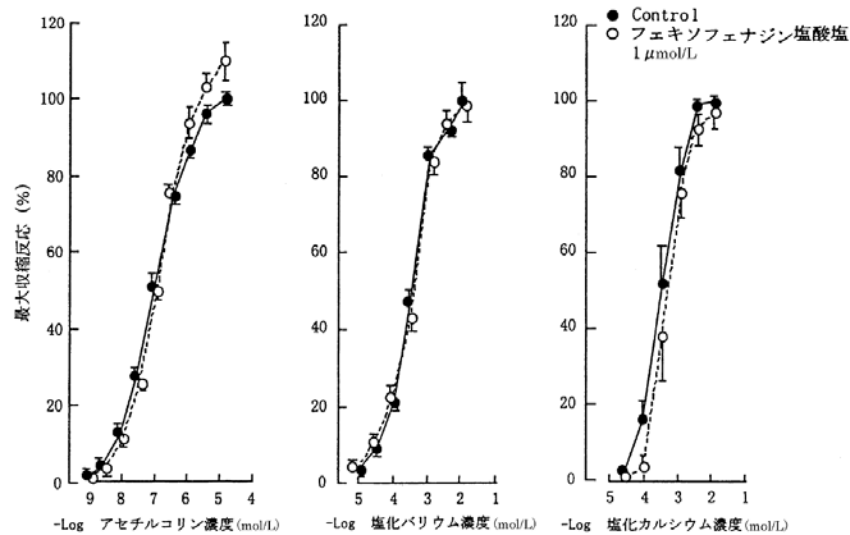
###### ②モルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮に対する作用

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)

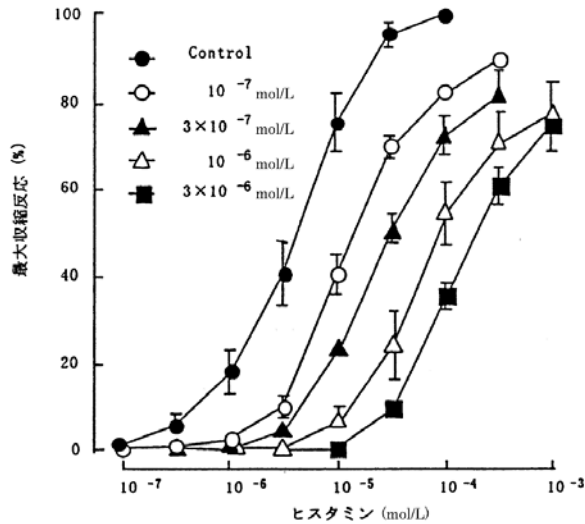


図VI-2. モルモット摘出回腸標本のアセチルコリン、塩化バリウム、塩化カルシウム収縮に対するフェキソフェナジン塩酸塩 (1 μmol/L) の効果 (平均値±SE, n=5)

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±SE, n=4) であった。

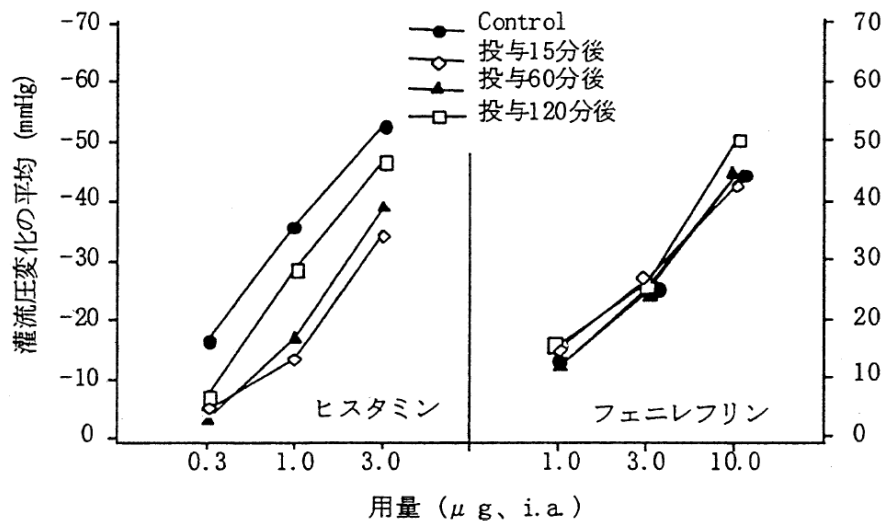


図VI-3. フェキソフェナジン塩酸塩のモルモット摘出気管標本のヒスタミン収縮に対する効果 (平均値±SE, n=4)

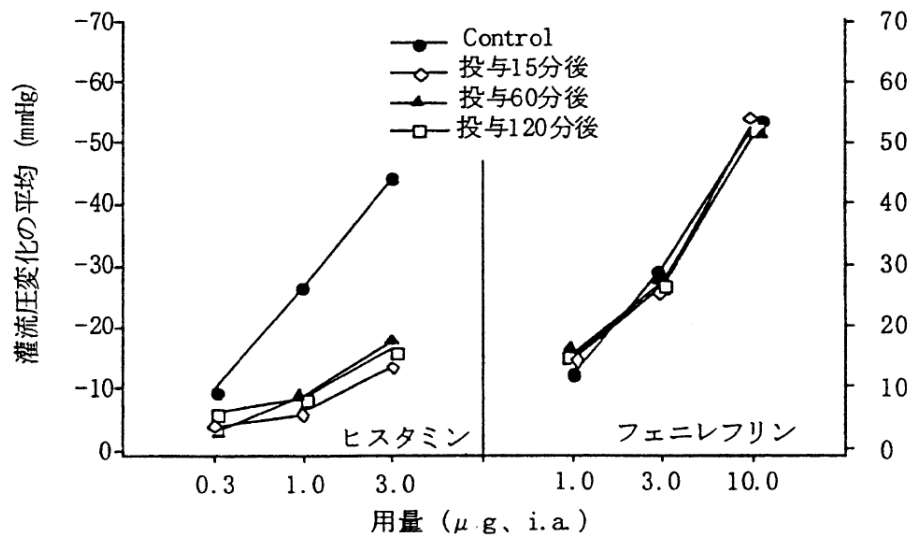
④麻酔犬後肢灌流標本のヒスタミン誘発血管拡張に対する作用

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 μg) 又はフェニレフリン (1 ~ 10 μg) 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。

