

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 52

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	1
目 次	2
表 目 次	6
図 目 次	7
略号と用語の定義	8
1 製品開発の根拠.....	9
1.1 申請適用	9
1.2 対象疾患の病態及び治療法	9
1.2.1 アレルギー性鼻炎及びその薬物療法	9
1.2.2 現在の治療の問題点	12
1.2.3 新たな配合剤の必要性.....	13
1.2.4 本邦での FEX/PSE 配合剤の臨床上の位置づけ	17
1.3 FEX/PSE 配合剤の開発	18
1.3.1 薬理学的分類及び作用機序	18
1.3.2 ディレグラ配合錠.....	19
1.3.3 配合意義	19
1.3.4 臨床開発計画	20
1.3.4.1 海外における臨床開発.....	20
1.3.4.2 本邦における臨床開発計画	21
2 生物薬剤学に関する概括評価.....	23

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

3	臨床薬理に関する概括評価	24
3.1	ディレグラ配合錠投与時の薬物動態	24
3.1.1	フェキソフェナジンの薬物動態	24
3.1.2	プソイドエフェドリンの薬物動態.....	24
3.2	FEX と PSE の薬物動態学的相互作用の可能性	25
3.3	食事の影響.....	25
4	有効性の概括評価	26
4.1	緒言	26
4.2	試験デザイン及び方法.....	26
4.3	有効性の評価	27
4.4	有効性の結果	27
4.4.1	対象被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性	27
4.4.2	主要有効性評価項目	27
4.4.3	副次的有効性評価項目	29
4.4.3.1	鼻閉スコアの経時推移.....	29
4.4.3.2	3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコア	30
4.4.3.3	各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、眼症状及び日常生活の支障度）	31
4.4.3.4	鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）及び患者の印象	31
4.4.4	部分集団の検討.....	32
4.5	有効性に関する考察と結論	32
5	安全性の概括評価	33
5.1	安全性評価計画.....	33
5.2	曝露の程度.....	33

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

5.3	有害事象	35
5.3.1	相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）及び食事の影響試験（ALI11251 試験）	35
5.3.2	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）	35
5.3.3	海外第Ⅲ相 試験（PJPR0035 試験）	38
5.4	重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	39
5.4.1	死亡及び重篤な有害事象	39
5.4.2	治験薬の投与中止の原因となった有害事象	39
5.5	臨床検査データ及びバイタルサイン	40
5.6	部分集団及び特別な状況下における安全性	40
5.6.1	年齢、性別、BMI	40
5.6.2	安全性に関わるその他の事項	42
5.6.2.1	薬物相互作用	42
5.6.2.2	長期投与時の安全性	42
5.6.2.3	妊娠及び授乳時の使用	42
5.6.2.4	過量投与	42
5.6.2.5	離脱症状及び反跳現象	43
5.7	市販後の使用経験	43
5.7.1	国内市販後安全性情報	43
5.7.2	海外市販後安全性情報	43
5.8	安全性に関する考察及び結論	46
6	ベネフィットとリスクに関する結論	48
6.1	ベネフィット／リスク	48
6.1.1	ベネフィット	48
6.1.2	リスク	49
6.2	結論	50

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

7	参考文献	51
---	------------	----

表 目 次

表 1 - 通年性アレルギー性鼻炎の治療.....	11
表 2 - 季節性アレルギー性鼻炎の治療.....	12
表 3 - 米国における第 2 世代抗ヒスタミン薬とプソイドエフェドリン（塩酸塩又は硫酸塩）の配合剤 錠剤、カプセルー	14
表 4 - PSE を有効成分として含有する一般用医薬品（用法：1 日 2 回）	15
表 5 - PSE を有効成分として含有する一般用医薬品（用法：1 日 3 回）	15
表 6 - 臨床試験一覧表	22
表 7 - 鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団（EFC11243 試験）	28
表 8 - 塩酸プソイドエフェドリンの用量反応性の検討 - mITT 集団（EFC11243 試験）	29
表 9 - 治験薬の服薬期間 - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）	34
表 10 - TEAE の要約：例数（％） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）	36
表 11 - 因果関係が否定できない TEAE の要約：例数（％） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験） ...	36
表 12 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）	37
表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 - 安全性解析対象 集団（EFC11243 試験）	38
表 14 - ■■■ 年 ■ 月 ■ 日までに報告された器官別大分類別の有害事象報告件数（例数）	45

図 目 次

図 1 - アレルギー性鼻炎のメカニズム.....	10
図 2 - 鼻閉スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）	30
図 3 - 3鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）	31

略号と用語の定義

略語	英語：日本語
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
CL/F	Oral clearance：見かけの全身クリアランス
FEX	Fexofenadine hydrochloride：フェキソフェナジン塩酸塩
ITT 集団	Intent-to-Treat 集団：ランダム化された被験者の全体
抗 LTs 薬	抗 Leukotrienes 薬：抗ロイコトリエン薬
LS mean	Least squares mean：最小二乗平均
mITT 集団	modified Intent-to-Treat 集団：ITT 集団のうち、治験薬を1回でも服薬し、かつ主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量(治療期ベースライン)が利用可能な集団
PCSA	Potentially clinically significant abnormalities：臨床的に重要な異常
PSE	Pseudoephedrine hydrochloride (or hydrosulfate)：塩酸プソイドエフェドリン (または、硫酸プソイドエフェドリン)
$t_{1/2z}$	Half-life at terminal phase：終末相における消失半減期 (h)
TEAE	Treatment emergent adverse event：治験薬投与下有害事象
V_z/F	Oral volume of distribution associated with terminal phase：終末相における見かけの分布容積。

1 製品開発の根拠

1.1 申請適用

アレグラ（フェキソフェナジン塩酸塩、以下 FEX）は、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。

本邦では 2000 年に最初の承認を受け、現在では「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を効能又は効果とし、通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与、7 歳以上 12 歳未満の小児では、1 回 30 mg を 1 日 2 回経口投与の用法及び用量で承認されている。

本申請は、「アレルギー性鼻炎」を適応症とし、有効成分として 1 錠中にフェキソフェナジン塩酸塩（FEX）30 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン（以下、PSE）60 mg を含有する新医療用配合剤に係るものである。以下に予定とする効能又は効果、用法及び用量を示す。

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

【用法及び用量】

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 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 日 2 回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

1.2 対象疾患の病態及び治療法

1.2.1 アレルギー性鼻炎及びその薬物療法

アレルギー性鼻炎は、発作性反復性のくしゃみ、鼻汁及び鼻閉を 3 主徴とする、鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患であり、その好発時期から通年性と季節性に分かれ、前者の多くは室内塵、ダニアレルギーで、後者のほとんどが花粉症である。本邦のアレルギー性鼻炎の有症率は、1998 年から 2008 年の 10 年間で 29.8% から 39.4% と増加している。その内訳は、通年性アレルギー性鼻炎が 18.7% から 23.4%、スギ花粉症が 16.2% から 26.5%、スギ以外の花粉症が 10.9% から 15.4% であり、スギ花粉症の増加が著しい(1)。

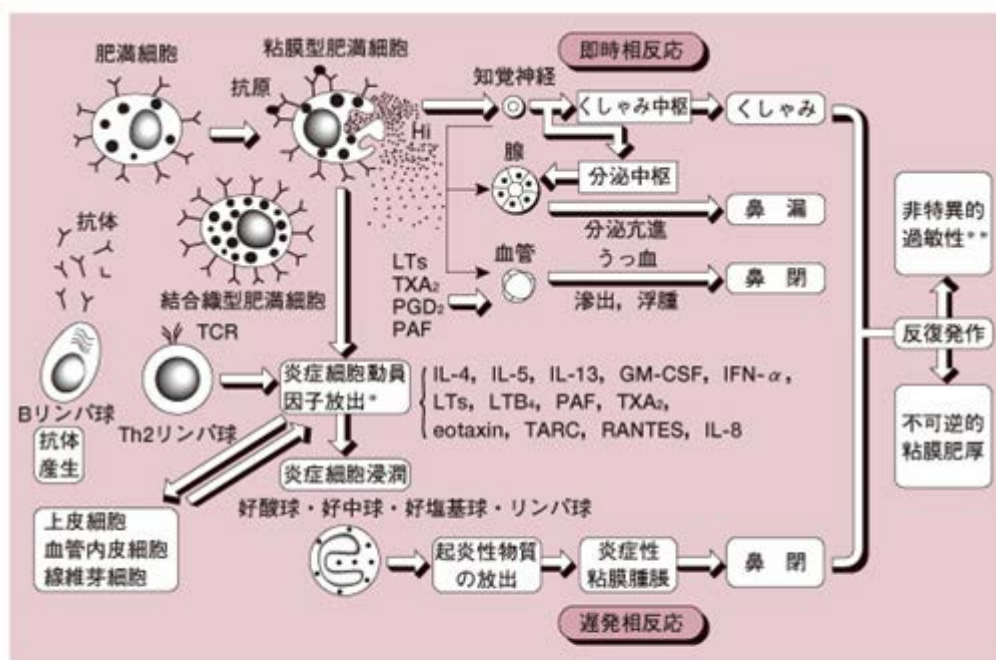
アレルギー性鼻炎患者は、発作期はもちろん間歇期にも鼻閉を伴う場合がある。鼻粘膜の特に下鼻甲介及び鼻中隔は血管に富んでおり、アレルギー反応とその慢性化からうっ血、浮腫、結合組織増生などをきたすことによって鼻閉が起こる。鼻閉は持続性であり、その 2 次症状（神経症状、睡眠障害、口呼吸、精神作業障害など）のため患者を苦しめることが知られている。アレルギー性鼻炎患者の QOL

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

に最も関係するのは鼻閉であるとの報告があり、鼻閉が重度の場合には睡眠障害による QOL の低下が著しい(1)(2)。

アレルギー性鼻炎の発症のメカニズムとして、3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）のうち、くしゃみや鼻汁は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与する（図 1）。「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版(1)では、この発症メカニズムより、くしゃみ、鼻汁の程度は強く相関するので両者をまとめて「くしゃみ・鼻漏型」、鼻閉が他の症状に比し特に強いときは「鼻閉型」、両型ほぼ同じ場合は「充全型」と定義している。またこのメカニズムより、抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果は、くしゃみや鼻汁に対する効果ほど強くない。

図 1 - アレルギー性鼻炎のメカニズム



Hi: ヒスタミン, LTs: ロイコトリエン, TXA₂: トロンボキサンA₂, PGD₂: プロスタグランジンD₂,
PAF: 血小板活性化因子, IL: インターロイキン, GM-CSF: 顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子,
IFN- α : インターフェロン- α , TARC: thymus and activation-regulated chemokine,
RANTES: regulated upon activation normal T expressed, and presumably secreted,
TCR: T細胞受容体

*遊走因子については、なお一定の見解が得られていないので可能性のあるものを並べたにすぎない。

**アレルギー反応の結果、起こると推定される。

（「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版）

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版(1)では、通年性アレルギー性鼻炎の中等症以上の「くしゃみ・鼻漏型」には第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬又は鼻噴霧用ステロイド薬のいずれか1つを使用又は鼻噴霧用ステロイド薬と併用することが、「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」には抗ロイコトリエン薬（以下、抗LTs薬）、抗プロスタグランジンD₂（抗PGD₂）、トロンボキサンA₂薬（TXA₂）又は鼻噴霧用ステロイド薬のいずれか1つを使用又は鼻噴霧用ステロイド薬と併用することが推奨されている。また、季節性アレルギー性鼻炎の中等症以上の「くしゃみ・鼻漏型」では第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬との併用が、「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」では第2世代抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、抗LTs薬の併用が、重症・最重症では必要に応じて点鼻用血管収縮薬、経口ステロイド薬の併用治療が推奨されている（表1、表2）。

表1 - 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
③ 病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2サイトカイン阻害薬 ①，②，③のいずれか1つ。	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2サイトカイン阻害薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬 ①，②，③，④のいずれか1つ。 必要に応じて①または②，③に④を併用する。	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬 ①，②，③のいずれか1つ。 必要に応じて①または②に③を併用する。	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5～7日間に限って用いる。
	鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術				
	特異的免疫療法				
	抗原除去・回避				

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数カ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。

抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬。

（「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版）

表 2 - 季節性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型
治療	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2サイトカ イン阻害薬 ④抗LTs薬 ⑤抗PGD ₂ ・ TXA ₂ 薬 ①, ②, ③, ④, ⑤のい ずれか1つ。	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用 ステロイド薬 ①と点眼薬で治 療を開始し, 必 要に応じて②を 追加。	第2世代 抗ヒスタミン薬 ＋ 鼻噴霧用 ステロイド薬	抗LTs薬 ＋ 鼻噴霧用 ステロイド薬 ＋ 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 ＋ 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬 ＋ 第2世代 抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血 管収縮薬を治療開始時 の7～10日間に限って 用いる。 鼻閉が特に強い症例で は経口ステロイド薬4 ～7日間処方での治療開 始することもある。
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬				点眼用抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬 またはステロイド薬
		鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術				
		特異的免疫療法				
		抗原除去・回避				

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。

抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬。

(「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版)

