

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.7.3 臨床的有効性

目 次

2.7.3 臨床的有効性.....	1
目 次	2
表 目 次	4
図 目 次	6
略号と用語の定義	7
1 背景及び概観	8
1.1 試験デザイン	10
1.2 対象集団の選定.....	10
1.3 用法及び用量	11
1.4 対照薬の選択	12
1.5 試験期間	12
1.6 有効性の評価項目	13
1.7 有効性評価基準.....	13
1.8 統計解析	15
1.8.1 被験者数の設定根拠	15
1.8.2 解析対象集団	16
1.8.3 主要有効性評価項目の解析	16
1.8.4 副次的有効性評価項目の解析	16
2 個々の試験結果の要約.....	17

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

2.1	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）	17
3	全試験を通しての結果の比較と解析	18
3.1	試験対象集団	18
3.1.1	被験者の内訳	18
3.1.2	被験者背景	20
3.1.3	服薬状況	24
3.1.4	試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異	25
3.2	全有効性試験の結果の比較検討	25
3.2.1	主要有効性評価項目	25
3.2.2	副次有効性評価項目	28
3.2.2.1	鼻閉スコアの経時推移	28
3.2.2.2	3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコア	29
3.2.2.3	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）	32
3.2.2.4	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）	34
3.2.2.5	患者の印象	34
3.3	部分集団における結果の比較	35
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	39
5	効果の持続、耐薬性	41
6	参 考 文 献	42
7	付録	43

表 目 次

表 1 - EFC11243 試験の概略	9
表 2 - 鼻症状及び日常生活の支障度の程度（スコア）	14
表 3 - 眼症状の程度（スコア）	14
表 4 - 患者の印象	15
表 5 - 局所所見の程度分類.....	15
表 6 - 治験完了/中止例及び中止理由（EFC11243 試験）	19
表 7 - 人口統計学的特性値- mITT 集団（EFC11243 試験）	21
表 8 - 原疾患に関する特性: ベースラインの症状スコア- mITT 集団（EFC11243 試験）	22
表 9 - 原疾患に関する特性: ベースラインの鼻腔所見- mITT 集団（EFC11243 試験）	23
表 10 - 原疾患に関する特性: ベースラインの患者の印象- mITT 集団（EFC11243 試験）	24
表 11 - 治療期の治験薬服薬期間 - mITT 集団（EFC11243 試験）	25
表 12 - 鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団（EFC11243 試験）	27
表 13 - 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）	28
表 14 - 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量 - mITT 集団（EFC11243 試験）	31
表 15 - 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）の期間平均変化量 - mITT 集団 （EFC11243 試験）	33
表 16 - 部分集団の鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団（EFC11243 試験）	37
表 17 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 1 週 - mITT（EFC11243 試験）	44
表 18 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 2 週 - mITT（EFC11243 試験）	45
表 19 - 週ごとの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量: 第 1 週 - mITT（EFC11243 試験）	46
表 20 - 週ごとの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量: 第 2 週 - mITT（EFC11243 試験）	47
表 21 - くしゃみスコアの期間平均変化量- mITT 集団（EFC11243 試験）	48

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 22 - 鼻汁スコアの期間平均変化量- mITT 集団（EFC11243 試験）	49
表 23 - 眼症状スコアの期間平均変化量- mITT 集団（EFC11243 試験）	50
表 24 - 日常生活の支障度スコアの期間平均変化量- mITT 集団（EFC11243 試験）	51
表 25 - 鼻腔所見 - mITT 集団（EFC11243 試験）	56
表 26 - 患者の印象 - mITT 集団（EFC11243 試験）	60

図 目 次

図 1 - 試験デザイン	10
図 2 - スクリーニングされた被験者の内訳（EFC11243 試験）	19
図 3 - 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）	29
図 4 - 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）	32
図 5 - くしゃみスコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験） ..	52
図 6 - 鼻汁スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）	53
図 7 - 眼症状スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）	54
図 8 - 日常生活の支障度スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）	55
図 9 - 治療期の鼻閉スコアの平均値とスギ花粉量の推移 - mITT 集団（EFC11243 試験）	62

略号と用語の定義

略語	英語（フルスペル）：日本語
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
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
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
PSE	Pseudoephedrine hydrochloride：塩酸プソイドエフェドリン