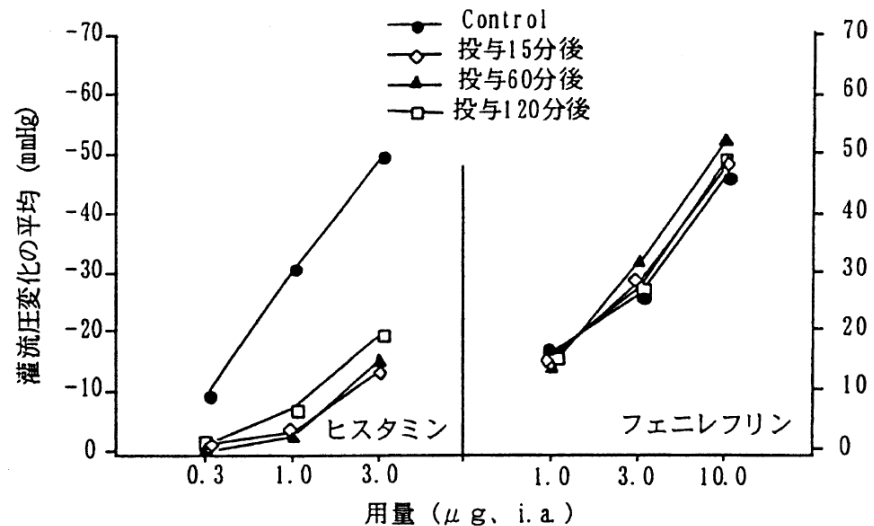
フェキソフェナジン塩酸塩 0.03mg/kg をヒスタミン投与の 15 分及び 1 時間前に投与することにより、ヒスタミン誘発灌流圧の低下は抑制された。0.3 及び 3mg/kg は、投与 2 時間後でもヒスタミン誘発反応を抑制した。フェキソフェナジン塩酸塩はフェニレフリンによる灌流圧の増加に対しては影響を及ぼさなかった (図VI-4~6)。



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

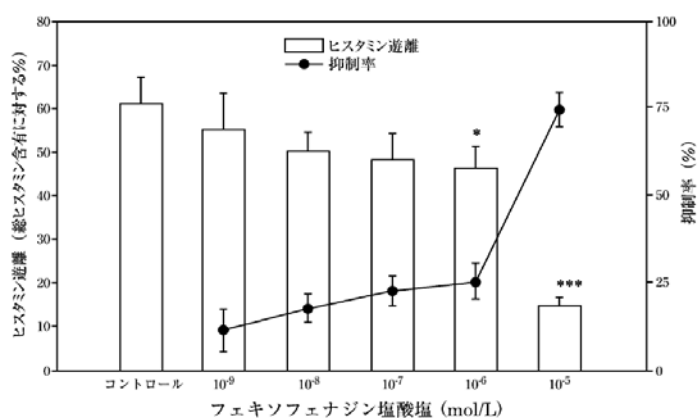
ペントバルビタール麻酔下のモルモットを用い、ヒスタミンの静脈内投与により発現する気道抵抗の上昇に対するフェキソフェナジン塩酸塩の作用について検討した。フェキソフェナジン塩酸塩 (0.1~6mg/kg) は、経口投与1時間後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose-Ratio<sub>2</sub> 値 (ヒスタミンの用量反応曲線を2倍右方へ平行移動させるのに必要な薬剤の用量) は 0.34~0.76mg/kg であった。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (0.05~1mg/kg) の静脈内投与でも投与10分及び30分後のヒスタミン誘発気道抵抗上昇を抑制し、その Dose-Ratio<sub>2</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\*3)

### 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

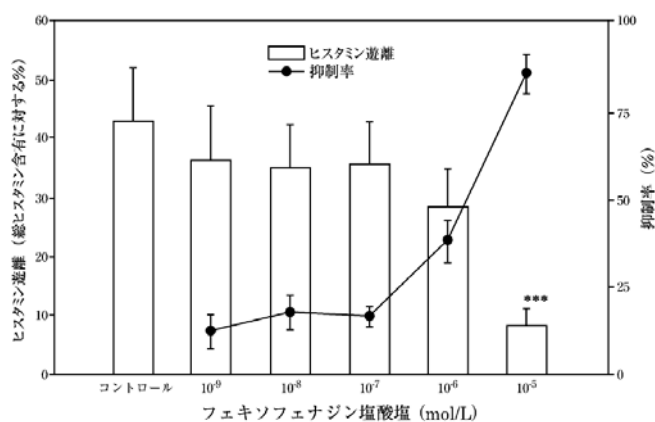
健康人末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球を抗ヒトIgE抗体で刺激し、遊離されるヒスタミンを蛍光分光光度計により測定した。また、健康人末梢血好酸球をA-23187で刺激し、遊離されるECP及びLTC<sub>4</sub>をELISA法により測定した。フェキソフェナジン塩酸塩は、抗ヒトIgE抗体刺激による健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を1μmol/Lで24.8±4.9%、10μmol/Lで74.2±4.9%（平均値±SE, n=6）抑制した（図VI-7）。同様に、抗ヒトIgE抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離を1μmol/Lで37.2±5.9%、10μmol/L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0.1μMで29.6±7.2%、1μmol/Lで37.7±7.4%、10μmol/Lで73.6±3.5%（平均値±SE, n=6~7）抑制し、LTC<sub>4</sub>遊離を1μmol/Lで47.3±6.0%、10μmol/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)



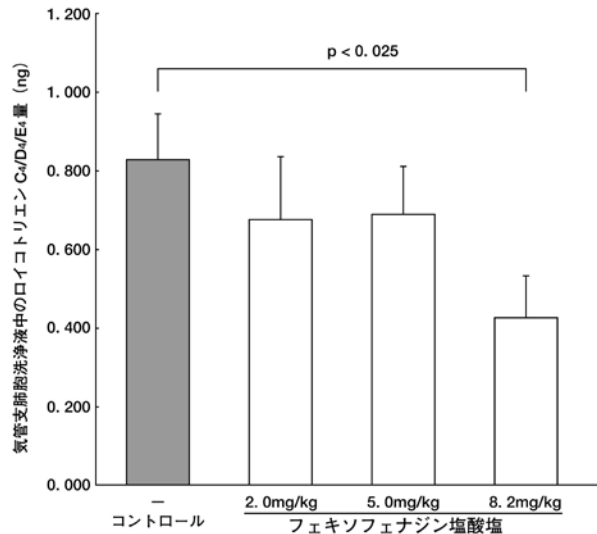
図VI-8. 抗ヒトIgE抗体刺激によるアトピー性皮膚炎患者末梢血白血球からのヒスタミン遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果