1.2.2 現在の治療の問題点

現在、アレルギー性鼻炎の患者にはまず抗ヒスタミン作用を有する薬剤が使用されており、そのうち鼻閉症状を有する患者では、抗LTs薬、鼻噴霧用ステロイド薬、点鼻用血管収縮薬が用いられているが、これらの薬剤ではそれぞれ以下のような問題が指摘されている。

抗LTs薬は、日中のくしゃみと鼻汁に対する効果では第2世代抗ヒスタミン薬の半分程度という報告があり、鼻症状に対する効果発現が服薬開始から1～2週間と遅く、複数の薬剤の併用が推奨されている(3)(1)。

鼻噴霧用ステロイド薬は、点鼻剤であるため経口製剤に比べ、携帯の不便さや人前で投与出来ない、投与後少なくとも10分はくしゃみ及び鼻をかむことを避けなければならない等の使用上のわずらわしさがある(4)。また、効果が強く副作用が少ないとされるが、専門でない医師又は患者がステロイド薬の副作用を懸念し十分なコンプライアンスが得られにくい(5)。さらに、鼻粘膜浮腫が強い場合には鼻

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

粘膜全体への十分な散布ができないため、鼻噴霧用ステロイド薬投与前に、即効性のある点鼻用血管収縮薬を投与することが推奨されている(1)。

点鼻用血管収縮薬 (α 交感神経刺激薬) は、鼻粘膜血管壁にある α 受容体に主に作用して血管を収縮させ鼻粘膜の腫脹や充血を改善させ鼻閉を改善する。作用は即効性であり数分以内に効果が見られる。実際の使用法としては、鼻閉が強い患者に対して即効性を期待すると同時に、鼻粘膜浮腫が強い場合の鼻噴霧用ステロイド薬の鼻粘膜全体への十分な散布を目的として、鼻噴霧用ステロイド薬使用 10~30 分前に 1 日 1~2 回使用する。1~2 週間を目安として、鼻噴霧用ステロイド薬の効果発現とともに休薬する。我が国では医療用医薬品としての経口製剤がない為、局所点鼻剤として用いられる。しかし、連続使用により効果の持続は短くなり、使用後反跳的に血管は拡張し、却って腫脹は増しさらに使用回数を増すという悪循環に陥る。そして、このような場合の治療には、鼻噴霧用ステロイド薬が用いられるが、その改善には時間がかかる。そのため、使用は 10 日以内の短期間とされている。現在、点鼻剤として、ナファゾリン硝酸塩 (プリビナ)、テトラヒドロゾリン硝酸塩 (ナーベル)、オキシメタゾリン塩酸塩 (ナシビン) 及びプレドニゾロンを含有した塩酸テトラヒドロゾリン配合剤 (コールタイジン) 等が市販されており、薬局で簡単に買えるためしばしば患者による乱用が指摘されている(1)(2)。

1.2.3 新たな配合剤の必要性

前述したように「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版(1)によると、中等症以上のアレルギー性鼻炎では、病型により組み合わせがやや異なるものの、鼻閉を有する患者では、鼻噴霧用ステロイド薬及び抗 LTs 薬など抗ヒスタミン薬以外の抗アレルギー薬との併用が推奨されており、点鼻用血管収縮薬は重症又は最重症患者への短期間の使用に限定されている (表 1、表 2)。

一方、海外では血管収縮薬として用いられる α 交感神経刺激薬は、点鼻剤に効果減弱や反動性血管拡張というリバウンド現象の問題があることから、経口剤が広く用いられており、最も繁用されているのは、PSE である。 α 交感神経刺激薬の経口投与では、点鼻剤で見られたような効果減弱やリバウンド現象は問題となっていない(4)。このため、抗ヒスタミン薬だけでは十分な効果が得られない鼻閉の改善を目的とし、抗ヒスタミン薬に α 交感神経刺激薬を配合した錠剤が市販されており、その市場占有率は高い(6)。

米国で使用可能な第 2 世代抗ヒスタミン薬と PSE の配合剤を表 3 に示す。

米国では、本邦でアレルギー性鼻炎の適応症を有するフェキソフェナジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、ロラタジンに加え、本邦では未承認のデスロラタジン、アクリバスチンにおいて PSE との配合剤が承認され、処方箋薬又は OTC 薬として使用されている。いずれの配合剤も、PSE の 1 日用量としては 240 mg が用いられている。OTC 薬として使用されている薬剤は、いずれも医療用医薬品として安全性及び有効性が確認された後に OTC 薬にスイッチされている。米国での 2010 年の IMS データに基づいた配合剤と単剤の合計に対する配合剤の占有率は、ロラタジン 100%、フェキソフェナジン塩酸塩 100%、デスロラタジン 100%、セチリジン塩酸塩 100% である。なお、米国での抗ヒスタミン薬と PSE の

2.5 臨床に関する概括評価

ディレグラ配合錠

配合剤の使用方法は、配合剤の論文報告や添付文書の記載内容から、抗ヒスタミン薬の抗ヒスタミン作用とPSEの鼻充血除去作用の両方を必要とする鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎が適切であるとされる(7)(8)。ただし、PSEに関連する禁忌（過敏症、狭隅角緑内障、尿閉、MAO阻害薬の併用、重症の高血圧症、重症の冠動脈疾患）がある患者では使用されない。

表 3 - 米国における第 2 世代抗ヒスタミン薬とプソイドエフェドリン（塩酸塩又は硫酸塩）の配合剤
錠剤、カプセル

抗ヒスタミン薬	商品名	有効成分 (用量)	剤形・用法
第 2 世代 (処方箋薬)			
デスロラタジン	CLARINEX-D 12 HOUR	デスロラタジン; 硫酸プソイドエフェドリン (2.5MG ; 120MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
	CLARINEX-D 24 HOUR	デスロラタジン; 硫酸プソイドエフェドリン (5MG ; 240MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
アクリバスチン	SEMPREX-D	アクリバスチン; 塩酸プソイドエフェドリン (8MG ; 60MG)	カプセル; 経口投与
第 2 世代 (OTC 薬)			
フェキソフェナジン塩酸塩	ALLEGRA-D 12 HOUR ALLERGY AND CONGESTION	フェキソフェナジン塩酸塩; 塩酸プソイドエフェドリン (60MG ; 120MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
	ALLEGRA-D 24 HOUR ALLERGY AND CONGESTION	フェキソフェナジン塩酸塩; 塩酸プソイドエフェドリン (180MG ; 240MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
セチリジン塩酸塩	ZYRTEC-D 12 HOUR	セチリジン塩酸塩; 塩酸プソイドエフェドリン (5MG ; 120MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
ロラタジン	CLARITIN-D	ロラタジン; 硫酸プソイドエフェドリン (5MG ; 120MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
	CLARITIN-D 24 HOUR	ロラタジン; 硫酸プソイドエフェドリン (10MG ; 240MG)	錠剤, 徐放性; 経口投与
第 2 世代抗ヒスタミン薬と PSE の配合剤は、FDA のホームページ http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/ で検索し、Marketing Status が Prescription 又は Over-the-counter、剤型が錠剤又はカプセルに該当するものを表示した。			

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

本邦においては、PSE は単味製剤としては販売されていないが「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に記載されており、鼻閉症状の緩和を目的とした成分（1 日最大分量 180 mg）として鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている（表 4、表 5）。しかし、現在、一般用医薬品として PSE と配合されている抗ヒスタミン薬は、マレイン酸クロルフェニラミンなど鎮静作用の強い第 1 世代抗ヒスタミン薬が用いられており、第 2 世代抗ヒスタミン薬との配合剤はない。その為、第 1 世代抗ヒスタミン薬との配合剤は、眠気を誘発するといった鎮静性の副作用のため、車の運転をする人、危険な作業をする人には推奨されない(1)。これに対し、FEX は抗ヒスタミン薬の中でも鎮静作用の影響が非常に少ない薬剤であり(9)、インペアード・パフォーマンスを示さないことが証明されていることから、自動車運転等の機械作業を行う場合でも服用可能であり、FEX と PSE を組み合わせた医療用配合剤の開発は意義あるものと考えられた。

表 4 - PSE を有効成分として含有する一般用医薬品（用法：1 日 2 回）

PSE の 1 回用量（1 日用量）		製品名〔製造販売会社〕
15 歳以上	7 歳以上 15 歳未満	
60 mg（120 mg）	30 mg（60 mg）	コルゲンコーワ鼻炎持続カプセル〔大昭製薬（株）〕、コンタック 600 プラス〔佐藤薬品工業（株）〕、プレコール持続性鼻炎カプセル L〔佐藤薬品工業（株）〕他
60 mg（120 mg）	-	パブロン鼻炎カプセル S〔大正製薬（株）〕、ベンザ鼻炎薬 α（1 日 2 回タイプ）〔武田薬品工業（株）、ダイト（株）〕
35 mg（70 mg）	-	カイゲン鼻炎カプセル 12〔堺化学工業（株）〕、新エザック鼻炎 L〔新新薬品工業（株）〕他
-	30 mg（60 mg）	パブロン鼻炎カプセル S 小児用〔大正製薬（株）〕

引用：JAPIC 医療用・一般用医薬品集＜2008 年 10 月版＞

表 5 - PSE を有効成分として含有する一般用医薬品（用法：1 日 3 回）

PSE の 1 回用量（1 日用量）				製品名〔製造販売会社〕
15 歳以上	11 歳以上 15 歳未満	7 歳以上 15 歳未満	低年齢	
60 mg (180 mg)	40 mg (120 mg)	-	7 歳以上 11 歳未満： 30 mg（90 mg） 3 歳以上 7 歳未満： 20 mg（60 mg）	ジキニン鼻炎 AG 顆粒〔全薬工業（株）〕、 平坂の鼻炎薬 D〔平坂製薬（株）〕
60 mg (180 mg)	40 mg (120 mg)	-	5 歳以上 11 歳未満： 20 mg（60 mg）	JPS 鼻炎錠〔ジェーピーエス製薬（株）〕、 アナクール鼻炎錠〔ジャパンメディック（株）〕、 新マイゼロン鼻炎錠〔ジャパンメディック（株）〕
60 mg (180 mg)	40 mg (120 mg)	-	-	アネトンアルメディ鼻炎錠〔ジョンソン・エンド・ジョンソン（株）〕
30 mg (180 mg) ^(c)	18 mg (108 mg) ^(c)	-	7 歳以上 11 歳未満： 15 mg（90 mg） ^(c) 3 歳以上 7 歳未満： 9 mg（54 mg） ^(c)	ノバエス鼻炎内服液〔森田薬品工業（株）〕 ^(a)

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

PSE の 1 回用量 (1 日用量)				製品名 [製造販売会社]
15 歳以上	11 歳以上 15 歳未満	7 歳以上 15 歳未満	低年齢	
20 mg (120 mg ^(c))	12 mg (72 mg ^(c))	-	7 歳以上 11 歳未満 : 10 mg (60 mg ^(c)) 3 歳以上 7 歳未満 : 6 mg (36 mg ^(c))	浅田飴新鼻炎シロップ [日野薬品工業 (株)] ^(a)
60 mg (180 mg)	-	30 mg (90 mg)	-	コールトル「鼻炎」PE 錠 [米田薬品 (株)]、 パブロン鼻炎錠 S [大正製薬 (株)]、パミ コール「鼻炎」K 錠 [米田薬品 (株)] 他
56 mg (168 mg)	-	28 mg (84 mg)	-	鼻炎カプセル A [新新薬品工業 (株)]
50 mg (150 mg)	-	25 mg (75 mg)	-	カイゲン鼻炎カプセル P [堺化学工業 (株)]、 クミアイ鼻炎カプセル S [佐藤薬品工業 (株)]、 スカイナー鼻炎 S 錠 [サンノーバ (株)]
40 mg (120 mg)	-	20 mg (60 mg)	-	オムニン鼻炎カプセル S [オール薬品工業 (株)]、新スパーク鼻炎カプセル S [滋賀 県製薬 (株)]、新タナベ鼻炎カプセル [滋 賀県製薬 (株)] 他
30 mg (90 mg)	-	15 mg (45 mg)	-	ルル鼻炎ミニカプセル [東亜薬品 (株)]
45 mg (135 mg)	-	-	-	ベンザブロック L [武田薬品工業 (株)]、武田 ヘルスケア (株)]、ベンザブロック L 錠 [武 田薬品工業 (株)]、武田ヘルスケア (株)]
40 mg (120 mg)	-	-	-	セビー鼻炎ソフト N [ゼリア新薬工業 (株)]、 ピタリワン鼻炎カプセル [至誠堂製薬 (株)] 他
35 mg (105 mg)	-	-	-	新ビノック鼻炎用カプセル [新新薬品工業 (株)]、プレコール鼻炎カプセル A [佐藤 薬品工業 (株)] 他
33.3 mg ^(d) (100 mg)	-	-	-	鼻炎カプセル「ベラ」A [中村薬品工業 (株)]、 リアント鼻炎カプセル [大師製薬 (株)]
30 mg (90 mg)	-	-	-	コールトル「鼻炎」PE ソフト [米田薬品 (株)]、 ジキナ鼻炎カプセル [(株) 富士薬品]、パ イロン鼻炎カプセル A [塩野義製薬 (株)] 他
20 mg (60 mg)	-	-	-	アルガード鼻炎ソフトカプセル EX [ロート製 薬 (株)]、ロート鼻炎ソフトカプセルユア N [ロート製薬 (株)]
-	-	-	3 歳以上 7 歳未満 : 10 mg (60 mg ^(c))	小児用ヒラミン鼻炎シロップ [松田薬品工業 (株)] ^(a)
-	-	-	3 歳以上 7 歳未満 : 10 mg (60 mg ^(c))	ストナリニシロップ小児用 [佐藤製薬 (株)] ^(b)