1 背景及び概観

ディレグラ配合錠は、フェキソフェナジン塩酸塩（以下、FEX）及び塩酸プソイドエフェドリン（以下、PSE）の配合剤である。FEX は、アレグラ錠として既に承認され、第 2 世代抗ヒスタミン薬として国内外で広く使用されており、薬剤の有効性及び安全性は確立したものである。また、FEX / PSE の配合剤は、米国を中心に 30 か国以上で承認され使用されている。

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剤（以下、FEX/PSE 配合剤）の本邦での有効性評価は、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 週間投与した時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。

なお、国内第 I 相試験（BDR11250 試験）から、FEX/PSE 配合剤中の FEX とアレグラ錠 60 mg のバイオアベイラビリティが同様であることが示されている（[Module2.7.1.2.1]）。

本項では、EFC11243 試験における有効性の結果を要約する。試験の概略を表 1 に示す。

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 1 - EFC11243 試験の概略

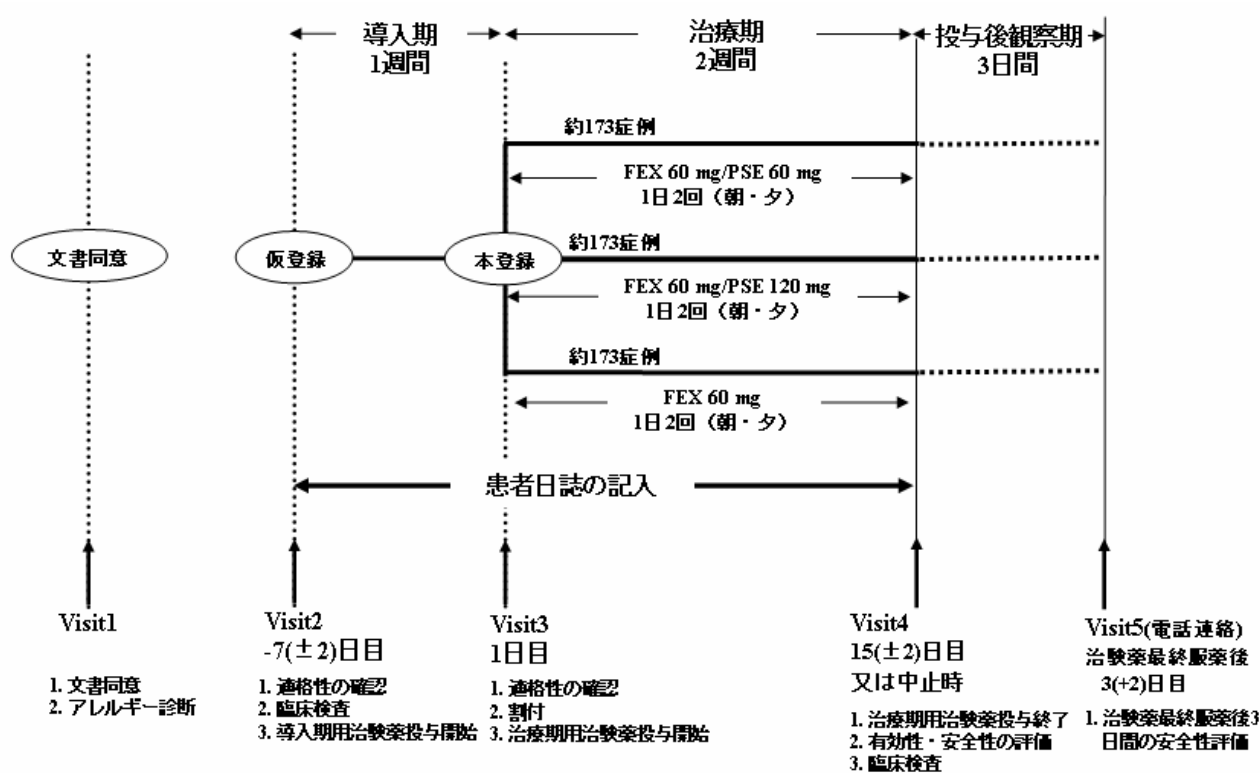
試験番号	EFC11243（資料番号 5.3.5.1-1）
治験課題名	季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸プソイドエフェドリン 60 mg 配合剤又はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 配合剤を 1 日 2 回投与した時の 2 週間の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与対照、並行群間比較試験
対象	12 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎の患者
用法及び用量	• FEX60/PSE60 群：FEX 60 mg / PSE 60 mg 錠、FEX / PSE-プラセボ錠及び FEX-プラセボ錠各 1 錠 • FEX60/PSE120 群：FEX 30 mg / PSE 60 mg 錠 2 錠及び FEX-プラセボ錠 1 錠 • FEX60 群（対照薬群）：FEX 60 mg 錠 1 錠及び FEX / PSE-プラセボ錠 2 錠 上記のいずれかを 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 回経口投与する。
治験薬投与期間	• 導入期：1 週間（±2 日） • 治療期：2 週間（±2 日）
目標被験者数	520 名（各群 約 173 名）
主要有効性評価項目	患者日誌から得られる鼻閉スコアのベースライン（導入期最後の 3 日間）に対する治療期（2 週間）の期間平均変化量
副次有効性評価項目	• 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の変化量及び経時推移 • 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）の変化量及び経時推移 • 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） • 患者の印象