(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)。



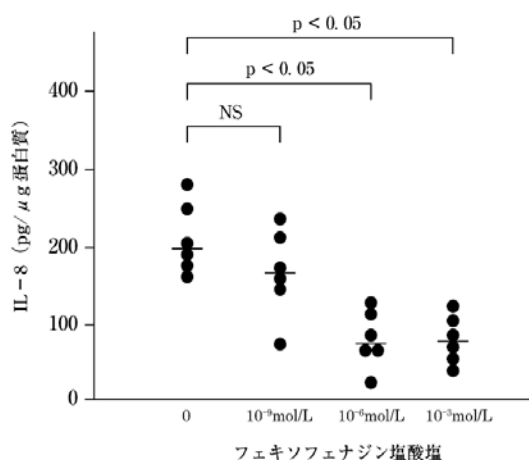
図VI-9. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおけるBALF中のロイコトリエン量に対する効果

(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)

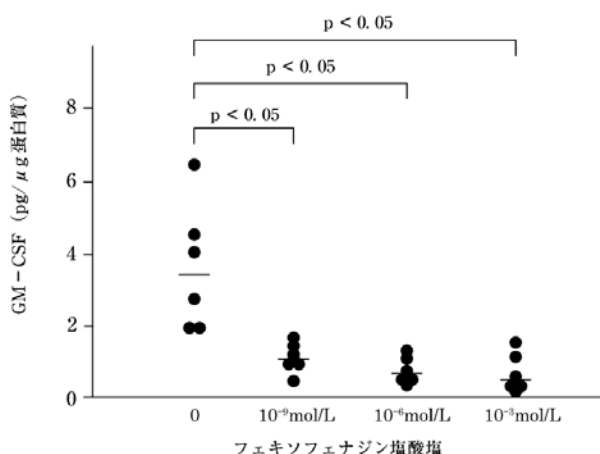
### 3) 好酸球, 炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用\*3)

#### 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)。

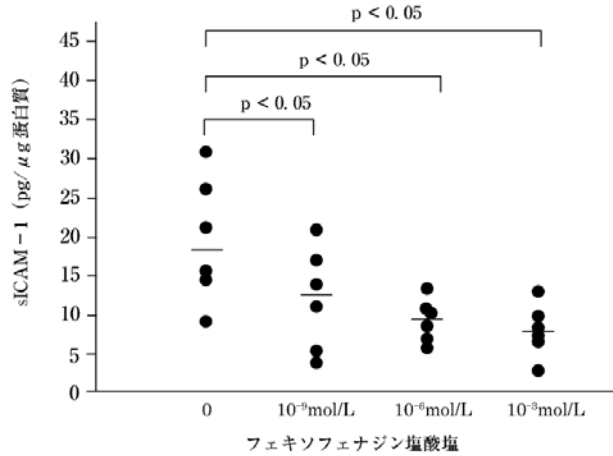


図VI-10. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの IL-8 遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (個別データと中央値, n=6, 補正した Mann-Whitney 検定, NS :  $p > 0.05$ )

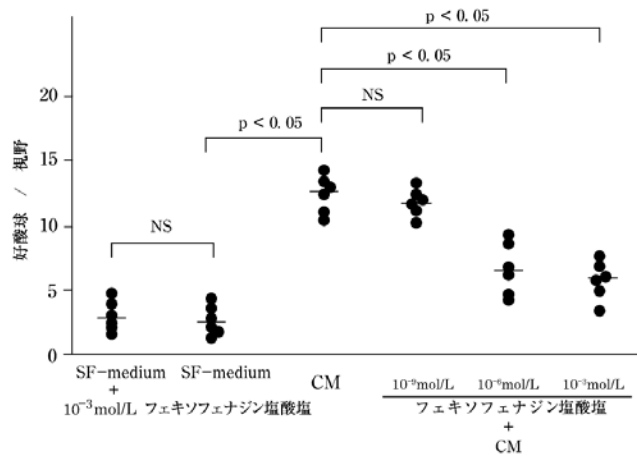


図VI-11. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からの GM-CSF 遊離に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (個別データと中央値, n=6, 補正した Mann-Whitney 検定)

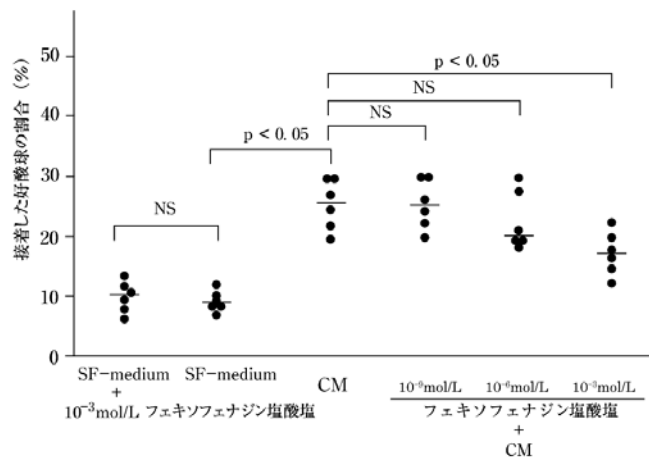




図VI-12. 活性化ヒト好酸球と共培養した季節性アレルギー性鼻炎患者由来単離鼻粘膜上皮細胞からのsICAM-1発現に対するフェキソフェナジン塩酸塩の効果 (個別データと中央値, n=6, 補正したMann-Whitney検定)



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ンネルに対する親和性\*3)

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-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体, タキキニン NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> 受容体及び L 型カルシウムチャン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ンネルに対する親和性

受容体/イオンチャンネル			IC <sub>50</sub> ( $\mu$ 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	$\alpha_1$	ラット脳	>10
	$\alpha_2$		>10
	$\beta$		>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 <sub>1A</sub>	ラット脳	>10
	5-HT <sub>2A</sub>		>10
L 型カルシウムチャンネル		ラット心臓	>10
タキキニン	NK <sub>1</sub>	モルモット肺 ヒト*2)	>10
	NK <sub>2</sub>		>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\*4)

##### ① II 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。

##### ② III 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. 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	—
プレドニゾロン	50	p.o.	8	1.52±0.06##	31.2