(a)用法は、通常 1 日 3 回、最大 1 日 6 回まで可。

(b)用法は、通常 1 日 4 回、最大 1 日 6 回まで可。

(c)1 日 6 回投与時の 1 日用量。

(d)1 日用量から算出した 1 回用量の概算値。

引用：JAPIC 医療用・一般用医薬品集<2008 年 10 月版>

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

■年■月から■年■月までにアレルギー性鼻炎患者に処方された薬物療法の状況を調査した結果、成人及び12歳以上の小児患者では、抗ヒスタミン薬の使用が最も多く■%、次いで鼻噴霧用ステロイド薬■%、抗LTs薬■%であった。点鼻用血管収縮薬は■%とその使用は少なかった。また、実際の処方状況としては■%が併用処方されており、内訳は抗ヒスタミン薬+鼻噴霧用ステロイド薬(■%)が最も多く、次いで抗ヒスタミン薬+抗LTs薬(■%)、抗ヒスタミン薬+その他(■%)、抗ヒスタミン薬+鼻噴霧用ステロイド薬+抗LTs薬(■%)であり、ガイドラインに準じて多くのアレルギー性鼻炎患者で2剤又は3剤の併用処方がされている(IMSデータより)。

以下に、抗ヒスタミン剤とPSEの配合剤と鼻噴霧用ステロイド薬、PSE単剤と抗LTs薬、及びFEXとPSEの配合剤とプラセボを比較した海外臨床試験の文献報告を紹介する。

抗ヒスタミン薬であるセチリジン塩酸塩とPSEの配合剤と、鼻噴霧用ステロイド薬であるブデソニドを鼻充血除去作用について比較した海外臨床試験では、鼻腔通気度検査と鼻腔写真の結果から、抗ヒスタミン薬とPSEの配合剤は鼻噴霧用ステロイド薬(ブデソニド)と比較して鼻閉に対する有効性が高いことが示唆されている(10)。また、抗LTs薬であるモンテルカストナトリウムとPSEを比較した海外臨床試験では、モンテルカストナトリウム群に対してPSE群は投与1日目に有意な鼻炎症状のスコアの低下を示し、PSEは抗LTs薬よりアレルギー性鼻炎の総合症状を早期に改善し、鼻閉症状の改善効果も大きいことが示されている(11)。さらに、FEXとPSEの配合剤を用いた海外市販後臨床試験では、FEX/PSE配合剤はアレルギー性鼻炎の総合症状の改善効果において投与後45分でプラセボと比較して有意差が認められた(12)。

これらのことから、抗ヒスタミン薬とPSEの配合剤の経口投与は、PSEにより鼻粘膜の充血や腫脹が軽減するので鼻閉の強い患者でも即効性が期待でき、鼻噴霧用ステロイドや抗LTs薬よりも鼻閉症状の改善効果が大きいと考えられる。また、複数の薬剤を併用しなければならない患者にとっては、使用薬剤を減らすことも期待できる。

1.2.4 本邦でのFEX/PSE配合剤の臨床上の位置づけ

抗ヒスタミン薬単剤と、抗ヒスタミン薬とPSEとの配合剤の臨床上の位置づけは、「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版(1)での治療法の選択(表1、表2)を参考にして、以下のように考えている。

季節性アレルギー性鼻炎の場合、初期療法では抗ヒスタミン薬や抗LTs薬などの単剤が推奨され、花粉飛散量の増加とともに症状の増悪がみられる場合には鼻噴霧用ステロイド薬を追加するなど併用療法にステップアップすることとされている。「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」では、抗ヒスタミン薬は鼻噴霧用ステロイド薬や抗LTs薬の併用が推奨されており、「くしゃみ・鼻漏型」においても鼻閉症状を伴う場合、抗ヒスタミン薬は軽症では鼻噴霧用ステロイド薬との併用が、中等症以上では点鼻用血管収縮薬、鼻噴霧用ステロイド薬、抗LTs薬との併用が推奨されている。以上より、季節性アレルギー性鼻炎患者において、抗ヒスタミン薬単剤で鼻閉に十分な効果が得られない患者では、

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

鼻閉に効果を示す薬剤の併用が必要となることから、抗ヒスタミン薬と PSE との配合剤は、こうした患者に対して有用であると考えられる。

通年性アレルギー性鼻炎の場合、抗ヒスタミン薬は軽症又は中等症以上の「くしゃみ・鼻漏型」に使用することとされ、中等症以上の「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」では推奨されていない。「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」では、鼻噴霧用ステロイド薬、抗 LTs 薬などが推奨されるが、鼻閉に加え、くしゃみ・鼻汁の症状もある場合には、これらの症状に対しても改善効果がある薬剤の使用が望まれる。経口の抗ヒスタミン薬を PSE と配合することにより、くしゃみ・鼻汁及び鼻閉のいずれの症状にも改善効果が期待できるため、「鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型」の通年性アレルギー性鼻炎患者であっても、くしゃみ・鼻汁の症状がある場合は FEX/PSE 配合剤は有用であると考ええる。

抗ヒスタミン薬単剤と FEX/PSE 配合剤の使い分けとしては、抗ヒスタミン薬単剤は季節性アレルギー性鼻炎の初期療法あるいは鼻閉症状を伴わないアレルギー性鼻炎に使用し、FEX/PSE 配合剤は鼻閉症状がみられるアレルギー性鼻炎患者に使用する。鼻閉症状が十分に治まってきた時期には、抗ヒスタミン薬単剤に切り替えて治療することも考慮する。また鼻閉症状を伴うが PSE の使用が好ましくない場合（例えば、PSE に関連する副作用の既往がある又は禁忌の患者）には、抗ヒスタミン薬単剤と他の薬剤（鼻噴霧用ステロイド薬など）を併用することが考えられる。

1.3 FEX/PSE 配合剤の開発

1.3.1 薬理学的分類及び作用機序

FEX は、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とする鎮静作用がほとんどない第 2 世代の抗アレルギー薬である。抗原刺激により肥満細胞などから遊離されるヒスタミンの作用を阻害することにより、アレルギー性鼻炎の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼のかゆみも改善する(13)。FEX は、国内外の臨床試験成績から、副作用発現頻度にプラセボと差がないことが確認されている。特に、他剤で問題となっている鎮静作用による眠気の副作用が少ない。その裏付けとして、大脳皮質のヒスタミン H_1 受容体の占拠がほとんどみられず、中枢神経系抑制作用が極めて低く(9)、インペアード・パフォーマンスを検討した試験(14)(15)(16)でもプラセボと差がないことが示されている。

PSE は、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する薬剤である。PSE は α 受容体を刺激して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(17)(18)。

前述したように、くしゃみや鼻汁は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与することから、FEX の鼻閉に対する効果は、くしゃみや鼻汁に対する効果ほど強くない。このため、くしゃみや鼻汁に対して効果を示す FEX と、作用機序が異なり鼻閉に対し有効な PSE を配合することにより、鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に対して FEX 単剤より高い改善効果が期待できる。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

1.3.2 ディレグラ配合錠

ディレグラ配合錠は、有効成分としてフェキソフェナジン塩酸塩（FEX）及び塩酸プソイドエフェドリン（PSE）を組み合わせた配合剤であり、海外で既に市販されている同じ成分の配合剤である Allegra-D12 の製剤技術を基にして、錠剤中の PSE の配合割合がプソイドエフェドリンとして 10% 以下となるよう賦形剤の量を変えて製造した FEX（速放）と PSE（徐放）を含有する製剤である。

用量の設定について、FEX は本邦で市販されているアレグラ錠の成人及び 12 歳以上の小児での承認用量である 1 回 60 mg 1 日 2 回（1 日用量 120 mg）とした。PSE は、本邦の一般用医薬品で鼻充血除去剤として広く使用されている 1 回 60 mg 1 日 2 回（1 日用量 120 mg）、及び米国で成人及び 12 歳以上の小児に承認されている Allegra-D12（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の治療用量である 1 回 120 mg 1 日 2 回（1 日用量 240 mg）の 2 用量について、国内第Ⅱ/Ⅲ試験で有効性・安全性の比較検討を行い、その試験の結果から 1 回 120 mg 1 日 2 回（1 日用量 240 mg）を至適用量として決定した。

1.3.3 配合意義

本剤の配合意義について、平成 17 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331009 号医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」に基づいて説明する。本剤は、薬食審査発第 0331009 号に示されたところの④配合意義に科学的合理性が認められるもの及び③患者の利便性の向上に明らかに資するものに該当すると考える。

④配合意義の科学的合理性

- アレルギー性鼻炎はくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみといった複数の症状に悩まされる病態であり、特に鼻閉は不眠などの原因にもなり 2 次症状を誘引し他の症状をも悪化させる可能性がある。一般的に抗ヒスタミン薬はくしゃみ、鼻汁、眼のかゆみに有効であるが、鼻閉に対する効果が強くないとされている。一方で α 交感神経刺激薬である PSE は、古くからその薬理作用及び副作用について広く知られる薬物であり、鼻粘膜のうっ血改善に有効であり、鼻閉が強い患者に対して即効性が期待できる。作用機序と効果の異なる抗ヒスタミン薬の FEX と PSE を配合することにより、アレルギー性鼻炎の主症状すべてに有効性を示すことができるので、配合意義に科学的合理性が認められるものと考えられる。なお、海外においては FEX のみならず数種の抗ヒスタミン薬と PSE の配合剤が、鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に対する治療薬として使用されており、また、本邦においても PSE が鼻充血除去成分として鼻炎用内服薬などの一般用医薬品に使用されている。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

③患者の利便性の向上

- 本邦でアレルギー性鼻炎の治療に使用される一般用医薬品として、PSE とマレイン酸クロルフェニラミンなど鎮静作用を有する抗ヒスタミン薬が配合されているが、これらの配合錠の服用により眠気を催すことがある。これに対して、インペアード・パフォーマンスを示さない FEX と PSE の配合剤である本剤を提供することは医療上の意義が高いと考える。
- 本邦において鼻閉を有する患者には、抗 LTs 薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬の単剤または併用が推奨される。抗 LTs 薬単独ではくしゃみ、鼻汁に対する効果が弱く複数の薬剤の併用が必要となり、また、鼻噴霧用ステロイド薬は、点鼻剤であるため使用上のわずらわしさがあることから、抗ヒスタミン薬と点鼻剤（鼻噴霧用ステロイド薬）との併用患者における服薬コンプライアンスは必ずしも高くはない。経口投与の本配合剤は、抗 LTs 薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬の単剤よりも鼻閉症状の改善効果が大きいと考えられ、さらに、くしゃみ、鼻汁、及び眼のかゆみの抑制が期待できることは患者の利便性の向上に資するものである。また、鼻閉が強く、鼻噴霧用ステロイド薬の鼻粘膜全体への十分な散布ができない場合には、本剤を第一選択薬として使用でき、患者に新しい選択肢を与えることができると考える。
- 現在、本邦で使用されている α 交感神経刺激薬は局所性の点鼻剤（点鼻用血管収縮薬）であり、連続使用により効果減弱や反動性血管拡張のリバウンド現象の問題がある。多くは一般用医薬品として簡単に入手することができ、効果の即効性が期待できるため患者はしばしば乱用し、症状の悪化を招き問題になっている。本配合剤の経口投与による鼻閉治療は、点鼻用血管収縮薬の連用・乱用による効果減弱やリバウンド現象を防ぐ上で医療上の意義が高いと考える。

1.3.4 臨床開発計画

1.3.4.1 海外における臨床開発

アレグラは 1996 年 8 月に米国で初めて上市され、これまでに米国及び EU 各国を含む世界 100 以上の国と地域で承認を取得し、販売されている。

PSE を含有する配合剤は、当時の米国での配合剤開発の規制要件に準じ、市販されている単味製剤（Allegra 60mg 及び Sudafed）と PSE を含有する配合剤（FEX/PSE 配合剤）とのバイオアベイラビリティ試験を実施し、FEX 及び PSE それぞれに生物学的同等性が証明されたことから承認申請を行い、1997 年 12 月に米国で 1 日 2 回投与製剤である Allegra-D12（FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠）が、「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。そして、2004 年 10 月に 1 日 1 回投与製剤である Allegra-D24（FEX 180 mg / PSE 240 mg 配合錠）が承認された。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いる（表 3）。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

海外で実施された FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠を用いた臨床試験 (PJPR0035 試験) で、FEX 60 mg / PSE 120 mg 配合錠は FEX 60 mg 単剤よりも鼻閉に対して有効であることが示された ([Module 2.7.6.2.5])。

Allegra-D シリーズは、米国を中心に 30 か国以上で承認され、■■■■ 年 ■ 月から ■■■■ 年 ■ 月までの期間に約 ■■■■ (treatment days) に処方された (IMS データより)。