1.1 試験デザイン

EFC11243 試験は、季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、FEX 60 mg / PSE 60 mg 又は FEX 60 mg / PSE 120 mg を 1 日 2 回投与した時の 2 週間の有効性及び安全性を FEX 60 mg 1 日 2 回投与を対照として比較検討した、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である。

試験デザインを図 1 に示す。

図 1 - 試験デザイン



1.2 対象集団の選定

本試験で対象となる患者を、成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎患者とした。アレルギー性鼻炎は、病因抗原の好発時期から通年性と季節性に分かれ、前者の多くはハウスダスト、ダニアレルギーで、後者のほとんどは花粉である。なかでもスギ花粉症は近年著しい増加傾向にあり、アレルギー性鼻炎全体での占める割合が最も多い疾患である。通年性と季節性では病因となる抗原は異なるが、発症メカニズム並びに発作性反復性くしゃみ、水性鼻汁及び鼻閉を

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

3 主徴とする点で同一であること、また、試験の実施時期及び対象被験者数などを考慮し、本試験においては季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした(1)。

対象年齢については、本邦で承認されているアレグラ 60 mg 錠の適応年齢であり、また海外で承認されている Allegra-D12 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) と同様の成人及び 12 歳以上の小児を対象とした。

診断は、1 年以内に実施されたスギ花粉に対する血清特異的 IgE 抗体定量検査又は皮膚テストで陽性と判定された者とした。

有効性を評価するために十分な症状スコアを有することが必要と考えられたため、症状スコアが低い被験者を除外し、ベースラインの鼻閉スコアが 2 点以上であり、3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）のすべての症状を有し、眼症状を含む 4 症状合計スコアが 6 点以上の患者を対象とした。また、「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009 年版(1)の重症度分類で最重症とみなされる患者、すなわち、ベースラインの鼻閉スコアが 3 日間連続で 4 点の患者、或いは、くしゃみ、鼻汁及び眼症状の 3 症状のうち 3 日間連続 4 点となる症状が 2 症状以上ある患者は、通常抗アレルギー薬のみでの症状の改善は難しいと考えられているため除外した。

1.3 用法及び用量

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）

FEX/PSE 配合剤の有効成分のうち FEX の用量設定は、アレグラ錠 60 mg 及び海外の FEX/PSE 配合剤（Allegra-D12）の承認用量である 1 回用量として 60 mg（1 日用量 120 mg）を固定用量とした。第 I 相試験（BDR11250 試験）において、FEX/PSE 配合剤中の FEX のバイオアベイラビリティが、市販製剤のアレグラ錠 60 mg と同様であることが確認されている ([Module2.7.1.2.1.1])。

国内では、PSE を単一成分とする医薬品製剤は販売されていないものの、一般用医薬品の「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に定められた有効成分であり、同基準での 1 日最高用量は成

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

人（15 歳以上）で 180 mg（1 回最高用量は 60 mg）とされ、実際に多くの鼻炎用の一般用医薬品に用いられている。今回の FEX/PSE 配合剤開発に用いる PSE の用量として、低用量群には上述の一般用医薬品の承認基準で 1 回最高用量とされている 60 mg を用いることとした。この用量は、国内の一般用医薬品（1 日 2 回製剤）で広く使用されている用量であり、鼻閉に対する有効性が期待できると考えられることから 1 回用量として 60 mg（1 日用量 120 mg）に設定した。また、低用量は高用量の 1/2 用量であることから、有効性及び安全性に関する PSE の用量反応関係を適切に評価できると考えた。