平均値±SE

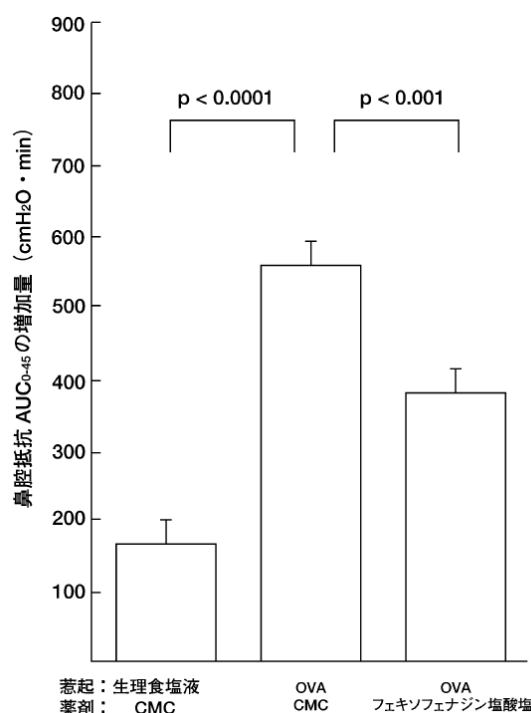
\*\* : p<0.01 Dunnett の多重比較検定による注射用水投与群との比較

## : 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<sup>\*3)</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%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。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)。

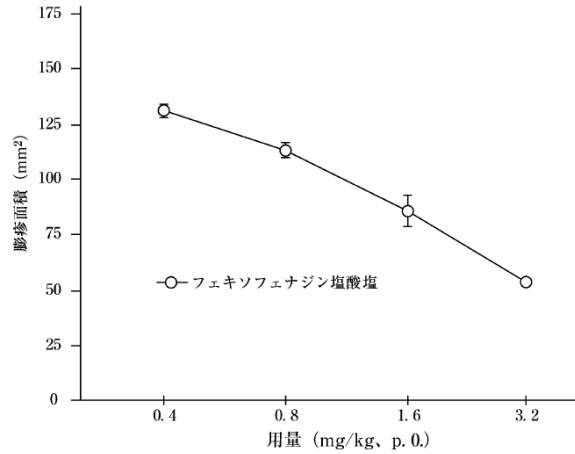


図VI-15. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対する効果 (平均値±SE, n=17~20, 投与用量 20mg/kg, Student の t-検定)

## 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>\*3)</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。

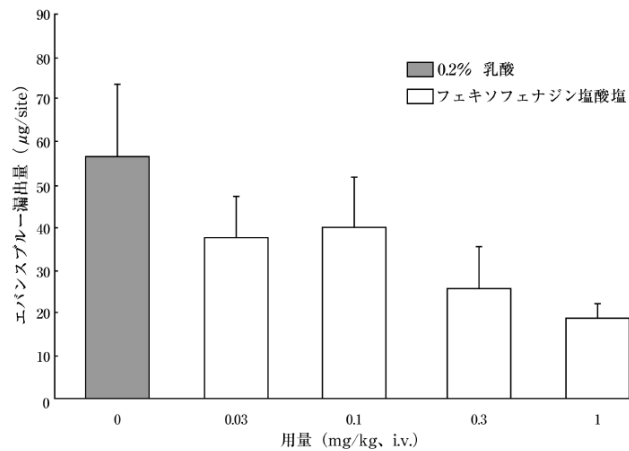
フェキソフェナジン塩酸塩 (0.4~3.2mg/kg) の経口投与は、投与 2 時間後のヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制した (図VI-16)。また、フェキソフェナジン塩酸塩 (1.6mg/kg) の膨疹抑制作用の経時的推移は、投与 2 時間後に最大抑制を示し、その後、抑制作用は徐々に減弱した。



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\*3)**

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>\*4)</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

薬剤	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		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±SE

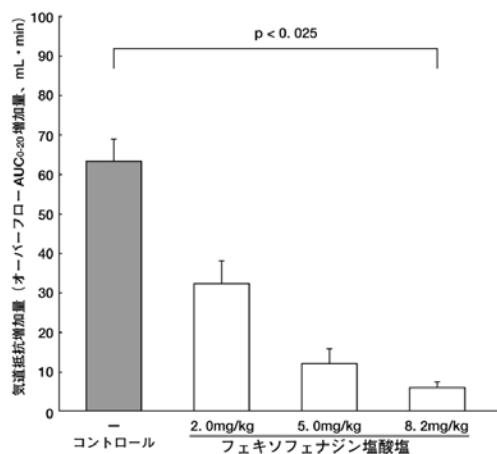
\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 Dunnett の多重比較検定による 0.5%CMC 投与群との比較

## : 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>\*3)</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)。

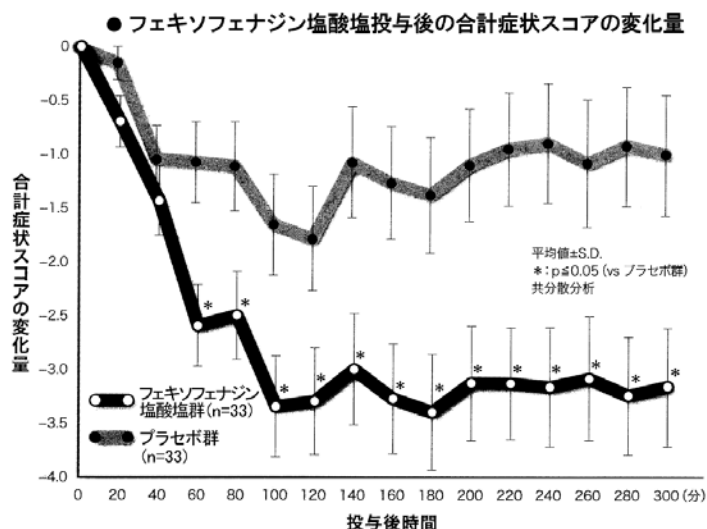


図VI-18. フェキソフェナジン塩酸塩経口投与のモルモット抗原誘発気道抵抗上昇に対する効果 (平均値±SE, n=12 [対照群およびフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群], n=8 [その他], Student の t 検定による対照群とフェキソフェナジン塩酸塩 8.2mg/kg 群との比較, フェキソフェナジン塩酸塩の用量を要因とする一元配置分散分析で, 用量主効果の自由度 1 への分解を実施し 1 次傾向のみ有意)

### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>4)</sup>

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、フェキソフェナジン塩酸塩 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)。



図VI-19.