1.3.4.2 本邦における臨床開発計画

本申請の臨床データパッケージを表 6 に示す。

本邦における臨床開発については、医薬品医療機器総合機構との医薬品第 I 相開始前相談により、必要とされるデータパッケージが確認された ([Module 1.13.2 その他、医薬品第 I 相開始前相談記録])。

この相談で得られた助言を参考に、健康成人男性を対象とした FEX/PSE 配合錠と FEX の既存市販製剤 (アレグラ錠 60 mg) の相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験)、食事の影響試験 (ALI11251 試験) 及び、12 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に PSE の用量検討及び FEX/PSE 配合錠の有効性及び安全性を検討した第 II/III 相試験 (EFC11243 試験) を実施した。第 II/III 相試験については、12 歳以上の小児についても成人と比較可能な程度の患者数を考慮し実施した。また、海外で実施された、FEX と PSE の薬物相互作用試験 (PJPR0043 試験) 及び、第 III 相試験 (PJPR0035 試験) は、主に FEX/PSE 配合錠の安全性について検討する参考資料とした。

また、本剤の平均投与期間は通常 ■ カ月間から最長で ■ カ月程度と考えられ、長期にわたって使用する薬剤には該当しないことを説明し、短期に使用される薬剤と位置づけられるものであれば、■ カ月間長期投与試験を含まない臨床データパッケージを受け入れることは可能との見解を得たことから長期投与試験は実施しなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

表 6 - 臨床試験一覧表

試験番号 [添付資料番号]	目的	試験デザイン	投与量 投与方法・期間	被験者数	対象	実施国 実施期間
BDR11250 第Ⅰ相 [Module5.3.1.2] 評価資料	相対的バイオ アベイラビリ ティ 安全性	二重盲検 ランダム化 2期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 60 mg FEX 60 mg / PSE 120 mg 標準製剤：FEX 60 mg 経口投与、1日2回、5日間	計 54	20歳 - 45歳 健康成人	日本 ～ ■
ALI11251 第Ⅰ相 [Module5.3.3.4-1] 評価資料	食事の影響 安全性	非盲検 ランダム化 2期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 120 mg 経口単回投与	計 18	20歳 - 45歳 健康成人	日本 ～ ■
PJPR0043 第Ⅰ相 [Module5.3.3.4-2] 参考資料	薬物相互作用 安全性	非盲検 ランダム化 3期クロスオー バー試験	試験製剤： FEX 60 mg PSE 120 mg 経口投与、1日2回、5日間	計 22	18歳 - 43歳 健康成人	米国 ～ ■
EFC11243 第Ⅱ/Ⅲ相 [Module5.3.5.1-1] 評価資料	有効性 安全性 用量反応	二重盲検 ランダム化 FEX 60 mg 対照 並行群間比較 試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 60 mg FEX 60 mg / PSE 120 mg 標準製剤：FEX 60 mg 経口投与、1日2回、2週間	計 520 FEX60/PSE60：173 FEX60/PSE120：174 FEX60：173	12歳以上 季節性アレルギー性鼻炎患者	日本 ～ ■
PJPR0035 第Ⅲ相 [Module5.3.5.1-2] 参考資料	安全性 有効性	二重盲検 ランダム化 FEX 60 mg PSE 120mg 徐放 錠対照 並行群間比較 試験	試験製剤： FEX 60 mg / PSE 120 mg 標準製剤： FEX 60 mg PSE 120mg 経口投与、1日2回、2週間	計 651 FEX60/PSE120：215 FEX60：218 PSE120：218	12歳 - 65歳 季節性アレルギー性鼻炎患者	カナダ ～ ■

FEX：フェキソフェナジン塩酸塩、PSE：塩酸ブソイドエフェドリン

2 生物薬剤学に関する概括評価

海外で上市されている Allegra-D の製剤開発において、PSE の放出速度が異なる 3 種の FEX60/PSE120 配合製剤と FEX60 速放性製剤及び米国で上市されている PSE120 徐放性製剤（Sudafed 12 Hour）について各成分の相対的バイオアベイラビリティを比較し、FEX60 速放性製剤及び PSE120 徐放性製剤と最も類似した FEX60/PSE120 配合錠を選択した(19)。また、この選択した FEX60/PSE120 配合錠と 60 mg Allegra 及び 120 mg Sudafed 12 Hour 併用時の薬物動態を比較した結果、フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリン両成分について、生物学的同等性が確認されている(20)。

開発に際して臨床試験に用いた製剤は、有効成分として FEX 及び PSE を各 1 錠中にそれぞれ 60 mg 及び 60 mg（FEX 60 mg / PSE 60 mg 配合錠）、並びに 30 mg 及び 60 mg（FEX 30 mg / PSE 60 mg 配合錠）を含む配合剤であり、海外で既に市販されている 1 日 2 回製剤 Allegra-D12（FEX 60 mg と PSE 120 mg を配合した製剤）の製剤技術を基にして、錠剤中の賦形剤の量を変えて PSE の配合割合がプソイドエフェドリンとして 10%以下となるよう製造した FEX（速放）と PSE（徐放）を含有する製剤である。FEX60/PSE60 配合錠は 1 回 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）1 日 2 回投与用として、また、FEX30/PSE60 配合錠は 1 回 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）1 日 2 回投与用として製造され、国内臨床試験に用いられた。このうち、FEX30/PSE60 配合錠が本申請製剤ディレグラ配合錠である。

前述したように、医薬品医療機器総合機構との医薬品第 I 相開始前相談で得られた助言を参考に、日本人健康成人男性被験者において、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときのアレグラ錠 60 mg に対する相対的バイオアベイラビリティを検討する生物薬剤学試験（BDR11250 試験）を実施した（表 6）。日本人健康成人男性被験者を対象とした BDR11250 試験は、2 コホートから成る。コホート 1 ではアレグラ 60 mg 1 錠と FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）、コホート 2 ではアレグラ 60 mg 1 錠と FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）をクロスオーバー法で空腹時に 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき、アレグラ錠投与時に対する FEX/PSE 配合錠投与時の血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討した。

その結果、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）反復投与時の定常状態におけるフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティはアレグラ 60 mg と同様であった。FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）のアレグラ 60 mg 錠に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の比の 90%両側信頼区間（点推定値）は、それぞれ 0.88～1.05（0.96）及び 0.89～1.03（0.96）であった。また、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）のアレグラ錠に対する C_{max} 及び AUC_{0-12} の比の 90%両側信頼区間（点推定値）は、それぞれ 0.95～1.32（1.12）及び 0.97～1.24（1.10）であった（[Module 2.7.1.2.1]）。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 ディレグラ配合錠投与時の薬物動態

3.1.1 フェキソフェナジンの薬物動態

日本人健康成人男性を対象とした本邦で市販されているアレグラ 60 mg 錠に対する FEX/PSE 配合錠中のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験) において、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 反復投与後における、初回投与後の $t_{\max}$ (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 218 ng/mL 及び 315 ng/mL であった。また、投与開始 5 日目最終投与後の $t_{\max}$ (平均) はそれぞれ 1.50 時間及び 1.75 時間、 $C_{\max}$ (平均) はそれぞれ 259 ng/mL 及び 328 ng/mL であり、 $t_{1/2z}$ (平均) はそれぞれ、15.6 時間及び 18.4 時間であった ([Module 2.7.2.2.1.1])。

この結果と FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時に単回経口投与した ALI11251 試験で得られた血漿中フェキソフェナジンの $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2z}$ を比較した結果、その標準偏差や範囲 (最大—最小) を考慮すると、試験間における大きな違いも見られなかった ([Module 2.7.2.3.1.1])。

3.1.2 プソイドエフェドリンの薬物動態

日本人健康成人男性を対象とした本邦で市販されているアレグラ 60 mg 錠に対する FEX/PSE 配合錠中のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験) において、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 反復投与後における、初回投与後の血漿中プソイドエフェドリンの $t_{\max}$ はいずれも 5 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 119 ng/mL 及び 251 ng/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 186 ng/mL 及び 371 ng/mL 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、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} に用量比例性が認められた。

さらに、血漿中プソイドエフェドリンの定常状態における V_z/F (平均) はそれぞれ 332 L 及び 323 L であり、 $t_{1/2z}$ はそれぞれ約 6.8 時間及び約 6.4 時間、 CL_{ss}/F (平均) はともに約 35 L/h であった ([Module 2.7.2.2.1.2])。

文献より、PSE の *in vivo* における血漿タンパクとの結合率は $0.2 \sim 1.8 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で $79.4 \pm 7.3\%$ であり (21)、肝臓で N-脱メチル体活性代謝物であるノルプソイドエフェドリンへと代謝されるが、その量は 1% 以下であり、大部分は代謝されないと報告されている (22)。また、投与後 24 時間以内に、

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

投与量の 43～96%が未変化体として尿中に排泄されたことが報告され(22)、プソイドエフェドリンの体内からの消失は、主に腎排泄によるものと考えられている ([Module 2.7.2.3.1.2])。

3.2 FEX と PSE の薬物動態学的相互作用の可能性

海外で健康成人男性を対象に実施された FEX と PSE の薬物動態学的相互作用試験 (PJPR0043 試験) において、クロスオーバー法で、FEX60 単剤、PSE120 単剤、あるいは FEX60 と PSE120 を併用でそれぞれ反復投与した結果、FEX は PSE の、また、PSE は FEX の定常状態における薬物動態にそれぞれ影響を及ぼさなかった ([Module 2.7.2.2.3])。

また、FEX 及び PSE のヒト血漿タンパク結合率はいずれも 80%以下であることから、結合タンパクとの競合による相互作用は起こらないと考えられる。さらに、両剤はいずれもほとんど代謝を受けないことから、代謝に起因する相互作用を起こす可能性もほとんどないと考えられる。排泄に関しては、FEX は糞中に、PSE は大部分が尿中に未変化体として排泄されることから、排泄に起因する相互作用を起こす可能性もほとんどないと考えられる。以上のことから、タンパク結合、代謝、排泄のいずれの過程においても、FEX と PSE の間で薬物動態学的な相互作用が生じるおそれは少ないものと考えられる。

3.3 食事の影響

国内で健康成人男性を対象に実施した食事の影響試験 (ALI11251 試験) において、日本人健康成人男性に、クロスオーバー法で、空腹時及び食後に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を単回経口投与したとき、空腹時に対する食後投与時における血漿中プソイドエフェドリンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-72} 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 と食事により低下した。したがって、血漿中プソイドエフェドリンのバイオアベイラビリティは食事により影響を受けないが、血漿中フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは食事により低下することが示された ([Module 2.7.2.2.2])。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

本剤の有効性評価は、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は、FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回 2 週間投与したときの有効性及び安全性についてアレグラ 60 mg 錠を対照として比較検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）から得られた成績に基づいて行った。

4.2 試験デザイン及び方法

EFC11243 試験は、主要目的として、季節性アレルギー性鼻炎を有する成人及び 12 歳以上の小児患者を対象に、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与した時の鼻閉に対する有効性を、アレグラ錠 60 mg を対照として比較検討した。

本配合剤は、アレグラ錠をはじめとする抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬では鼻閉症状の強い患者に対する効果が十分に得られないため、アレグラ錠 60 mg に PSE を配合することにより鼻閉に対する効果を補完する製剤であることから、アレグラ錠 60 mg を対照薬とし、本配合剤の鼻閉スコアにおける優越性を検証する試験を、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較にて行った。

治験期間は、各被験者のベースライン値を確認するため 1 週間のプラセボ投与期間「導入期（単盲検期間）」を設定し、2 週間の実薬投与期間「治療期（二重盲検期間）」、及び治験薬最終服薬後 3 日目までの「投与後観察期間」とした。

治療期の治験薬の用法及び用量は、以下のいずれかを 1 回 3 錠、朝・夕食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に、1 日 2 回経口投与した。

- FEX60/PSE60 群（低用量群）：FEX 60 mg / PSE 60 mg 錠、FEX / PSE-プラセボ錠及び FEX-プラセボ錠各 1 錠（1 回用量として FEX 60 mg / PSE 60 mg）
- FEX60/PSE120 群（高用量群）：FEX 30 mg / PSE 60 mg 錠 2 錠及び FEX-プラセボ錠 1 錠（1 回用量として FEX 60 mg / PSE 120 mg）
- FEX60 群（対照薬群）：FEX 60 mg 錠 1 錠及び FEX / PSE-プラセボ錠 2 錠（1 回用量として FEX 60 mg）

4.3 有効性の評価

EFC11243 試験の有効性の主要評価項目は、2 週間投与時の患者日誌から得られる鼻閉スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）とした。

副次評価項目は、鼻閉スコアの経時推移、3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコア変化量・経時推移、各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、眼症状及び日常生活の支障度）の変化量・経時推移、医師評価による鼻腔所見、及び被験者の印象を用い検討した。

患者日誌による鼻症状、眼症状及び日常生活の支障度の評価基準は、本邦でのアレグラ錠開発時の臨床試験で使用された基準と類似しており、「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版に準じた評価基準を使用した。

有効性解析対象集団には、ランダム化された被験者の全体である Intent-to-treat (ITT) 集団のうち、治験薬を 1 回でも服薬し、かつ主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）が利用可能な集団の全体を modified Intent-to-Treat (mITT) 集団として用いた。