一方、海外（米国など）では PSE を単一の有効成分として含有する一般用医薬品（1 日 2 回徐放製剤）及び FEX/PSE 配合剤（Allegra-D12）が上市されており、成人及び 12 歳以上の小児での PSE の 1 回用量は 120 mg（1 日用量 240 mg）であるため、本試験で用いる配合剤中の PSE の高用量は、1 回用量として 120 mg（1 日用量 240 mg）に設定した。

また、海外で市販されている Allegra-D12 で食事の影響がみられる（PSE のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けないが、FEX のバイオアベイラビリティは空腹時に比べ食後投与時に減少する。）ことから、海外製剤を基に設計した国内製剤についても、FEX のバイオアベイラビリティは海外市販製剤と同様に食事の影響を受ける可能性が高いことが予測されるため、本試験で FEX/PSE 配合剤の用法は、食事（朝・夕）の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に投与することとした。

1.4 対照薬の選択

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、その鼻閉に対する効果を補完する目的で PSE を配合したことから、対照薬にアレグラ錠 60 mg を選択した。

1.5 試験期間

本試験では、各被験者のベースライン値を確認するため 1 週間（±2 日）のプラセボ投与期間「導入期（単盲検期間）」を設定し、2 週間（±2 日）の「治療期（二重盲検期間）」、治験薬最終服薬後 3（+2）日目までの「投与後観察期間」を試験期間とした。治療期間の設定については、国内外の季節性アレルギー性鼻炎を対象としたアレグラ錠の臨床試験及び海外で実施された Allegra-D12 の臨床試験において有効性及び安全性が確認できた治療期間と同じく 2 週間とした。

1.6 有効性の評価項目

本試験での主要評価項目は、患者日誌から得られる鼻閉スコアのベースライン（導入期最後の3日間）に対する治療期（2週間）の期間平均変化量とした。

アレグラ錠に PSE を配合する目的は、抗ヒスタミン薬で強くない鼻閉に対する効果を PSE で補完することにあるため、有効性の主要評価項目として鼻閉スコアを用いた。

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、及び患者の印象で検討した。

1.7 有効性評価基準

本試験での有効性評価は、3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）、眼症状（眼のかゆみ、流涙）、日常生活の支障度及び患者の印象について被験者が記入する患者日誌より得られたスコアにより行った。評価の基準は、「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用い、本邦でのアレグラ錠の開発時の臨床試験で使用した基準と類似している。

被験者は、導入期開始日より治療期終了時（又は中止時）まで、毎日の日中（AM7:00 以降 PM7:00 迄）及び夜間（PM7:00 以降 AM7:00 迄）の症状について、くしゃみ発作及び鼻汁については回数を、鼻閉、日常生活の支障度（仕事、勉学、家事、睡眠、外出等への支障）及び眼症状については表 2 及び表 3 の評価基準に従ってスコアを患者日誌に記入した。また、導入期終了日及び治療期終了日（又は中止時）に、導入期開始時点と比較した効果等に対する「患者の印象」を表 4 の 7 段階で患者日誌に記入した。

鼻腔所見は、治験責任医師／治験分担医師が、治療期開始日（Visit3）及び終了日（Visit4 又は中止時）に被験者の下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状を観察し、それぞれの程度について表 5 に従い評価した。

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 2 - 鼻症状及び日常生活の支障度の程度（スコア）

程度 (スコア) 種類	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
くしゃみ発作 [1日の発作回数]	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻汁 [1日の擤鼻回数]	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻閉	1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸 が1日のうち、 かなりの時間 あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日 のうち、とき どきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あ り	+未満
日常生活の支障度*	全くできない	手につかない ほど苦しい	(+++)と(+) の中間	あまり差し支 えない	+未満

*日常生活の支障度：仕事、勉強、家事、睡眠、外出などへの支障

(「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版(1)より改変)

表 3 - 眼症状の程度（スコア）

程度 (スコア*) 種類	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
眼のかゆみ	+++以上	たびたび眼を こする	ときに眼をこ する	眼をこするほ どではない	なし
流涙	+++以上	たびたび涙を ふく	ときに涙をふ く	涙をふくほど ではない	なし

*眼症状のスコアは、眼のかゆみか流涙の強いほうをとる。

(アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類ースコア化の試みー 奥田 稔ら アレルギーの領域
4(11):97. 5(2)より改変)