### <塩酸プソイドエフェドリン>

#### 1) 鼻閉に対する作用<sup>5),6),7),8),9)</sup>

イヌへの塩酸プソイドエフェドリン 3mg/kg の経口投与及びネコへの塩酸プソイドエフェドリン 10mg/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. 塩酸プソイドエフェドリン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， 覚醒	経口	3mg/kg	Compound48/80 誘発鼻腔容積減少を抑制
イヌ， 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， 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， 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， 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・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\*2)

＜フェキソフェナジン塩酸塩＞

日本人健康成人男子 28 例に、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フェキソフェナジン濃度は速やかに上昇し、投与後 1.75 時間 (中央値) で最高血漿中濃度 315ng/mL (平均) に達した。

＜塩酸プソイドエフェドリン＞

日本人健康成人男子 28 例に、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濃度は投与後 5 時間 (中央値) で最高血漿中濃度 251ng/mL (平均) に達した。

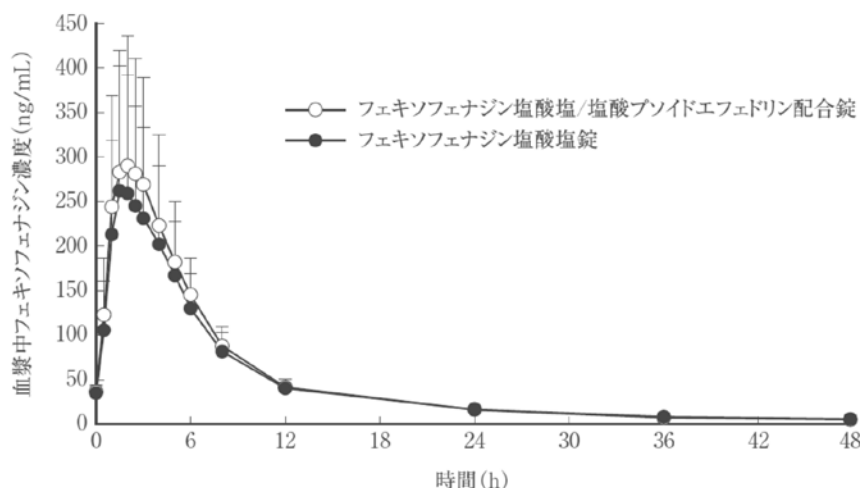
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における検討\*2)

＜フェキソフェナジン塩酸塩＞

日本人健康成人男子 28 例に、FEX60 錠 1 錠 (FEX60mg) 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 218ng/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 259ng/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 15.6 時間及び 18.4 時間であった。

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子 28 例に FEX60/PSE60 配合錠 2 錠又は FEX60 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バイオアベイラビリティは同様であった。



図VI-1. FEX30/PSE60 配合錠 2 錠又は FEX60 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

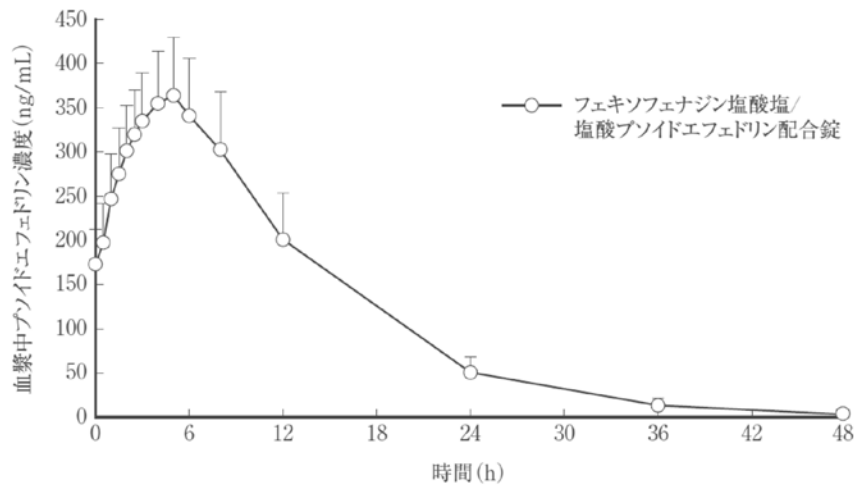
表VII-1. 血漿中フェキソフェナジン濃度パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2z</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
FEX60 錠 1 錠	207±92.5	1120±345	2.00 (1.00-6.00)	—	—
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠	315±126	1690±580	1.75 (1.00-5.00)	—	—
1 日 2 回 5 日間反復投与後					
FEX60 錠 1 錠	286±133	1610±589	1.50 (1.00-4.00)	15.3±10.7	41.7±13.7
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠	328±148	1790±613	1.75 (1.00-4.00)	18.4±8.58	37.6±12.9

平均値±SD, tmax は中央値 (最小値-最大値)

<塩酸プソイドエフェドリン>

日本人健康成人男子 28 例に, FEX60 錠 1 錠 (FEX60mg) 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, 初回投与後及の血漿中プソイドエフェドリンの tmax (中央値) はいずれも 5 時間, Cmax (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 tmax はいずれも 5 時間, Cmax はそれぞれ 186ng/mL 及び 371ng/mL であり, t<sub>1/2z</sub> はそれぞれ, 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, その蓄積比は約 1.6 であった。また, Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> に用量比例性が認められた。



図VII-2. FEX30/PSE60 配合錠 2 錠又は FEX60 錠 1 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

表VII-2. 血漿中プソイドエフェドリン濃度パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	tmax (hr)	t <sub>1/2z</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠	251±34.7	2240±339	5.00 (3.00-6.00)	—	—
1 日 2 回 5 日間反復投与後					
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠	371±64.0	3500±655	5.00 (2.50-6.02)	6.39±1.40	35.4±6.3

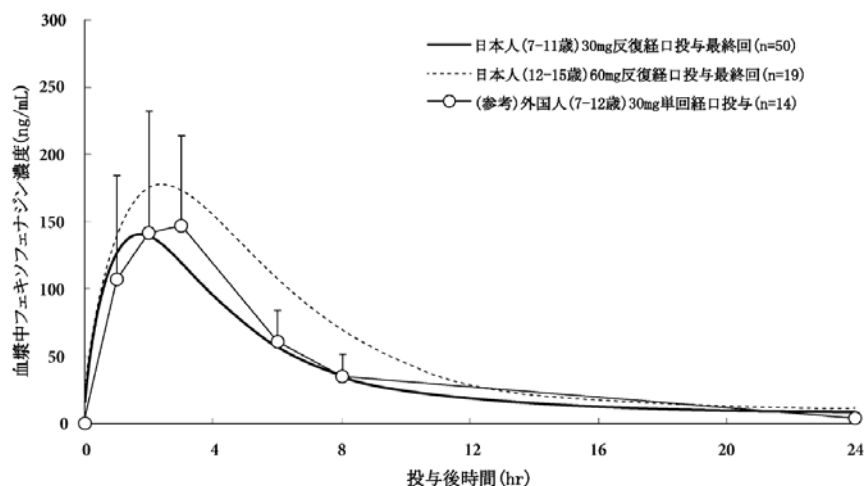
平均値±SD, tmax は中央値 (最小値-最大値)



