



※2004年5月改訂（第4版）
※2003年7月改訂

貯 法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示

指定医薬品、要指示医薬品：注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

アレルギー性疾患治療剤

■ アレグラ[®]錠60mg

■ *allegra*[®] 60mg Tablets

■ 塩酸フェキソフェナジン製剤



✶Aventis

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

※1.組成

アレグラ錠：1錠中に塩酸フェキソフェナジン60mgを含有する。なお、添加物として結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ポビドン、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄を含有する。

2.製剤の性状

外 形	色・ 剤形	長さ (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
	うすい だい色 のフィルム コート錠	長径 12.1 短径 5.6	4.1	0.21	

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

【用法及び用量】

通常、成人には塩酸フェキソフェナジンとして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。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

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

2.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【 薬物動態 】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。

日本標準商品分類番号	
8 7 4 4 9	
承認番号	21200AMY00202
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年11月
効能追加	2002年4月
0204-00308	D0183108

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	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【 薬物動態 】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。

3.副作用

総症例7,212例中、1,127例（15.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛331件（4.6%）、眠気162件（2.2%）、嘔気83件（1.2%）であった。なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。（効能追加承認時）

(1)重大な副作用

①**ショック**…ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②**肝機能障害、黄疸**…AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	睡眠障害	頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	
血液		白血球減少	
過敏症^{注1)}	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅
肝 臓^{注2)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
そ の 他		胸痛	呼吸困難

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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

注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4.高齢者への投与

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

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6.小児等への投与

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

7.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、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。

8.過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

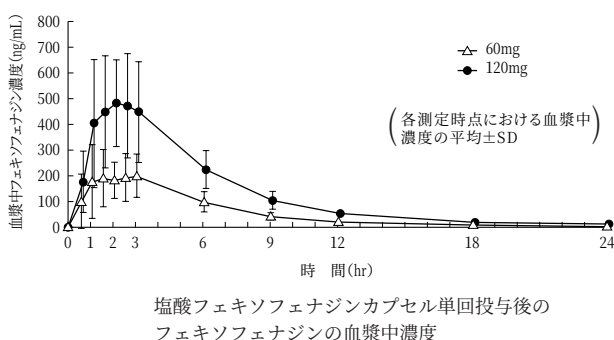
9.適用上の注意

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

【薬物動態】

1.血中濃度¹⁾

健康成人男子8例に塩酸フェキソフェナジンカプセル60mgを空腹時単回経口投与した時、血漿中フェキソフェナジン濃度は、すみやかに上昇し、投与後2.2時間で最高血漿中濃度248ng/mLに達した。血漿中濃度消失半減期は9.6時間であった。反復投与時には蓄積傾向はみられなかった。



血漿中濃度パラメータ

投与量	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/h)
60mg	1445±517	2.2±0.8	248±112	9.6±5.7	44.4±18.2
120mg	3412±969	1.9±0.7	564±221	13.8±8.9	35.0±9.3

(平均±SD)

2.吸収・代謝・排泄

健康成人男子8例に塩酸フェキソフェナジンカプセル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回収率は、11.1%であった¹⁾。

外国人健康成人男子に¹⁴C-塩酸フェキソフェナジン溶液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²⁾。

3.蛋白結合率³⁾

フェキソフェナジンの *in vivo* における血漿蛋白との結合率は、13～7359ng/mLの濃度範囲で60～82% (69.4±5.9%)であった。

4.高齢者での体内動態（外国人データ）⁴⁾

65歳以上の健康高齢者20例に塩酸フェキソフェナジンカプセル80mgを単回投与した時のフェキソフェナジンのAUC_{0-∞}は2906ng・hr/mL、C_{max}は418ng/mL、t_{1/2}は15.2hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

5.腎機能障害患者における体内動態（外国人データ）⁴⁾

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

(注) 本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

6.肝機能障害患者における体内動態（外国人データ）⁴⁾

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

(注) 本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

7.食事の影響（外国人データ）⁵⁾

健康成人男子22例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後（高脂肪食）に塩酸フェキソフェナジン錠120mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時のAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ15%及び14%減少した。日本人においても、クロスオーバー法による検討ではないが、塩酸フェキソフェナジン円形錠を食後投与した時のAUC_{0-∞}及びC_{max}から外国人と同様の食事の影響が推察された。