4.4 有効性の結果

4.4.1 対象被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性

スクリーニングされた 734 名のうち、520 名が EFC11243 試験に登録され、各投与群にランダムに割り付けられた（FEX60 群 173 名、FEX60/PSE60 群 173 名、FEX60/PSE120 群 174 名）。ランダム化された ITT 集団のうち、除外された被験者はなく 520 名が mITT 集団及び安全性解析対象集団となった。このうち、治療期の治験薬投与を中止した被験者は 11 名（FEX60 群 2 名、FEX60/PSE60 群 3 名、FEX60/PSE120 群 6 名）であった（[Module 2.7.3.3.1.1]）。

ランダム化された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの原疾患に関する特性について、3 投与群間に大きな差はなかった。16 歳未満の小児の被験者数は全体で 55 名（10.6%）であり、FEX60 群 24 名（13.9%）、FEX60/PSE60 群 16 名（9.2%）、FEX60/PSE120 群 15 名（8.6%）であった。ベースラインの鼻閉スコアの平均は 2.43 {FEX60 群 2.40、FEX60/PSE60 群 2.43、FEX60/PSE120 群 2.46} であった（[Module 2.7.3.3.1.2]）。

4.4.2 主要有効性評価項目

mITT 集団を対象として、主要評価項目である鼻閉スコアのベースラインに対する治療期の期間平均変化量に対する共分散分析（ANCOVA）モデルの結果を表 7 に示す。また、副次解析として PSE の用量反応性を検討した結果を表 8 に示す。

鼻閉スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）の FEX60 群に対する LS mean の群間差は、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で、それぞれ -0.08、-0.14 であった。ダネットの方法に基づく

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

FEX60 群に対する対比較では、調整済み p 値はそれぞれ $p = 0.2993$ 、 $p = 0.0201$ であり、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する優越性が検証された。

副次解析として、主要解析と同じ共分散分析モデルのもとで対比検定により PSE の用量反応関係を検討したところ、鼻閉スコアの期間平均変化量は PSE の用量が増えるに従って減少する用量反応パターンが最も適合していると考えられた ([Module 2.7.3.3.2.1])。

表 7 - 鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

Nasal congestion	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.40 (0.42)	2.43 (0.42)	2.46 (0.45)
Median	2.33	2.33	2.33
Min : Max	2.0 : 3.7	2.0 : 3.7	2.0 : 3.7
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.26 (0.55)	2.20 (0.57)	2.15 (0.57)
Median	2.23	2.12	2.09
Min : Max	0.9 : 3.8	0.3 : 3.8	0.7 : 3.9
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.14 (0.55)	-0.23 (0.59)	-0.31 (0.59)
Median	-0.09	-0.21	-0.26
Min : Max	-1.6 : 1.4	-2.2 : 1.4	-2.2 : 1.4
LSMean (SE) ^a	-0.18 (0.041)	-0.25 (0.041)	-0.32 (0.041)
95% CI ^a	(-0.259 to -0.099)	(-0.335 to -0.175)	(-0.403 to -0.244)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.08 (0.056)	-0.14 (0.056)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.2993	0.0201
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.201 to 0.049)	(-0.270 to -0.020)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, nasal congestion score at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates, multiple comparison adjustment is performed for two pairwise comparisons with FEX60 group using Dunnett's method.

Patients with missing values for factors or response were excluded from the statistical analysis.

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_i_t_ncs_i.rtf
(- 19:22)

表 8 - 塩酸プソイドエフェドリンの用量反応性の検討 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

Contrast coefficient [FEX60, FEX60/PSE60, FEX60/PSE120]	F-value	p-value
[1, 1,-2]	4.775	0.029
[1, 0,-1]	6.583	0.011
[2,-1,-1]	5.105	0.024

Contrast tests are performed using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, nasal congestion score at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates.

Patients with missing values for factors or response were excluded from the statistical analysis.

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_drc_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_drc_i_t_ncs_i.rtf (19:32)

4.4.3 副次的有効性評価項目

4.4.3.1 鼻閉スコアの経時推移

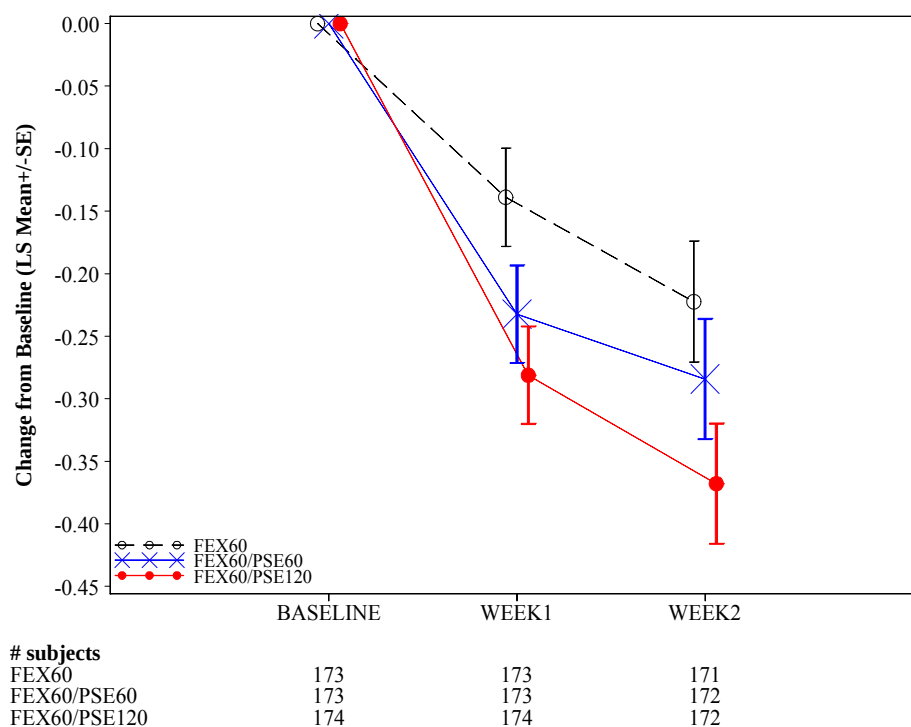
鼻閉スコアの週ごとの期間平均スコアは、各投与群とも時間が経つにつれて減少した (図 2)。

第1週の期間平均スコア変化量について、ダネットの方法に基づく FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する対比較では、調整済み p 値はそれぞれ 0.1564 及び 0.0183 であり、FEX60/PSE120 群については FEX60 群に対して有意差が認められた。LS mean の点推定値は、FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に、-0.14、-0.23、及び -0.28 であり、主要評価項目の解析と同様、PSE の用量が増えるに従って減少した。

同様に、第2週の期間平均スコアについて、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群ともに FEX60 群に対して有意差は認められなかった (調整済み p 値：それぞれ $p=0.5570$ 及び $p=0.0581$) が、LS mean の点推定値は FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に、-0.22、-0.28、及び -0.37 であり、治療期の期間平均変化量と同様に PSE の用量が増えるに従って減少した ([Module 2.7.3.3.2.2.1])。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

図 2 - 鼻閉スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）



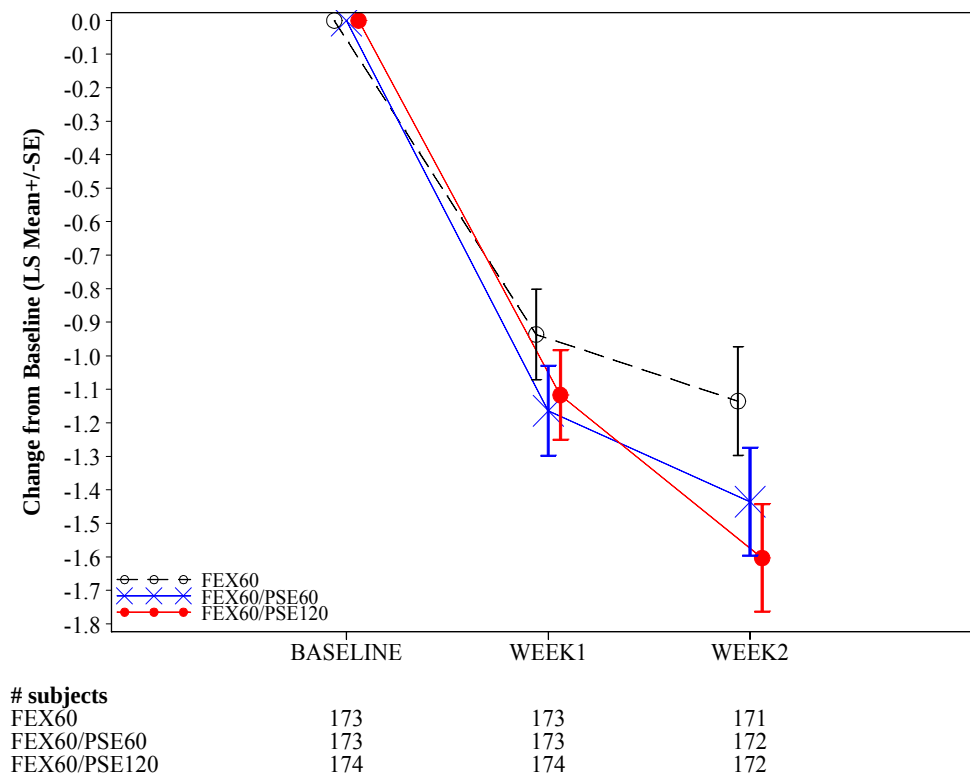
PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_lsmean_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lsmean_i_g_ncs_i.rtf (19:41)

4.4.3.2 3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコア

3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量の LS mean の点推定値は、FEX60 群：-1.03、FEX60/PSE60 群：-1.29、FEX60/PSE120 群：-1.34 であった。FEX60 群に対する LS mean の群間差は FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で、それぞれ-0.26、-0.31 であり、両群ともに FEX60 群よりもスコアの減少が認められた。しかし、いずれの群も FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（調整済み p 値はそれぞれ $p = 0.3094$ 、 $p = 0.1843$ ）。3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの週ごとの LS mean の推移を図 3 に示す（[Module 2.7.3.3.2.2.2]）。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

図 3-3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量:LS meanの推移(Weekly)- mITT 集団 (EFC11243 試験)



PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_lsmean_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lsmean_i_g_tss_i.rtf (19:41)

4.4.3.3 各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、眼症状及び日常生活の支障度）

くしゃみの LS mean の点推定値は、FEX60 群：-0.33、FEX60/PSE60 群：-0.34、FEX60/PSE120 群：-0.41 であり、鼻汁の LS mean の点推定値は、FEX60 群：-0.18、FEX60/PSE60 群：-0.25、FEX60/PSE120 群：-0.24 であった。くしゃみ及び鼻汁に関しては FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で、FEX60 群よりもスコアの減少が認められた。眼症状及び日常生活支障度については点推定値から一定の傾向がみられなかった（[Module 2.7.3.3.2.2.3]）。

4.4.3.4 鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）及び患者の印象

鼻腔所見の変化に関しては、FEX60 群に比較して FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で鼻腔粘膜の腫脹を改善する等の効果が認められた。また、患者の印象では、治療期終了時には各群とも被験者の印象が良い方向に増える傾向が認められた。詳細な結果については、Module 2.7.3 に記載した（[Module 2.7.3.3.2.2.4]、[Module 2.7.3.3.2.2.5]）。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

4.4.4 部分集団の検討

主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量について、効果に影響を及ぼす可能性のある背景因子を層別因子として投与群別に層別集計等の解析を探索的に行った結果、性別、年齢、BMI、ベースラインの症状スコア等いずれの因子においても、主要解析の結果と同様に FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に鼻閉スコア変化量が大きくなる傾向がみられた。一方で、施設別及び地域別（東京：2 施設、大阪：1 施設）に行った層別集計では施設及び地域により異なる傾向がみられた。東京の 2 施設では鼻閉スコア変化量が FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に大きくなる傾向が認められたのに対して、大阪の 1 施設では FEX60 群の鼻閉スコア変化量も大きく、東京でみられたような傾向が認められなかった。花粉飛散量は鼻閉スコアの期間平均変化量に影響する可能性があると考えられていることから (23)、施設別、地域（東京、大阪）別の差の一因として花粉飛散量の影響が考えられた ([Module 2.7.3.3.3])。

4.5 有効性に関する考察と結論

季節性アレルギー性鼻炎を有する 12 歳以上の患者を対象として、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与したときの鼻閉に対する有効性を、FEX 60 mg を対照とした比較試験で検討した。主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量について、FEX60/PSE120 群では FEX60 群と比較して統計学的な有意差が認められた。一方、FEX60/PSE60 群では鼻閉スコアの減少が認められたものの、FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目に関して、鼻閉スコアの推移については、各投与群とも時間が経つにつれて減少した。スコアの変化量は第 1 週、第 2 週ともに、治療期の期間平均変化量と同様に PSE の用量が増えるに従って減少した。3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量については、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群ともに FEX60 群よりもスコアの減少が認められた。しかし、いずれの群も FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。各症状別にスコアの期間平均変化量を比較した結果、くしゃみ及び鼻汁に関しては FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で FEX60 群よりもスコアの減少がみられたが、眼症状及び日常生活支障度の点推定値からは一定の傾向がみられなかった。いずれの症状別スコアも、FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。鼻腔所見、患者の印象については、FEX60 群に比較して FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で改善する傾向が認められた。