## 2) 小児における検討

＜フェキソフェナジン塩酸塩＞\*5)

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シミュレーションカーブより求める  $AUC_{0-\infty}$  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。



図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	$AUC_{0-12}$ (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2z}$ (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

平均値±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

FEX60 錠：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。

※本項に示した FEX カプセル又は円形錠と FEX60 錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60 配合錠：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。

### 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＞\*6)

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<sub>0-∞</sub>は2906ng・hr/mL，C<sub>max</sub>は418ng/mL，t<sub>1/2</sub>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。

### 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＞\*7)

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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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。

### 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＞\*8)

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<sub>0-∞</sub>は2176ng・hr/mL，C<sub>max</sub>は281ng/mL，t<sub>1/2</sub>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。

### 6) 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＞\*9)

外国人健康成人男子22例に，FEX60錠を単独，又はFEX60錠及びPSE120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<sub>0-12</sub>が91.5%～117.4%，C<sub>max</sub>が78.5%～112.3%であり，血漿中フェキソフェナジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>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-4. 外国人健康成人男子にFEX60錠を単独，又はFEX60錠及びPSE120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 (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	A	269.67	56.19	231.68	C/A	93.87	78.5～112.3
	C	234.47	39.17	217.47			
AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	A	1,543.95	44.41	1,396.22	C/A	103.65	91.5～117.4
	C	1,530.23	33.05	1,447.19			

N=21, A : FEX60 単独投与, C : FEX60 及び PSE120 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>\*9)

外国人健康成人男子 22 例に，PSE120 錠を単独，又は FEX60 錠及び PSE120 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<sub>0-12</sub> が 93.3%～99.9%，C<sub>max</sub> が 94.0%～101.4% であり，血漿中プソイドエフェドリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> 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-5. 外国人健康成人男子に PSE120 錠を単独，又は FEX60 錠及び PSE120 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	B	415.06	22.01	404.63	C/B	97.64	94.0～101.4
	C	400.70	17.57	395.10			
AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	B	4,077.65	21.43	3,980.92	C/B	96.53	93.3～ 99.9
	C	3,910.74	18.96	3,842.74			

N=21, B : PSE120 単独投与, C : FEX60 及び PSE120 併用投与

③<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。C<sub>max</sub> 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。

i) エリスロマイシン<sup>10),\*10),\*11)</sup>

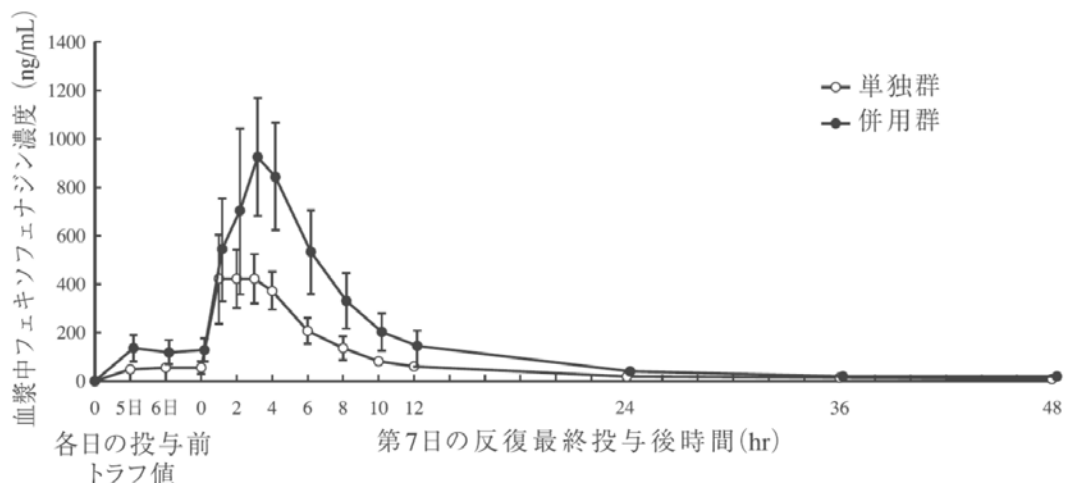
健康成人男子 18 例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠 1 回 120mg 1 日 2 回とエリスロマイシン 1 回 300mg 1 日 4 回 7 日間併用して反復経口投与したとき，血漿中フェキソフェナジンの C<sub>max</sub> はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約 2 倍に上昇した。一方，血漿中エリスロマイシン濃度には，併用による影響はなかった。

FEX60 錠：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。

※本項に示した FEX カプセル又は円形錠と FEX60 錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60 配合錠：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。



図VII-4. 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。

ii) **ケトコナゾール**\*12)

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。

iii) **オメプラゾール**\*13)

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)。

iv) **水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤**\*13)

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。

(4) **中毒域**

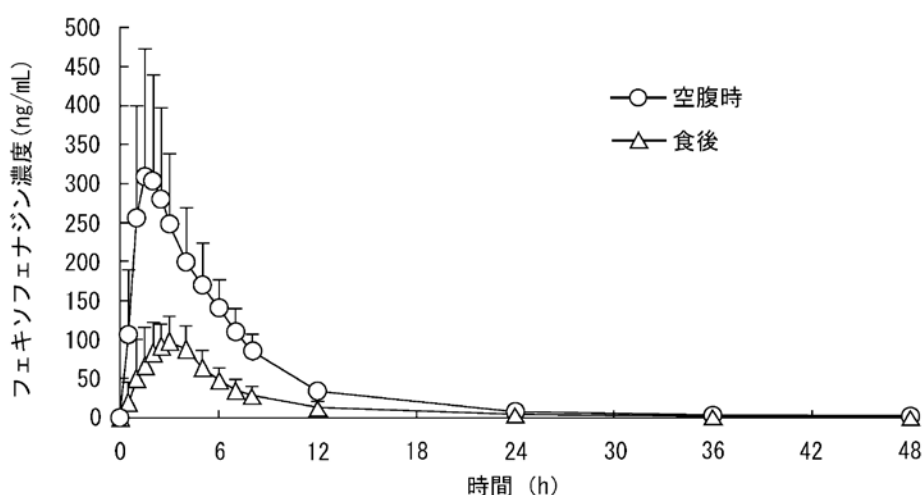
該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