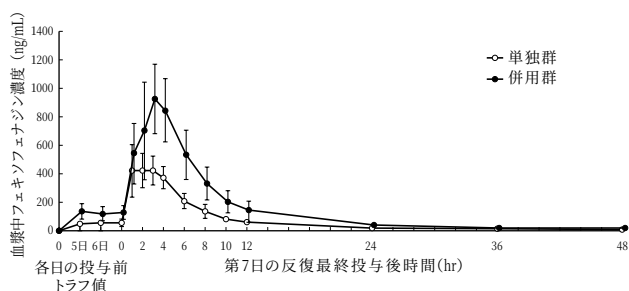
8.薬物相互作用

健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においてもQTcなどの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。C_{max}が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討⁶⁾も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

(1)エリスロマイシン^{7,8)}

健康成人男子18例に塩酸フェキソフェナジン円形錠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時、血漿中フェキソフェナジンのC_{max}は塩酸フェキソフェナジン単独投与時の約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。
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。



健康成人男子に塩酸フェキソフェナジン円形錠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時のフェキソフェナジンの血漿中濃度

(2) ケトコナゾール⁹⁾

健康成人男子23例に塩酸フェキソフェナジンカプセル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時、血漿中フェキソフェナジン濃度は塩酸フェキソフェナジン単独投与時の約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¹⁰⁾

健康成人男子23例に塩酸フェキソフェナジンカプセル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を単回投与した時、塩酸フェキソフェナジン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¹⁰⁾

健康成人男子22例に塩酸フェキソフェナジンカプセル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時、フェキソフェナジンのAUC₀₋₃₀及びC_{max}は塩酸フェキソフェナジン単独投与時の約40%減少した（外国人データ）。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

（注）本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。
なお、【薬物動態】の項に示したカプセル又は円形錠とアレグラ錠は生物学的に同等であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績

- (1) 承認申請時までに国内臨床試験として、慢性蕁麻疹患者を対象とした用量検索試験（解析対象214例）及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量比較試験（解析対象307例）が実施された。蕁麻疹の試験では、かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量を、鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計症状スコアの変化量を主要評価項目として評価した。^{11, 12)}

国内主要試験成績(1) (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定（共分散分析）
慢性蕁麻疹	10mg	74	5.68±0.25	-2.12±0.34	p=0.0042
	60mg	68	6.40±0.21	-3.53±0.33	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	105	6.74±0.14	0.07±0.18	p=0.0244
	60mg	100	6.64±0.14	-0.36±0.18	

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

- (2) アトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験は、かゆみスコアの変化量を主要評価項目として実施した。¹³⁾

国内主要試験成績(2) (かゆみスコア変化量 平均±SE)

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

また、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象に行われた一般臨床試験において、投与前後のかゆみスコア変化量として、それぞれ-1.89（95%信頼区間：[-2.26, -1.52]）及び-2.85（95%信頼区間：[-3.50, -2.20]）の改善がみられた。^{14, 15)}

2. 海外臨床成績^{16, 17)}

海外でのプラセボを対照として実施した二重盲検比較試験において、本剤はプラセボに比し症状スコアの有意な減少が示された。

海外主要試験成績（症状スコア変化量 平均±SE）

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定（共分散分析）
慢性蕁麻疹	プラセボ	90	1.92±0.09	-0.47±0.07	p=0.0001
	60mg	86	1.98±0.10	-1.07±0.07	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	141	8.88±0.14	-1.56±0.20	p=0.0001
	60mg	141	8.81±0.14	-2.64±0.20	

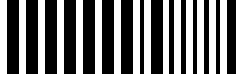
注：上記海外主要試験はプラセボを対照として3～4用量を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