以上より、FEX60/PSE120 群は FEX60 群に比較して季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉の改善に有効であったことより、鼻閉症状を有するアレルギー性鼻炎患者に用いることを目的とした FEX/PSE 配合剤の 1 日用量として FEX 120 mg / PSE 240 mg （FEX 30 mg / PSE 60 mg 配合錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回）が適当と考えられた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価計画

ディレグラ配合錠の安全性評価は、日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243試験）、健康成人男性を対象としたFEX/PSE配合錠とFEXの既存市販製剤（アレグラ錠60mg）との相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250試験）及び食事の影響試験（ALI11251試験）から得られた成績に基づいて行った。さらに、海外で実施されたブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象とした第Ⅲ相試験（PJPR0035試験）の成績を参考資料として補完的に使用した（表6 臨床試験一覧表参照）。

なお、健康成人男性を対象とした2試験（BDR11250試験及びALI11251試験）の安全性成績は（[Module2.7.4]）に記載した。本項では主に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243試験）について評価し、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035試験）の成績については必要に応じ補完的に使用した。

EFC11243試験の安全性解析は、安全性解析対象集団（ITT集団のうち、治療期用治験薬を1回でも服薬した被験者）を対象とした。有害事象は、MedDRA Ver.14.0を用い、発現時期に基づき以下に規定した定義に従って分類した。

- 治験薬投与前に発現した有害事象：「治験治療前」の期間に発現した有害事象
- 導入期用治験薬により発現した有害事象（導入期のTEAEs）：「導入期用治験薬による治験治療中」の期間に発現した有害事象
- 治療期用治験薬により発現した有害事象（治療期のTEAEs）：「治療期用治験薬による治験治療中」の期間に発現した有害事象
- 治療期用治験薬により発現した有害事象：「治療期治験薬による治験治療後」の期間に発現した有害事象

本治験の安全性の検討については主に治療期のTEAEを用いて評価した。

5.2 曝露の程度

相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250試験）では、FEX60/PSE60配合錠1錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）26名、FEX30/PSE60配合錠2錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）28名及び市販錠（FEX 60 mg）52名であった。食事の影響試験（ALI11251試験）ではFEX30/PSE60配合錠2錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）18名であった。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）では、734 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 520 名がランダム化された（FEX60 群 173 名、FEX60/PSE60 群 173 名、FEX60/PSE120 群 174 名）。安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも服薬した被験者）から除外された被験者はなく、520 名を安全性解析対象集団とした。

520 名中 509 名が 2 週間の二重盲検による治療期を完了し、11 名が治験を中止した。中止例の内訳は、FEX60 群：2 名（1.2%）、FEX60/PSE60 群：3 名（1.7%）、FEX60/PSE120 群：6 名（3.4%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性は、3 投与群間で大きな差はなかった。16 歳未満の被験者数は全体で 55 名（10.6%）であり、FEX60 群 24 名（13.9%）、FEX60/PSE60 群 16 名（9.2%）、FEX60/PSE120 群 15 名（8.6%）であった（[Module 2.7.4.1.4.2 表 4]）。

治療期用治験薬の服薬期間は、平均（SD）で FEX60 群 14.9（1.1）日、FEX60/PSE60 群 14.8（1.0）日、FEX60/PSE120 群 14.8（1.2）日であった。98.3～99.4%の被験者が 9～17 日の服薬期間であった。服薬期間の最小値は FEX60 群の 4 日、最大値は FEX60/PSE60 群の 19 日であった（表 9）。

表 9 - 治験薬の服薬期間 - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Duration of study treatment (days)			
Number	173	173	174
Mean (SD)	14.9 (1.1)	14.8 (1.0)	14.8 (1.2)
Median	15.0	15.0	15.0
Min : Max	4 : 17	8 : 19	7 : 17
Duration of study treatment by category [n(%)]			
1-8 days	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)
	172		
9-17 days	(99.4%)	170 (98.3%)	172 (98.9%)
≥18 days	0	2 (1.2%)	0

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/cdc_exposure_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_i_t.i.rtf [REDACTED] - 19:14)

5.3 有害事象

5.3.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）及び食事の影響試験（ALI11251 試験）

BDR11250 試験では、第 1 期の FEX60/PSE60 群の 1 名が発熱し、3 日目に体温が上昇したため中止した。中止後検査により PCSA に該当する（基準値上限の 3 倍を超える）ALT 及び AST の上昇が認められ、治験薬と因果関係のある中等度の肝毒性と診断された。また、FEX60/PSE60 群 2 名に軽度の「体位性めまい」が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。アレグラ錠（FEX60）投与群及び FEX60/PSE120 群では TEAE は認められなかった（[Module 2.7.4.2.1.1]）。

ALI11251 試験では TEAE は認められなかった（[Module 2.7.4.2.1.1]）。

また、いずれの試験においても死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった（[Module 2.7.4.2.2]）。

5.3.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）

EFC11243 試験の安全性解析対象集団を対象としたすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の要約を表 10 及び表 11 にそれぞれ示す。

治療期の TEAE の発現率は、FEX60 群 4 名（2.3%）、FEX60/PSE60 群 10 名（5.8%）、FEX60/PSE120 群 8 名（4.6%）でいずれの群も同様の発現率であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、FEX60 群 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群 1 名（0.6%）、FEX60/PSE120 群 4 名（2.3%）で認められた。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。FEX60/PSE60 群の 1 名（0.6%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に、治験薬投与中止に至る TEAE（鼻咽頭炎、全身性皮疹）が認められた。

表 10 - TEAE の要約：例数（％） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）

n(%)	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Patients with any TEAE	4 (2.3%)	10 (5.8%)	8 (4.6%)
Patients with any treatment emergent SAE	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf () - 19:09)

表 11 - 因果関係が否定できない TEAE の要約：例数（％） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験）

n(%)	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Patients with any TEAE	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)
Patients with any treatment emergent SAE	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_adr_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_adr_s_t_i.rtf () - 19:09)

EFC11243 試験の安全性解析対象集団を対象として、被験者にみられたすべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 12 に示す。

治療期の TEAE は、FEX60 群の 173 名中 4 名（2.3%）、FEX60/PSE60 群の 173 名中 10 名（5.8%）及び FEX60/PSE120 群の 174 名中 8 名（4.6%）に認められた。最も発現頻度が高かった TEAE は「鼻咽頭炎」であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群の 4 名（2.3%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。次いで、「頭痛」が FEX60 群の 2 名（1.2%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。

重症度別では、中等度の TEAE は FEX60 群には認められず、FEX60/PSE60 群では 4 件、FEX60/PSE120 群では 3 件に認められた。その他の TEAE はすべて軽度であった（[Module 2.7.4 表 21]）。

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

表 12 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Any class	4 (2.3%)	10 (5.8%)	8 (4.6%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.6%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)
鼻咽頭炎	1 (0.6%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)
インフルエンザ	0	0	1 (0.6%)
胃腸炎	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	2 (1.2%)	0	2 (1.1%)
頭痛	2 (1.2%)	0	2 (1.1%)
眼障害	0	1 (0.6%)	0
緑内障性毛様体炎発症	0	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
鼻出血	0	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.6%)	0
上気道の炎症	1 (0.6%)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.6%)	0
便秘	0	1 (0.6%)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
全身性皮疹	0	0	1 (0.6%)
発疹	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	0	2 (1.1%)
疲労	0	0	1 (0.6%)
口渇	0	0	1 (0.6%)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 (0.6%)	0
偶発的過量投与	0	1 (0.6%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in FEX60/PSE120 group

PGM=PRODOPS\M016455\EFC11243\CSR\REPORT\PGM\ae_socpt_s_t_je.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_s_t_je_i.rtf
(- 17:55)

EFC11243 試験の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 13 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は FEX60 群の 1 名 (0.6%)、FEX60/PSE60 群の 1 名 (0.6%) 及び FEX60/PSE120 群の 4 名 (2.3%) に認められた。最も発現頻度の高かった TEAE は「頭痛」であり、FEX60 群の 1 名 (0.6%) 及び FEX60/PSE120 群の 2 名 (1.1%) に認められた。「全身性皮疹」(1 名、0.6%)、「疲労」(1 名、0.6%)、「口渇」(1 名、0.6%) は、それぞれの発現頻度は低いものの FEX60/PSE120 群でのみ発現したため、FEX60/PSE120 群の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は他の投与群と比較して高かった。また、「発疹」(1 名、0.6%) は FEX60/PSE60 群でのみ認められた。

重症度別では、中等度の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群でそれぞれ 1 件ずつに認められたが、FEX60 群には認められなかった。その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE はすべて軽度であった。また、すべての TEAE は回復が確認された ([Module 2.7.4 表 22])。

表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Any class	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.3%)
神経系障害	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)
頭痛	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
全身性皮疹	0	0	1 (0.6%)
発疹	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (1.1%)
疲労	0	0	1 (0.6%)
口渇	0	0	1 (0.6%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 14.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary (table ae_socpt_s_t_i.rtf)

PGM=PRODOPSM016455\EFC11243\CSR\REPORT\PGM\ae_socpt_adr_s_t_je.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_adr_s_t_je_i.rtf (- 17:53)

5.3.3 海外第Ⅲ相 試験 (PJPR0035 試験)

参考として、ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした PJPR0035 試験の有害事象 (TEAE) 成績について要約を示す。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

因果関係を問わずに TEAE が報告された被験者は、FEX60 群 32.6% (71/218)、PSE120 群 45.4% (99/218)、FEX60/PSE120 群 51.2% (110/215) であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。TEAE により治験を中止した症例は、FEX60 群 0.9% (2/218)、PSE120 群 6.4% (14/218)、FEX60/PSE120 群 3.7% (8/215) であった ([Module 2.7.4.2.1.3])。

最も発現頻度が高かった TEAE の基本語は、「頭痛」及び「不眠症」であった。「頭痛」は FEX60 群 25 名 (11.5%)、PSE120 群 38 名 (17.4%)、FEX60/PSE120 群 28 名 (13.0%) であり、「不眠症」は、FEX60 群 7 名 (3.2%)、PSE120 群 28 名 (12.8%)、FEX60/PSE120 群 24 名 (11.2%) であった。

最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE の基本語は、「頭痛」及び「不眠症」であった。「頭痛」は FEX60 群 16 名 (7.3%)、PSE120 群 27 名 (12.4%)、FEX60/PSE120 群 20 名 (9.3%) であり、「不眠症」は、FEX60 群 4 名 (1.8%)、PSE120 群 27 名 (12.4%)、FEX60/PSE120 群 21 名 (9.8%) であった ([Module 2.7.4.2.1.3])。

発現頻度が高かった TEAE である「頭痛」及び「不眠症」の発現頻度は、FEX60 群に比べて PSE120 群及び FEX60/PSE120 群でやや高い傾向が認められたが忍容性に問題はなく、これらの事象は PSE を含む交感神経作動薬の投与により臨床的に予測され得る有害事象と考えられた。

5.4 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

5.4.1 死亡及び重篤な有害事象

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (PJPR0035 試験) では、いずれの試験においても死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった。

5.4.2 治験薬の投与中止の原因となった有害事象

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) で治験薬投与中止に至った TEAE (基本語) は、FEX60/PSE60 群で 173 名中 1 名 (0.6%)、FEX60/PSE120 群で 174 名中 2 名 (1.1%) に認められた。内訳は、「鼻咽頭炎」(FEX60/PSE60 群 1 名、FEX60/PSE120 群 1 名) 及び「全身性皮疹」(FEX60/PSE120 群 1 名) であった。このうち、「全身性皮疹」(FEX60/PSE120 群) は治験薬投与第 8 日で発現し、発現後 3 日目に治験薬投与を中止した。程度は軽度であり発現後 12 日で回復したが治験薬との因果関係は否定されなかった ([Module 2.7.4.2.3])。

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (PJPR0035 試験) で試験の中止に至る TEAE の発現率は、FEX60 群 : 0.9% (2/218 名)、PSE120 群 6.4% (14/218 名)、FEX60/PSE120 群 3.7% (8/215 名) であった。試験の中止に至る TEAE として「不眠症」「悪心」が多くみられた ([Module 2.7.4.2.3])。

5.5 臨床検査データ及びバイタルサイン

相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）において、第 1 期 FEX60/PSE60 群の 1 名が発熱したため中止し、中止後検査により Potentially clinically significant abnormalities（PCSA）（基準値上限の 3 倍）を超える ALT 及び AST の上昇が認められ、治験薬と因果関係のある中等度の肝毒性と診断された（[Module 2.7.4.2.3]及び[Module 2.7.4.3.1]）。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）において、「ヘモグロビン」、「ヘマトクリット」、「総コレステロール」、「総ビリルビン」、「収縮期血圧」及び「拡張期血圧」について PCSA と判断された被験者が散見されたが、これら変化の臨床的意義は限定的と考えられた（[Module 2.7.4.3.2]及び[Module 2.7.4.4.2]）。

なお、海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）では、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は、3 群間で差はなかった。