表 4 - 患者の印象

スコア	評価
1	大変良くなった
2	良くなった
3	少し良くなった
4	変わらない
5	少し悪くなった
6	悪くなった
7	とても悪くなった

表 5 - 局所所見の程度分類

程度 種類	+++	++	+	-
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(++)と(+)の間	中鼻甲介中央ま でみえる	なし
下鼻甲介粘膜の色調*	蒼 白	赤	薄 赤	正 常
水性分泌量	充 満	(++)と(+)の間	付着程度	な し
鼻汁の性状*	水 性	粘 性	膿 性	な し

*程度ではなく質の変化

(「鼻アレルギー診療ガイドライン」2009年版⁽¹⁾より改変)

1.8 統計解析

1.8.1 被験者数の設定根拠

カナダで実施された第 III 相試験 (PJPR0035 [Module5.3.5.1-2]) をもとに、鼻閉スコアの期間平均変化量 (治療期ーベースライン) について FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する群間差をそれぞれ-0.10、-0.20、また、各群共通の標準偏差を 0.60 と想定した。この想定により有意水準 5% (両側) のもとで FEX60 群を対照群としたダネットの多重比較法による対比較を適用した場合に、FEX60/PSE120 群と FEX60 群との対比較について検出力 80%を確保す

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

るために必要な評価可能被験者数は1群あたり170名（合計510名）であった。過去に日本で実施された試験をもとに2%の評価不能等を考慮して、登録被験者数は合計約520名と算定した。

1.8.2 解析対象集団

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) 集団とし有効性評価に用いた。

1.8.3 主要有効性評価項目の解析

mITT 集団を対象として、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）について、投与群及び共変量としてベースラインにおける鼻閉スコアの期間平均及び地域（東京、大阪）を説明変数に用いた共分散分析モデルを適用して群別及び群間差について最小二乗平均（LS mean）の点推定値及びその標準誤差を算出し、群別に両側 95%信頼区間を構成した。有意水準 5%（両側）のもとでダネットの多重比較法により FEX60/PSE60 群と FEX60 群、FEX60/PSE120 群と FEX60 群の対比較を行い、群間差について両側 95%信頼区間を構成した。以上の解析では欠測値に対する補填は行わなかった。

1.8.4 副次的有効性評価項目の解析

mITT 集団を対象として、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、主要解析と同じ共分散分析モデルの下で、投与群（FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群）に対応した各対比係数（1, 1, -2）、（1, 0, -1）、（2, -1, -1）を用いた対比検定を適用した。

副次変数のうち1日あたりのスコア、週ごとのスコアについて、群別に時点（日、又は週）ごとの記述統計量を算出し、経時推移を示す図を作成した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）

[Module 5.3.5.1-1]

本試験では、成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、鼻閉に対する 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有効性及び安全性を、FEX 60 mg を対照とし、520 名（FEX60 群 173 名、FEX60/PSE60 群 173 名、FEX60/PSE120 群 174 名）で比較試験を行った。

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 群は FEX60 群と比較して統計学的な有意差が認められた。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（表 12）。

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（図 3）。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（表 14）。

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。また、いずれの投与群でも忍容性は良好であったことから、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。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請において有効性の評価資料とした試験は EFC11243 試験のみであるため、本項では EFC11243 試験の有効性結果について示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

本試験にスクリーニングされた被験者の内訳を図 2 に、試験完了/中止例及び中止理由を表 6 に示す。

スクリーニングされた 734 名のうち、520 名が本試験に登録され、各治療群にランダム化された。内訳は、FEX60 群 173 名、FEX60/PSE60 群 173 名、FEX60/PSE120 群 174 名であった。ランダム化された被験者の全体である ITT 集団のうち、除外された被験者はなく 520 名が、有効性の解析対象集団である mITT 集団（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が利用可能な集団の全体）及び安全性解析対象集団（治療期用治験薬を 1 回でも服薬した被験者の全体）となった。

このうち、509 名が 2 週間の治療期を完了し、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。治験中止理由は、「有害事象のため」が FEX60/PSE60 群 1 名（0.6%）、FEX60/PSE120 群 2 名（1.1%）で、「効果不十分なため」が FEX60 群 1 名（0.6%）、FEX60/PSE120 群 1 名（0.6%）であった。中止理由で最も多かったのは「その他」であり、FEX60/PSE120 群の 2 名は東北地方太平洋沖地震による避難等から治験継続が困難となったため、各治療群のそれぞれ 1 名が仕事上の都合でスケジュールどおりの来院が困難になったため、及び FEX60/PSE60 群の 1 名が併用禁止薬を使用するための事前の中止、であった。