3. 精神運動能に対する影響^{18, 19)}

健康成人に塩酸フェキソフェナジン120mg、第一世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、3剤3期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ワープロ入力試験に及ぼす影響を検討した時、その影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった。
ブタクサアレルギー患者に、塩酸フェキソフェナジン60mg、第一世代の抗ヒスタミン薬、アルコール及びプラセボを二重盲検、4剤4期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、シミュレーター上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、運転能力に及ぼす影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった（外国人データ）。

4. 心血管系へ及ぼす影響^{6, 20, 21)}

季節性アレルギー性鼻炎患者に塩酸フェキソフェナジンを1回240mgまで1日2回2週間投与したとき、プラセボと比較して、QTc間隔の有意な変化は見られなかった（外国人データ）。また、健康成人に塩酸フェキソフェナジンを1回60mg1日2回6ヵ月、1回400mg1日2回6.5日間及び240mg1日1回1年間投与しても、プラセボに比して、QTc間隔の有意な変動はみられなかった（外国人データ）。さらに、塩酸フェキソフェナジンにはクロン化したヒト心筋遅延整流K⁺チャンネルに対する影響は認められていない。



【薬効薬理】

塩酸フェキソフェナジンは、主な作用として選択的ヒスタミンH₁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薬剤である。

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用²²⁾

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

2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用²³⁾

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

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²⁴⁾

塩酸フェキソフェナジンは、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を10⁻⁶M以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養した時に培養上清中に遊離される炎症性サイトカインであるIL-8及びGM-CSFをそれぞれ10⁻⁶M以上及び10⁻⁹M以上で抑制し、細胞接着分子であるsICAM-1を10⁻⁹M以上で減少させた。

4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{22, 23)}

塩酸フェキソフェナジンは、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(10⁻⁶~10⁻⁹M)。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液(BALF)中のロイコトリエン量を減少させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

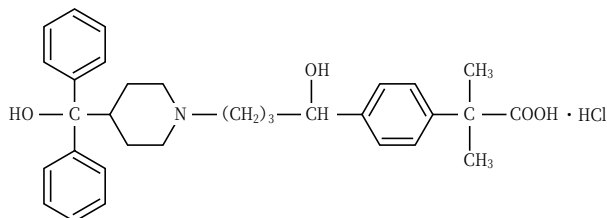
一般名：塩酸フェキソフェナジン
(fexofenadine hydrochloride)

化学名：(±)-2-[4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidino]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C₃₂H₃₉NO₄·HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶

けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品は旋光性を示さない。

分配係数：2.0 (pH7、水-オクタノール系)

【包装】

アレグラ錠60mg：

100錠 [10錠(PTP)×10]、
140錠 [14錠(PTP)×10]、
500錠 [10錠(PTP)×50]、
500錠(バラ)、
700錠 [14錠(PTP)×50]、
1000錠 [10錠(PTP)×100]

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 浦江明憲 他：臨床薬理, **31**(5), 639, 2000
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) Kawashima, M., et al. : Int Arch Allergy Immunol., **124**, 343, 2001
- 12) 社内資料
- *13) Kawashima, M., et al. : Br. J. Dermatol., **148**(6), 1212, 2003
- 14) 川島眞 他：臨床医薬, **18**(2), 297, 2002
- 15) 川島眞 他：臨床医薬, **18**(2), 319, 2002
- 16) Finn, A.F., et al. : J Allergy Clin. Immunol., **104**(5), 1071, 1999
- 17) Bernstein, D.I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol., **79**(5), 443, 1997
- 18) 浦江明憲 他：臨床薬理, **31**(5), 649, 2000
- 19) Weiler, J.M., et al. : Ann. Intern. Med., **132**, 354, 2000
- 20) Pratt, C.M., et al. : Am. J. Cardiol., **83**, 1451, 1999
- 21) Pratt, C., et al. : Clin Exp Allergy, **29**(Suppl.3), 212, 1999
- 22) 社内資料
- 23) 社内資料
- 24) Abdelaziz, M.M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **101**, 410, 1998

***【文献請求先】

アベンティス ファーマ株式会社

カスタマーサービス部 お客様相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎ 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造・販売：

アベンティス ファーマ株式会社

④ * 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号