5.6 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.6.1 年齢、性別、BMI

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）及び海外試験（PJPR0035 試験）成績について年齢、性別、BMI の要因が TEAE の発現に与える影響について検討した。結論として、年齢、性別、BMI の要因が TEAE の発現に与える影響は認められなかった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）における 16 歳未満の TEAE 発現率は、FEX60 群 24 名中 1 名（4.2%）、FEX60/PSE60 群 16 名中 0 名（0.0%）及び FEX60/PSE120 群 15 名中 2 名（13.3%）であった。16 歳以上の TEAE 発現率では、FEX60 群 149 名中 3 名（2.0%）、FEX60/PSE60 群 157 名中 10 名（6.4%）及び FEX60/PSE120 群 159 名中 6 名（3.8%）であった。16 歳以上の TEAE 発現率は PSE 配合群の発現率がやや高く、その内訳は FEX60/PSE60 群において「鼻咽頭炎」の発現率が高かったことによるものと考えられ、それ以外の TEAE については各用量間の発現率に大きな相違は認められなかった（[Module 2.7.4.5.1.1]）。

海外試験（PJPR0035 試験）における 16 歳未満の TEAE 発現率は、FEX60 群 11 名中 2 名（18.2%）、PSE120 群 9 名中 5 名（55.6%）及び FEX60/PSE120 群 10 名中 4 名（40.0%）であった。16 歳以上の TEAE 発現率では、FEX60 群 207 名中 69 名（33.3%）、PSE120 群 209 名中 94 名（45.0%）及び FEX60/PSE120 群 205 名中 106 名（51.7%）であった。症例数が少ないが 16 歳未満の各群の TEAE 発現率は概ね 16 歳以上の TEAE 発現率と同様であった。また、その内訳は FEX60 群で「鼻咽頭炎」「不眠症」が各 1 名（9.1%）、PSE120 群で「頭痛」が 3 名（33.3%）の他、「食欲減退」「浮動性めまい」「嗜眠」「悪心」「腹部不快感」「筋骨格痛」が各 1 名（11.1%）、FEX60/PSE120 群において「頭痛」「副鼻腔炎に伴う頭痛」「労作性めまい」「腹部不快感」が各 1 名（10.0%）であり、16 歳以上でみられた事象と大きな相違は認められなかった（[Module 2.7.4.5.1.1]）。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

なお、EFC11243 試験の被験者選択基準では 12 歳以上とし、特に年齢の上限を規定していなかったが mITT 集団 (安全性解析対象集団と同一) における被験者の年齢はすべて 65 歳未満であった。また、PJPR0035 試験では一部に 66 歳の被験者が含まれていたが、本試験の選択基準は 12 歳以上、65 歳以下とされていたことから高齢者のサブグループ解析は実施していない。

アレグラ錠の添付文書(24)では、高齢者への投与に関して「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。」としている。PSE についても腎臓からも排泄されること、また、Allegra-D の海外 (米国) 添付文書 ([Module 1.6]) においてもアレグラ錠と同様の注意喚起がされていることから、本配合錠においてもアレグラ錠と同様の注意喚起を行う。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) における男性の TEAE 発現率は、FEX60 群 89 名中 1 名 (1.1%)、FEX60/PSE60 群 72 名中 3 名 (4.2%) 及び FEX60/PSE120 群 81 名中 3 名 (3.7%) であり、女性の TEAE 発現率は、FEX60 群 84 名中 3 名 (3.6%)、FEX60/PSE60 群 101 名中 7 名 (6.9%) 及び FEX60/PSE120 群 93 名中 5 名 (5.4%) であった。男女とも PSE 配合群の TEAE 発現率がやや高く、また、男性の TEAE 発現率に比べて各用量群とも女性の TEAE 発現率がやや高い傾向にあったが、その内訳は女性の FEX60/PSE60 群において「鼻咽頭炎」の発現率がやや高かったことによるものであり、それ以外の TEAE については用量間の発現率に大きな相違は認められなかった ([Module 2.7.4.5.1.2])。

海外試験 (PJPR0035 試験) における男性の TEAE 発現率は、FEX60 群 93 名中 27 名 (29.0%)、PSE120 群 90 名 32 名 (35.6%) 及び FEX60/PSE120 群 91 名中 50 名 (54.9%) であった。女性の TEAE 発現率では、FEX60 群 125 名中 44 名 (35.2%)、PSE120 群 128 名中 67 名 (52.3%) 及び FEX60/PSE120 群 124 名中 60 名 (48.4%) であった。男女とも FEX60 群に比べて PSE120 群及び FEX60/PSE120 群の TEAE 発現率が高く、その内訳は「不眠症」「頭痛」「悪心」「口内乾燥」の発現率が高かったことによるものであり、性別による相違は認められなかった ([Module 2.7.4.5.1.2])。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験) における BMI 25.0 kg/m² 以上の TEAE 発現率は、FEX60 群 30 名中 1 名 (3.3%)、FEX60/PSE60 群 21 名中 1 名 (4.8%) 及び FEX60/PSE120 群 21 名中 1 名 (4.8%) であった。BMI 25.0 kg/m² 未満の TEAE 発現率では、FEX60 群 143 名中 3 名 (2.1%)、FEX60/PSE60 群 152 名中 9 名 (5.9%) 及び FEX60/PSE120 群 153 名中 7 名 (4.6%) であった。BMI 25.0 kg/m² 未満の TEAE 発現率は PSE 配合群の発現率がやや高く、その内訳は FEX60/PSE60 群において「鼻咽頭炎」の発現率が高かったことによるものと考えられ、それ以外の TEAE については各用量間の発現率に大きな相違は認められなかった ([Module 2.7.4.5.1.3])。

海外試験 (PJPR0035 試験) における BMI 25.0 kg/m² 以上の TEAE 発現率は、FEX60 群 110 名 38 名 (34.5%)、PSE120 群 102 名中 42 名 (41.2%) 及び FEX60/PSE120 群 89 名中 47 名 (52.8%) であった。BMI 25.0 kg/m² 未満の TEAE 発現率では、FEX60 群 107 名中 32 名 (29.9%)、PSE120 群 116 名中 57 名

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

(49.1%) 及び FEX60/PSE120 群 123 名中 60 名 (48.8%) であった。BMI 25.0 kg/m² 以上及び 25.0 kg/m² 未満とも FEX60 群に比べて PSE120 群および FEX60/PSE120 群の TEAE 発現率が高く、その内訳は「不眠症」「頭痛」「悪心」「口内乾燥」の発現率が高かったことによるものであり、BMI による相違は認められなかった ([Module 2.7.4.5.1.3])。

5.6.2 安全性に関わるその他の事項

5.6.2.1 薬物相互作用

FEX と PSE を併用したときの薬物動態に関しては、動物では検討されていない。しかし、FEX 及び PSE のヒト血漿中タンパク結合率はいずれも 80%以下であることから、結合タンパクとの競合による相互作用は起こらないと考えられる。また両剤はいずれもほとんど代謝を受けないことから、代謝に起因する相互作用を起こす可能性もほとんどないと考えられる。排泄に関しては、FEX は糞中に、PSE は大部分が尿中に未変化体として排泄されることから、排泄に起因する相互作用を起こす可能性もほとんどないと考えられる。以上のように、タンパク結合、代謝、排泄のいずれの過程においても、FEX と PSE の間で薬物動態学的な相互作用が生じるおそれは少ないものと考えられた。

このことは、FEX と PSE をヒトに併用投与したときの薬物動態が、それぞれを単独投与したときの薬物動態と比べて大きな差がなかった事実 (PJPR0043 試験) によって支持される ([Module 2.7.2.2.3])。

5.6.2.2 長期投与時の安全性

本剤は長期に使用する薬剤ではないので、本項目は該当しない。

5.6.2.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠時の使用については、アレグラ錠の国内添付文書(24)及び Allegra-D の海外（米国）添付文書 ([Module 1.6]) とともに、「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。〕」とされており、ディレグラ配合錠においても同様の注意喚起を行う。

授乳時の使用については、アレグラ錠の国内添付文書(24)において、「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。〕」とされており、また、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ことから、ディレグラ配合錠においても同様の注意喚起を行う。

5.6.2.4 過量投与

アレグラ錠の国内添付文書(24)では以下のとおり記載されている。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

- 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名（1800～3600 mg）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。

PSEの過量投与については Allegra-D の海外（米国）添付文書（[Module 1.6]）では以下のとおり記載されている。

- 塩酸プソイドエフェドリンの急性過量投与に関する報告は市販後の情報に限られているが、交感神経興奮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、不眠症などが見られることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病が見られる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全が見られることもある。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。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。

ディレグラ配合錠においても同様の注意喚起を行う。

5.6.2.5 離脱症状及び反跳現象

α交感神経作動性の点鼻用血管収縮薬は、連続使用により効果の持続は短くなり、使用後反跳的に血管は拡張し、却って腫脹は増しさらに使用回数を増すという悪循環に陥るため、使用は10日以内の短期間とされている（1.2.2項）。ディレグラ配合錠は経口投与製剤であり、点鼻用製剤に見られる反跳現象の可能性は低いものと考えられる（1.2.3項）。

5.7 市販後の使用経験

5.7.1 国内市販後安全性情報

ディレグラ配合錠は新規 FEX/PSE 配合剤であり市販後安全性情報はない。また、国内では医療用の PSE 製剤が存在しないため、既承認のアレグラ錠と PSE の併用に関する安全性情報もない。

5.7.2 海外市販後安全性情報

本項には海外で販売されている Allegra-D シリーズについて、■■■ 年 ■ 月 ■ 日までの期間にサノフィ社にて蓄積された市販後の安全性データの要約を示す。

Allegra-D は ■■■ 年 ■ 月から ■■■ 年 ■ 月までの期間に約 ■■■ ■■■ (treatment days) が処方されている（IMS データから）。

2.5 臨床に関する概括評価

ディレグラ配合錠

■■■年■■月■■日までに総計 6286 名において 10709 件の有害事象が報告され、ほとんどの有害事象は非重篤（97.89%、10483/10709 件）であった。最も報告頻度が多かった事象は「薬剤残留」であり、海外 Allegra-D の PSE を包むワックス成分が不溶性のため、PSE が十分に溶出されているにもかかわらず、ワックス成分が便中に残留する可能性があることによる。他に報告頻度が多かった事象は「薬効欠如」、「不眠」、「頭痛」、「浮動性めまい」及び「悪心」であった。いずれの事象も多くは非重篤であり、FEX 及び PSE の投与により臨床的に予測され得る有害事象と考えられた（[Module 2.7.4.6.2]）。

医学的に確認された有害事象の器官別大分類を表 14 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価
ディレグラ配合錠

表 14 - 年 月 日までに報告された器官別大分類の有害事象報告件数（例数）

器官別大分類（SOC）	重篤	非重篤	計
血液およびリンパ系障害	1（1）	7（7）	8（8）
心臓障害	28（22）	203（189）	231（207）
先天性、家族性および遺伝性障害	0（0）	1（1）	1（1）
耳および迷路障害	1（1）	78（73）	79（74）
内分泌障害	0（0）	3（3）	3（3）
眼障害	7（5）	140（118）	147（123）
胃腸障害	12（10）	1263（998）	1275（1007）
全身障害および投与局所様態	9（8）	4064（3103）	4073（3110）
肝胆道系障害	4（4）	3（2）	7（6）
免疫系障害	14（13）	92（90）	106（102）
感染症および寄生虫症	7（7）	96（91）	103（98）
傷害、中毒および処置合併症	6（6）	159（157）	165（163）
臨床検査	14（14）	370（351）	384（364）
代謝および栄養障害	4（3）	66（66）	70（69）
筋骨格系および結合組織障害	1（1）	298（265）	299（266）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3（3）	2（2）	5（5）
神経系障害	57（47）	1113（931）	1170（970）
妊娠、産褥および周産期の状態	3（3）	1（1）	4（4）
精神障害	20（14）	1257（1077）	1277（1086）
腎および尿路障害	8（7）	161（143）	169（149）
生殖系および乳房障害	2（2）	127（115）	129（117）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12（11）	522（435）	534（444）
皮膚および皮下組織障害	7（7）	343（290）	350（296）
外科および内科処置	3（1）	21（21）	24（22）
血管障害	3（3）	93（90）	96（93）
計	226（152）	10483（6184）	10709（6286）

MedDRA Ver 14.0 にてコード化

5.8 安全性に関する考察及び結論

日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回 2 週間投与したときの安全性についてアレグラ 60 mg 錠を対照として比較検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）成績を以下にまとめた。