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

図 2 - スクリーニングされた被験者の内訳 (EFC11243 試験)

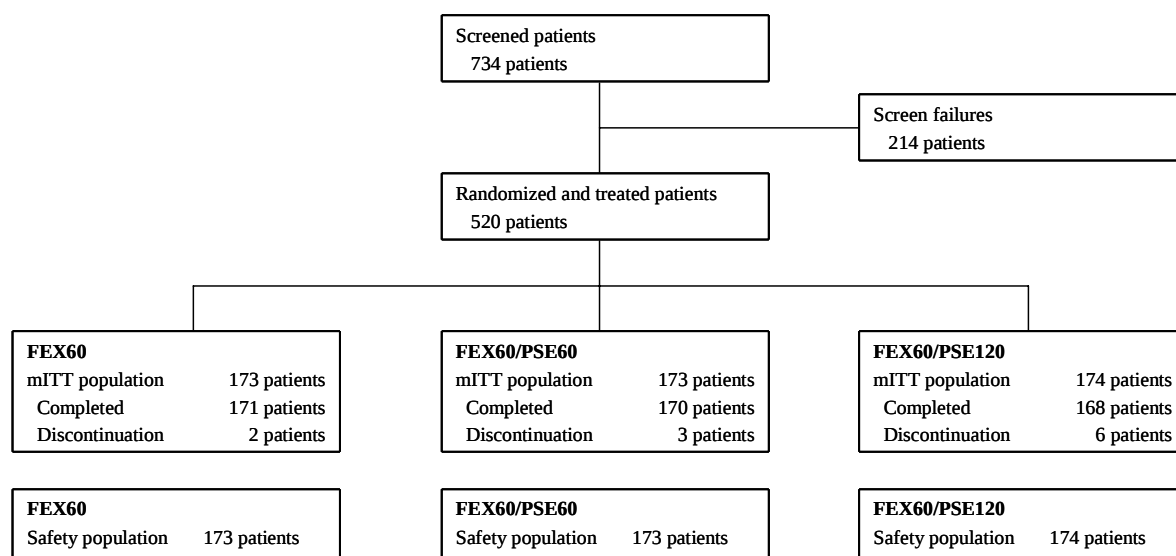


表 6 - 治験完了/中止例及び中止理由 (EFC11243 試験)

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Randomized and not treated	0	0	0
Randomized and treated	173 (100%)	173 (100%)	174 (100%)
Did not complete the study treatment period	2 (1.2%)	3 (1.7%)	6 (3.4%)
Subject's request for treatment discontinuation	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (2.3%)
Reason for treatment discontinuation			
Adverse event	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Lack of efficacy	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Other reason	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.7%)
Status at last study contact			
Alive	173 (100%)	173 (100%)	174 (100%)
Dead	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf () - 19:20)

3.1.2 被験者背景

mITT 集団の人口統計学的特性を表 7に、ベースラインの原疾患（季節性アレルギー性鼻炎）に関する特性（ベースラインの症状スコア、鼻腔所見、患者の印象）を表 8、表 9、表 10に示す。

ランダム化された被験者の人口統計学的特性には、3 投与群で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。ベースラインの原疾患に関する特性について、鼻閉スコアは全体の平均で 2.43 であり、FEX60 群 2.40、FEX60/PSE60 群 2.43、FEX60/PSE120 群 2.46 であった。くしゃみ、鼻汁、眼症状及び日常生活の支障度スコア、患者の印象及び鼻腔所見についても 3 投与群で大きな差はなかった。

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 7 - 人口統計学的特性値- mITT 集団 (EFC11243 試験)