＜フェキソフェナジン塩酸塩＞\*1)

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、 $AUC_{0-72}$  (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  $AUC_{0-72}$  ほどの差は見られなかった。



図VII-5. 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+SD)

表VII-6. 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)
$AUC_{0-72}$ (ng·hr/mL)	2080±602	770±185
$t_{1/2z}$ (h)	12.2±6.05	16.4±8.29

(平均値±SD), ※) : 中央値 (最少-最大)

FEX60 錠：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。

※本項に示した FEX カプセル又は円形錠と FEX60 錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60 配合錠：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) 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

<フェキソフェナジン塩酸塩>

37.6±12.9L/hr (平均±SD) ※

<塩酸プソイドエフェドリン>

35.4±6.3L/hr (平均±SD) ※

※定常状態における見かけの全身クリアランス

### (6) 分布容積\*2)

<フェキソフェナジン塩酸塩>

1,020±713L (平均±SD) ※

<塩酸プソイドエフェドリン>

323±79.2L (平均±SD) ※

※終末相における見かけの分布容積

### (7) 血漿蛋白結合率

<フェキソフェナジン塩酸塩>\*14)

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>\*11)

限外濾過法によりヒト血漿を用いた 0.2~1.8 μg/mL の濃度における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。

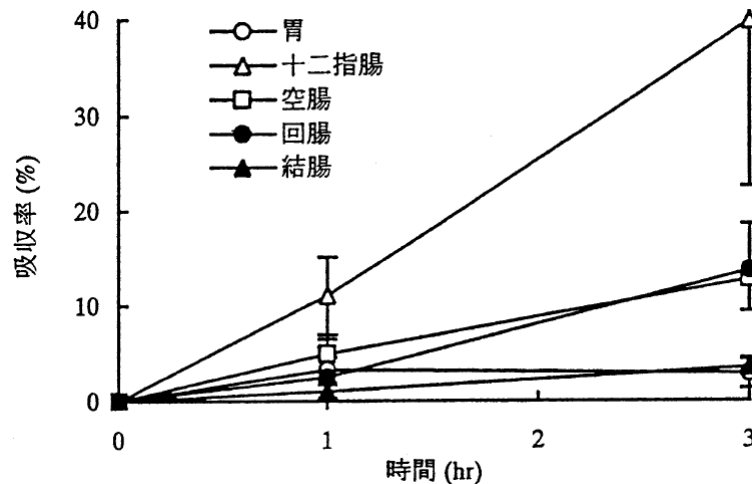
## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位\*15)

<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存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-6. <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 1>\*16)

<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。

<参考 2><sup>12)</sup>

塩酸プソイドエフェドリンは、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>

<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-7）。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。

FEX60 錠：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。

※本項に示した FEX カプセル又は円形錠と FEX60 錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60 配合錠：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。

表VII-7.  $^{14}\text{C}$ -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

<参考 2><sup>12)</sup>

塩酸プソイドエフェドリンは、ラットにおいて胎盤を通過することが示された。

### (3) 乳汁への移行性

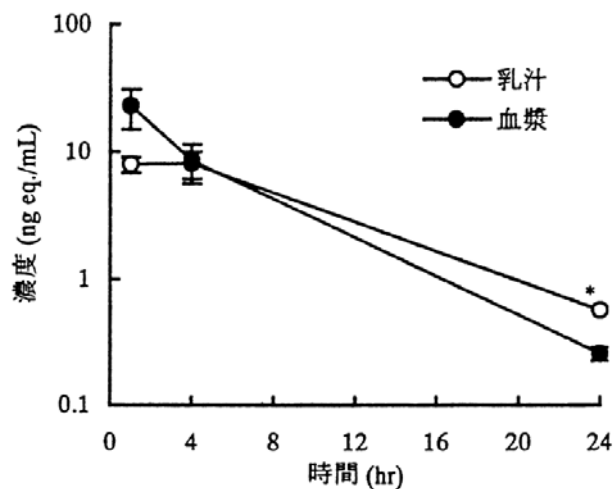
(「VIII-10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

<塩酸プソイドエフェドリン><sup>12)</sup>

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>\*<sup>16)</sup>

$^{14}\text{C}$ -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-7.  $^{14}\text{C}$ -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>13)</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-8 の通りであった。

表 VII-8. 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 1><sup>\*16)</sup>

<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。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。

FEX60 錠: 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。

※本項に示した FEX カプセル又は円形錠と FEX60 錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60 配合錠: 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。

表VII-9. <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
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±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

#### <参考 2>

<sup>14</sup>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-10) 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-10. ラットに  $^{14}\text{C}$ -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

## 5. 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>\*17)

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>\*12)

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(CYP450等)の分子種

該当資料なし(本剤はほとんど代謝されない。)

<参考>\*18)

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

FEX60錠: 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。

※本項に示したFEXカプセル又は円形錠とFEX60錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60配合錠: 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。

## (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

＜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\*19)。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\*17)。

＜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(外国人データ)<sup>12)</sup>。

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(外国人データ)<sup>14)</sup>。

### (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

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

(「VIII-13. 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<sup>15)</sup>。

FEX60錠：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。

※本項に示したFEXカプセル又は円形錠とFEX60錠は生物学的に同等であった。

FEX30/PSE60配合錠：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。

## 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〕

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 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。

### 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〕

続き

#### 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]

### (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]

### (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。

### (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。

### (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。

### (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]

## 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。
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。

## 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,  $\gamma$ -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。

## (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

## 9. 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。

## 10. 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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

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、嚙んだり、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。



## 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」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. フェキソフェナジン塩酸塩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2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，ベ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 <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	0.3~3 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)	<i>in vitro</i>	10~100 $\mu$ mol/L	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>	0.1~1 $\mu$ mol/L	影響なし
	摘出気管	固有張力	モルモット雄 (4)	<i>in vitro</i>	1~100 $\mu$ mol/L	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>	3~100 $\mu$ mol/L	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>	3~100 $\mu$ mol/L	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>	10~300 $\mu$ mol/L	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	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	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	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	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	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)	<i>in vitro</i>	30~300 $\mu$ g	100 $\mu$ g 以下：影響なし 30 $\mu$ g：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
水及び代謝電解質	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	3~30 mg/kg	10mg/kg 以下：影響なし 30mg/kg：Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄増加