- 治療期の TEAE は、FEX60 群の 4 名（2.3%）、FEX60/PSE60 群の 10 名（5.8%）及び FEX60/PSE120 群の 8 名（4.6%）に認められた。このうち、FEX60 群の 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群の 1 名（0.6%）及び FEX60/PSE120 群の 4 名（2.3%）が副作用と判断された。
- 最も発現頻度が高かった治療期の TEAE は鼻咽頭炎であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群の 4 名（2.3%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。次いで、頭痛が FEX60 群の 2 名（1.2%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。
- 最も発現頻度の高かった因果関係が否定できない TEAE は頭痛であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。重症度別では、中等度の TEAE が FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群のそれぞれ 1 名ずつに発疹及び頭痛が認められたが、その他の TEAE はすべて軽度であった。また、すべての TEAE は回復が確認された。
- 重篤な TEAE 及び死亡に至る TEAE の発現は認められなかった。治験薬投与中止に至る TEAE が FEX60/PSE60 群の 1 名（0.6%）に鼻咽頭炎が、また FEX60/PSE120 群では鼻咽頭炎（1 名）及び全身性皮疹（1 名）が 2 名（1.1%）に認められた。このうち、FEX60/PSE120 群の 1 名に発現した全身性皮疹は副作用と判断され、重要な有害事象に該当したが、程度は軽度であり、発現後 12 日で回復した。
- 臨床検査値及びバイタルサインに、臨床的に重要な変化は認められなかった。
- これら国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）から得られた安全性成績は、これまでに得られたアレグラ錠の国内臨床試験における安全性成績と大きく異なるものではなかった（[Module 1.13 初回申請時資料概要ト 表-211]及び[小児適応拡大時 CTD 第二部 表 2.7.4-12]）。

なお、海外においてブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に、FEX60 又は PSE120 単剤に対する FEX/PSE 配合剤（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の安全性及び有効性を検討した第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）では、最も発現頻度が高かった TEAE である「頭痛」及び「不眠症」の発現頻度は、FEX60 群に比べて PSE120 群及び FEX60/PSE120 群でやや高い傾向が認められたが忍容性に問題はなく、これらの事象は PSE を含む交感神経作動薬の投与により臨床的に予測され得る有害事象と考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

ディレグラ配合錠

以上より、FEX60 群、FEX60/PSE60 群、及び FEX60/PSE120 群のいずれの投与群でも忍容性は良好であった。FEX/PSE 配合剤の 1 日用量として FEX 120 mg / PSE 240 mg （FEX 30 mg / PSE 60 mg 配合錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回）を選択することに安全性上の問題はないと考えられた。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット／リスク

6.1.1 ベネフィット

アレルギー性鼻炎患者において、主にくしゃみ、鼻汁及び眼のかゆみに対して効果を示す FEX と、作用機序が異なり鼻閉に対し有効な PSE を配合した FEX/PSE 配合剤を使った臨床試験（EFC11243 試験）の結果から以下の成績が得られた。

- 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした EFC11243 試験において、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回 2 週間投与したときの鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量の LS mean の点推定値は、FEX60 群で-0.18、FEX60/PSE60 群で-0.25、FEX60/PSE120 群で-0.32 であり、FEX60/PSE120 群では FEX60 群と比較して統計学的な有意差が認められた（LS mean の差：-0.14、調整済み $p = 0.0201$ ）。
- 3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量（治療期－ベースライン）の LS mean の点推定値は、FEX60 群：-1.03、FEX60/PSE60 群：-1.29、FEX60/PSE120 群：-1.34 であり、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群ともに FEX60 群よりもスコアの減少が認められたが、いずれの群も FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（調整済み p 値はそれぞれ $p = 0.3094$ 、 $p = 0.1843$ ）。

上記の結果から以下に、ディレグラ配合錠のベネフィットを記載する。

【異なる作用を持つ FEX と PSE 配合による治療の選択肢の提供】

- アレルギー性鼻炎はくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみといった複数の症状に悩まされる病態であり、特に鼻閉は不眠などの原因にもなり 2 次症状を誘引し他の症状をも悪化させる可能性がある。くしゃみ、鼻汁及び眼のかゆみに有効な抗ヒスタミン薬である FEX と作用機序が異なり鼻閉に有効な PSE を配合することで、複数の症状に悩まされるアレルギー性鼻炎の患者への治療に一剤の経口投与という新たな選択肢を提供することができる。
- 現在、局所性の点鼻剤（点鼻用血管収縮薬）として本邦で使用されている α 交感神経刺激薬では、連続使用により効果減弱や反動性血管拡張のリバウンド現象の問題がある。多くは一般用医薬品として簡単に入手することができ、効果が即効性のため患者はしばしば乱用し、症状の悪化を招き問題となっている。本配合剤の経口投与による鼻閉治療は、点鼻用血管収縮薬の連用・乱用による効果減弱やリバウンド現象を防ぐ上で医療上の意義が高いと考える。

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

【患者の利便性の向上】

- 本邦において鼻閉症状を有する患者には、抗 LTs 薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬の単剤または併用が推奨される。抗 LTs 薬単独ではくしゃみ、鼻汁に対する効果が弱く複数の薬剤の併用が必要となり、また、鼻噴霧用ステロイド薬は、点鼻剤であるため使用上のわずらわしさがあることから、抗ヒスタミン薬と点鼻剤（鼻噴霧用ステロイド薬）との併用患者における服薬コンプライアンスは必ずしも高くない。経口投与の本配合剤は、抗 LTs 薬あるいは鼻噴霧用ステロイドの単剤よりも鼻閉症状の改善効果が大きいと考えられ、さらに、くしゃみ、鼻汁、及び眼のかゆみの抑制が期待できることは患者の利便性の向上に資するものである。また、鼻閉が強く、鼻噴霧用ステロイド薬の鼻粘膜全体への十分な散布ができない場合には、本剤を第一選択薬として使用でき、患者に新しい選択肢を与えることができると考える。

【インペアード・パフォーマンスを示さない FEX と PSE の配合で、自動車運転等の機械操作作業従事者でも服用可能】

- 本邦でアレルギー性鼻炎の治療に使用される一般用医薬品として、PSE とマレイン酸クロルフェニラミンなど鎮静作用を有する抗ヒスタミン薬が配合されているが、これらの配合錠の服用により眠気を催すことがある。これに対して、インペアード・パフォーマンスを示さない FEX と PSE の配合剤である本剤を提供することは自動車運転等の機械操作作業に従事する患者にも服薬の機会を与え、医療上の意義が高いと考える。

6.1.2 リスク

【有害事象に関するリスク】

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）の結果から以下の成績が得られた。

- EFC11243 試験で最も発現頻度が高かった治療期の TEAE は「鼻咽頭炎」であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群の 4 名（2.3%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。次いで、「頭痛」が FEX60 群の 2 名（1.2%）、FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。
- 発現頻度の高かった因果関係が否定できない TEAE は「頭痛」であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。FEX60 群に比べて FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で特に発現頻度が増加する TEAE はなく、いずれの投与群でも忍容性は良好であった。
- 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）において、発現頻度が高かった TEAE である「頭痛」及び「不眠症」の発現頻度が、FEX60 群に比べて PSE120 群及び FEX60/PSE120 群でやや高い傾向

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

が認められたが忍容性に問題はなく、これらの事象は PSE を含む交感神経作動薬の投与により臨床的に予測され得る有害事象と考えられた。

上記の臨床試験成績を踏まえ、本配合錠の添付文書では海外（米国）添付文書などを参考に PSE の配合に伴う適切な注意喚起を行う。

【用法に関するリスク】

アレグラ 60 mg 錠と用法が異なり、ディレグラ配合錠を食後に投与したとき、空腹時に比べてフェキソフェナジンの生物学的利用率を減少させるため、食間に服薬する必要がある。また、1 回に 2 錠の服用が必要である。

以上、FEX60/PSE120 群は、FEX60 群に比べてアレルギー性鼻炎患者の鼻閉スコアを有意に減少させ鼻閉症状の改善に優れていたこと、忍容性についても FEX60/PSE120 群は FEX60 群と同様に良好であったことから、本剤（ディレグラ配合錠）のリスク/ベネフィットは今回申請する適応疾患患者に対して好ましいものであった。

6.2 結論

アレルギー性鼻炎の薬物療法は、「くしゃみ・鼻漏型」あるいは「鼻閉型または鼻閉を主とする充全型」のそれぞれで主症状に対する薬剤と副症状に対する薬剤を複数組み合わせる治療が行われている現状が多くある。特に、くしゃみ・鼻漏と鼻閉症状を両方有する患者は複数の薬剤を使用しなければならない負担となる。

本剤は、FEX の抗ヒスタミン作用と PSE の鼻充血除去作用により、鼻閉症状を伴うアレルギー性鼻炎患者において、一剤の経口投与でくしゃみ、鼻汁及び眼のかゆみの軽快とともに鼻閉の改善が期待できるため、複数の薬剤を併用しなければならない患者にとって使用しやすい薬剤であると位置づけられる。

7 参考文献

1. 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2009年版(改訂第6版). 東京: (株) ライフ・サイエンス;2008. [資料番号 5.4-1]
2. 奥田 稔. 鼻アレルギーー基礎と臨床ー改定版. 大阪:医薬ジャーナル社;2005. p.369-72. [資料番号 5.4-2]
3. 大久保 公裕.喘息とアレルギー性鼻炎における新治療 -抗ロイコトリエン薬(LTRA)モンテルカスト(シングレア(R), キプレス(R))-呼吸 2008;27(11): 1070-4. [資料番号 5.4-3]
4. J. Russell May, Philip H. Smith, 亀井 淳三. ファーマコセラピー (下巻)ー病態生理からのアプローチ. 東京:ブレーン出版;2007. p.507-22. [資料番号 5.4-4]
5. 大橋 淑宏. スギ花粉症患者を対象とした抗アレルギー薬に関するアンケート調査. Prog.Med. 2009 Jan;29 (1):218-24. [資料番号 5.4-5]
6. J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, A. Togias, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008 Apr;63(Suppl.86):55-61. [資料番号 5.4-6]
7. Mansfield LE. Once-daily immediate-release fexofenadine and sustained-release pseudoephedrine combination: a new treatment option for allergic rhinitis. Expert Opin Pharmacother. 2006 May;7(7):941-51. [資料番号 5.4-7]
8. Schenkel E, Corren J, Murray JJ. Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoephedrine for relief of nasal congestion. Allergy Asthma Proc. 2002 Sep-Oct;23(5):325-30. [資料番号 5.4-8]
9. 田代 学, 谷内 一彦. 抗ヒスタミン薬の画像研究から明らかにされる H1 受容体の中枢薬理作用. アレルギー科. 2002 May;13 (5):434-42. [資料番号 5.4-9]
10. Zieglmayer UP, Horak F, Toth J, Marks B, Berger UE, Burtin B. Efficacy and safety of an oral formulation of cetirizine and prolonged-release pseudoephedrine versus budesonide nasal spray in the management of nasal congestion in allergic rhinitis. Treat Respir Med. 2005;4(4):283-7. [資料番号 5.4-10]
11. Samantha M. Mucha, Marcy deTineo, Robert M. Naclerio, Fuad M. Baroody. Comparison of montelukast and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Feb;132(2):164-72. [資料番号 5.4-11]
12. Berkowitz RB, McCafferty F, Lutz C, Bazelmans D, Godfrey P, Meeves S, et al: Onset of Action of Fexofenadine Hydrochloride 60 mg/Pseudoephedrine Hydrochloride 120 mg in Subjects Aged ≥ 12 Years with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: A Pooled Analysis of Two Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Allergen Exposure Unit Studies Clin Ther. 2006;28:1658-69. [資料番号 5.4-12]

2.5 臨床に関する概括評価 ディレグラ配合錠

13. 馬場 廣太郎. 季節性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性評価. 診療と新薬. 2002 Jan;39(1):9-18. [資料番号 5.4-13]
14. Nicholson AN, Stone BM, Turner C, Mills SL. Antihistamines and aircrew: usefulness of fexofenadine. Aviat Space Environ Med. 2000 Jan;71(1):2-6. [資料番号 5.4-14]
15. 浦江 明憲, 入江 伸, 田中 孝典, 角南 由紀子, 丹生 聖治, 松隈 京子, 他. 塩酸フェキソフェナジンの精神運動機能に及ぼす影響. 臨床薬理. 2000 Sep;31(5):649-58. [資料番号 5.4-15]
16. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al: Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. Ann Intern Med. 2000 Mar;132(5):354-63. [資料番号 5.4-16]
17. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. Drugs 1981 Jun;21(6):438-43. [資料番号 5.4-17]
18. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of α -adrenergic decongestants. Pharmacotherapy. 1993 Nov-Dec;13(6 Pt 2):110S-5S. [資料番号 5.4-18]
19. DDPR0003 試験総括報告書. サノフィ・アベンティス株式会社, ■■■ 年 ■ 月 ■ 日. [資料番号 5.4-19]
20. DDPR0001 試験総括報告書. サノフィ・アベンティス株式会社, ■■■ 年 ■ 月 ■ 日. [資料番号 5.4-20]
21. Alice E, Till and Leslie Z, Benet. Renal Excretion of Pseudoephedrin in the Rat. School of Pharmacy, University of California, San Francisco, California Accepted for publication August 23, 1979. [資料番号 5.4-21]
22. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. Pharmacotherapy 1993; 13(6 Part 2):116S-28S. [資料番号 5.4-22]
23. 奥田 稔. 鼻アレルギーー基礎と臨床ー改訂版. 大阪: (株) 医薬ジャーナル社; 2005. p.323-34 [資料番号 5.4-23]
24. アレグラ錠 30mg, 60mg, OD 錠 60mg 添付文書. サノフィ・アベンティス株式会社, 日本: 2011 年 7 月. [資料番号 5.4-24]