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)	All (N=520)
Age(years)				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	34.0 (13.5)	35.9 (13.0)	37.2 (14.0)	35.7 (13.6)
Median	34.0	39.0	41.0	38.0
Min : Max	12 : 64	12 : 64	12 : 63	12 : 64
Age group (years) [N (%)]				
Number	173	173	174	520
<16	24 (13.9%)	16 (9.2%)	15 (8.6%)	55 (10.6%)
≥16	149 (86.1%)	157 (90.8%)	159 (91.4%)	465 (89.4%)
Sex [N (%)]				
Number	173	173	174	520
Male	89 (51.4%)	72 (41.6%)	81 (46.6%)	242 (46.5%)
Female	84 (48.6%)	101 (58.4%)	93 (53.4%)	278 (53.5%)
Race [N (%)]				
Number	173	173	174	520
Caucasian/White	0	0	0	0
Black	0	0	0	0
Asian/Oriental	173 (100%)	173 (100%)	174 (100%)	520 (100%)
Other	0	0	0	0
Height (cm)				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	163.71 (9.64)	163.26 (8.39)	163.81 (8.75)	163.59 (8.93)
Median	162.20	162.00	162.55	162.45
Min : Max	134.2 : 186.2	145.8 : 184.6	142.6 : 183.4	134.2 : 186.2
Weight (kg)				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	59.04 (13.69)	57.60 (11.50)	58.57 (10.75)	58.40 (12.03)
Median	57.20	55.20	57.65	56.70
Min : Max	30.2 : 106.7	33.4 : 107.0	32.9 : 93.7	30.2 : 107.0
BMI(kg/m ²) [N (%)]				
Number	173	173	174	520
<25.0	143 (82.7%)	152 (87.9%)	153 (87.9%)	448 (86.2%)
≥25.0	30 (17.3%)	21 (12.1%)	21 (12.1%)	72 (13.8%)

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_i.rtf

- 19:17)

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 8 - 原疾患に関する特性: ベースラインの症状スコア- mITT 集団 (EFC11243 試験)

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)	All (N=520)
Sneezing				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	2.27 (0.74)	2.17 (0.67)	2.17 (0.71)	2.20 (0.71)
Median	2.17	2.00	2.17	2.17
Min : Max	0.7 : 4.0	0.8 : 4.0	0.5 : 4.0	0.5 : 4.0
Rhinorrhea				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	2.60 (0.81)	2.56 (0.78)	2.58 (0.83)	2.58 (0.81)
Median	2.50	2.67	2.50	2.50
Min : Max	1.0 : 4.0	0.8 : 4.0	0.8 : 4.0	0.8 : 4.0
Nasal congestion				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	2.40 (0.42)	2.43 (0.42)	2.46 (0.45)	2.43 (0.43)
Median	2.33	2.33	2.33	2.33
Min : Max	2.0 : 3.7	2.0 : 3.7	2.0 : 3.7	2.0 : 3.7
Eye symptom				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	2.42 (0.66)	2.39 (0.72)	2.40 (0.66)	2.41 (0.68)
Median	2.33	2.33	2.33	2.33
Min : Max	1.0 : 4.0	0.3 : 4.0	0.5 : 4.0	0.3 : 4.0
Total score of 4 symptoms				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	9.69 (1.85)	9.55 (1.75)	9.61 (1.85)	9.61 (1.81)
Median	9.50	9.50	9.50	9.50
Min : Max	6.3 : 14.5	6.3 : 13.5	6.3 : 14.2	6.3 : 14.5
Daily activity impairment				
Number	173	173	174	520
Mean (SD)	1.99 (0.64)	1.94 (0.52)	1.94 (0.57)	1.96 (0.58)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Min : Max	0.0 : 4.0	0.0 : 3.5	0.7 : 3.5	0.0 : 4.0

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/dem_disease_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_i_t_1_i.rtf
 () - 19:17)

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 9 - 原疾患に関する特性: ベースラインの鼻腔所見- mITT 集団 (EFC11243 試験)

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)	All (N=520)
Swelling of inferior turbinate mucosa				
Number	173	173	174	520
+++	23 (13.3%)	23 (13.3%)	26 (14.9%)	72 (13.8%)
++	69 (39.9%)	81 (46.8%)	60 (34.5%)	210 (40.4%)
+	73 (42.2%)	63 (36.4%)	83 (47.7%)	219 (42.1%)
-	8 (4.6%)	6 (3.5%)	5 (2.9%)	19 (3.7%)
Color of the inferior turbinate mucosa				
Number	173	173	174	520
+++	60 (34.7%)	75 (43.4%)	67 (38.5%)	202 (38.8%)
++	13 (7.5%)	15 (8.7%)	16 (9.2%)	44 (8.5%)
+	96 (55.5%)	80 (46.2%)	87 (50.0%)	263 (50.6%)
-	4 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.3%)	11 (2.1%)
Amount of watery mucus				
Number	173	173	174	520
+++	16 (9.2%)	11 (6.4%)	14 (8.0%)	41 (7.9%)
++	57 (32.9%)	68 (39.3%)	59 (33.9%)	184 (35.4%)
+	87 (50.3%)	88 (50.9%)	93 (53.4%)	268 (51.5%)
-	13 (7.5%)	6 (3.5%)	8 (4.6%)	27 (5.2%)
Properties of the nasal mucus				
Number	173	173	174	520
+++	123 (71.1%)	134 (77.5%)	133 (76.4%)	390 (75.0%)
++	28 (16.2%)	23 (13.3%)	26 (14.9%)	77 (14.8%)
+	5 (2.9%)	5 (2.9%)	6 (3.4%)	16 (3.1%)
-	17 (9.8%)	11 (6.4%)	9 (5.2%)	37 (7.1%)