表IX-1. フェキソフェナジン塩酸塩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)	<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>	3~30 mg/kg	影響なし
	血小板凝集	ADP 凝集	ウサギ雄 (4)	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	10~100 μmol/L	Kv1.5 電流の不活性化を加速する (IC <sub>50</sub> : 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	<i>in vitro</i>	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 <sub>50</sub> : 30 及び 112 μmol/L) が極めて弱い
					30~100 μmol/L	HERG 電流阻害作用 IC <sub>50</sub> : 22.8 μmol/L
	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>	0.01~10 μmol/L	内向き整流カリウムチャネル (I <sub>K1</sub> ) 10 μmol/L: わずかに阻害 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> ) 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	アフリカツマガエル卵母細胞 (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	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 ヶ月間反復投与		イヌ雄・雌 (各 4)	経口	80~803 mg/kg	影響なし	
1 ヶ月間反復投与		イヌ雄・雌 (各 3)	経口	90~900 mg/kg	影響なし	
6 ヶ月間反復投与		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	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> mol/L	濃度依存的に弛緩させた (ID <sub>50</sub> : 60 × 10 <sup>-4</sup> mol/L)
		アセチルコリン収縮	モルモット雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> mol/L	濃度依存的に弛緩させた (ID <sub>50</sub> : 9.5 × 10 <sup>-4</sup> mol/L)
		トーンス	モルモット雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> 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 <sub>50</sub> : 0.3mg/kg)	
対循環系作用	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(総頸動脈, 外腸骨動脈, 上腸間膜動脈)。椎骨動脈は血流量増加のみ

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>\*20)</sup>

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

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	経口	T 単独 : 600	600	> 600
		P 単独 : 420~3,200	1,000	1,300 (LD <sub>50</sub> : 1,674)
		P420~3,200+T600 併用	P : 1,300, T : 600	P : 1,800, T : 600 (P の LD <sub>50</sub> : 3,017)
イヌ	経口	P 単独 (原薬) : 175~350	175	200
		P 単独 (徐放製剤) : 202~580	580	> 580
イヌ	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	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) 塩酸プソイドエフェドリン単独、テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット 3 週間経口反復投与用量設定試験

SD ラットに塩酸プソイドエフェドリン単独 (0~1200mg/kg/日) , テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用 (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/塩酸プソイドエフェドリン併用投与では 300/600mg/kg/日以上の群で、塩酸プソイドエフェドリン単独投与では雄で 300mg/kg/日以上、雌で 600mg/kg/日以上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。塩酸プソイドエフェドリン単独あるいはテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン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塩酸プソイドエフェドリン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/塩酸プソイドエフェドリン併用のラット経口 3 ヶ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 ヶ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) 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤のウサギ 30 日間経口投与毒性試験

NZW ウサギに塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (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) 塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤, 速放製剤のイヌ 30 日間経口反復投与毒性試験

雑種犬に塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (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) 塩酸プソイドエフェドリン速放製剤, 徐放製剤のイヌ 39 日間経口投与毒性試験

ビーグル犬に塩酸プソイドエフェドリン徐放製剤 (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/塩酸プソイドエフェドリン併用のイヌ経口 3 ヶ月間反復投与毒性試験

ビーグル犬に塩酸プソイドエフェドリン単独 (5, 50mg/kg/日) あるいはテルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用 (0/0, 2.5/5, 12.5/25, 25/50mg/kg/日) で 3 ヶ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/塩酸プソイドエフェドリン併用投与の高用量 25/50mg/kg/日投与群の雄 3 匹, 塩酸プソイドエフェドリン単独投与の高用量 50mg/kg/日投与群の雌 2 匹) が死亡し, 雄 2 匹 (テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用投与の高用量群の 1 匹, 塩酸プソイドエフェドリン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 (頭部痙攣, 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。無毒性量は塩酸プソイドエフェドリン単独投与で 5mg/kg/日, テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン併用で 2.5/5mg/kg/日と判断された。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) テルフェナジン/塩酸プソイドエフェドリン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/塩酸プソイドエフェドリン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。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 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。

#### 2) がん原性

<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。

#### 3) 抗原性<sup>16)</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	プソフェキ配合錠「SANIK」	劇薬，処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
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. 有効期間又は使用期限

外箱に表示（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

（「規制区分」，「貯法・保存条件」の項参照）

#### （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

PTP包装：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50）

### 7. 容器の材質

PTP包装：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

アルミピロー包装：アルミラミネートフィルム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ディレグラ配合錠，アレグラ錠

同 効 薬：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，ピラスチン，デスロラタジン，ルパタジンフマル酸塩 等

### 9. 国際誕生年月日

1997年9月22日（ハイチ共和国での承認日）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
プソフェキ配合錠「SANIK」	2020年2月17日	30200AMX00347000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
プソフェキ配合錠「SANIK」	2020年12月11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
プソフェキ配合錠「SANIK」	4490100F1048	622828801	128288701

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

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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 カ国以上の国・地域で承認され、20 カ国以上で販売されている。これらの情報も有用と考え、表XII-1、表XII-2 に示す。

表XII-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	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・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・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・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・用量	1 回 1 錠, 1 日 2 回			

本邦における効能又は効果，用法及び用量

効能・効果	アレルギー性鼻炎
用法・用量	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. 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 (2009年1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。〔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)	<b>Pediatric use</b> 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 pediatric patients under 12 years of age. ALLEGRA-D 12 HOUR is not recommended for pediatric patients under 12 years of age.
オーストラリア (2009年1月 添付文書)	<b>Paediatric Use</b> 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)	<b>Pediatric Use</b> 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**

**小児等への投与**

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は確立していない。[使用経験がない。]

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

社内資料引用一覧

- \* 1) 【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）
- \* 2) 【BDR11250 試験】 FEX/PSE 配合錠の第 I 相臨床試験（相対的バイオアベイラビリティおよび安全性の検討）
- \* 3) フェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理
- \* 4) フェキソフェナジン塩酸塩の薬理作用
- \* 5) 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
- \* 6) 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
- \* 7) 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
- \* 8) 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
- \* 9) 【PJPR0043 試験】 FEX と PSE の薬物動態学的相互作用の検討
- \* 10) 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
- \* 11) 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
- \* 12) 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
- \* 13) 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
- \* 14) 健常人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の蛋白結合
- \* 15) フェキソフェナジン塩酸塩の吸収部位の検討試験
- \* 16) 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
- \* 17) フェキソフェナジン塩酸塩の代謝の検討
- \* 18) 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
- \* 19) 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）
- \* 20) フェキソフェナジン塩酸塩の毒性