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/dem_disease_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_i_t_3_i.rtf
 (b) (4) - 19:18)

表 10 - 原疾患に関する特性: ベースラインの患者の印象- mITT 集団 (EFC11243 試験)

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)	All (N=520)
Patient's impression at baseline				
Number	173	173	174	520
Much better	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	5 (1.0%)
Better	12 (6.9%)	14 (8.1%)	15 (8.6%)	41 (7.9%)
Slightly better	64 (37.0%)	56 (32.4%)	71 (40.8%)	191 (36.7%)
Unchanged	72 (41.6%)	72 (41.6%)	54 (31.0%)	198 (38.1%)
Slightly worse	11 (6.4%)	19 (11.0%)	21 (12.1%)	51 (9.8%)
Worse	12 (6.9%)	9 (5.2%)	10 (5.7%)	31 (6.0%)
Much worse	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)

3.1.3 服薬状況

治療期の治験薬服薬期間を表 11に示す。

治療期の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。服薬期間が 8 日以下であった被験者が FEX60 群に 1 名、FEX60/PSE60 群に 1 名、FEX60/PSE120 群に 2 名認められたものの、各投与群ともほとんど (98.3~99.4%) の被験者が 9 日~17 日間治験薬を服薬した。

表 11 - 治療期の治験薬服薬期間 - mITT 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%)
9-17 days	172 (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.rtf [REDACTED] - 19:14)			

3.1.4 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

本試験では、季節性のアレルギー性鼻炎患者を対象とした。前述した通り、アレルギー性鼻炎は、病因抗原の好発時期から通年性と季節性に分かれるが、どちらも I 型アレルギー疾患で症状発症のメカニズムは同様であり、本剤の効果に病因抗原の違いによる差はなく、通年性アレルギー性鼻炎にも有効であると考えられる。

有効性を評価するために十分な症状スコアを有することが必要と考えたため、鼻閉スコア及び鼻閉以外の症状についてもスコアが低い被験者を本試験では除外しているが、市販後に使用が予想される患者集団では、鼻閉症状を伴うアレルギー性鼻炎患者が対象になると考えられる。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要有効性評価項目

本試験の主要評価項目は、患者日誌から得られる鼻閉スコアのベースライン（導入期最後の 3 日間）に対する治療期（2 週間）の期間平均変化量とした。

mITT 集団を対象として、投与群及び共変量としてベースラインにおける鼻閉スコアの期間平均及び地域（東京、大阪）を説明変数に用いた共分散分析モデルを適用した。ダネットの多重比較法では、有意水準を 5%（両側）とした。欠測値に対する補填は行わなかった。

2.7.3 臨床的有效性 ディレグラ配合錠

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）の投与群ごとの要約統計量及び共分散分析の結果を表 12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 13に示す。

主要解析について、鼻閉スコアの期間平均変化量の、調整済み平均（LS mean）の点推定値は、FEX60 群：-0.18、FEX60/PSE60 群：-0.25、FEX60/PSE120 群：-0.32 であり、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する LS mean の群間差はそれぞれ-0.08、-0.14 であった。ダネットの方法に基づく FEX60/PSE60 群、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 $p = 0.2993$ 、 $p = 0.0201$ であり、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する優越性が検証された。

副次解析について、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 の用量反応性を検討したところ、対比係数（1,1,-2）、（1, 0, -1）及び（2,-1,-1）を用いた場合の p 値はそれぞれ $p = 0.029$ 、 $p = 0.011$ 及び $p = 0.024$ であった。対比係数（1, 0, -1）を用いた場合に最も小さい p 値（ $p = 0.011$ ）が得られ、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。

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 12 - 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 13 - 塩酸ブ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)

3.2.2 副次有効性評価項目

3.2.2.1 鼻閉スコアの経時推移

鼻閉スコアの経時推移について、週ごとの期間平均変化量の要約統計量及び共分散分析の結果を表 17及び表 18に、LS mean の推移を図 3に示す。

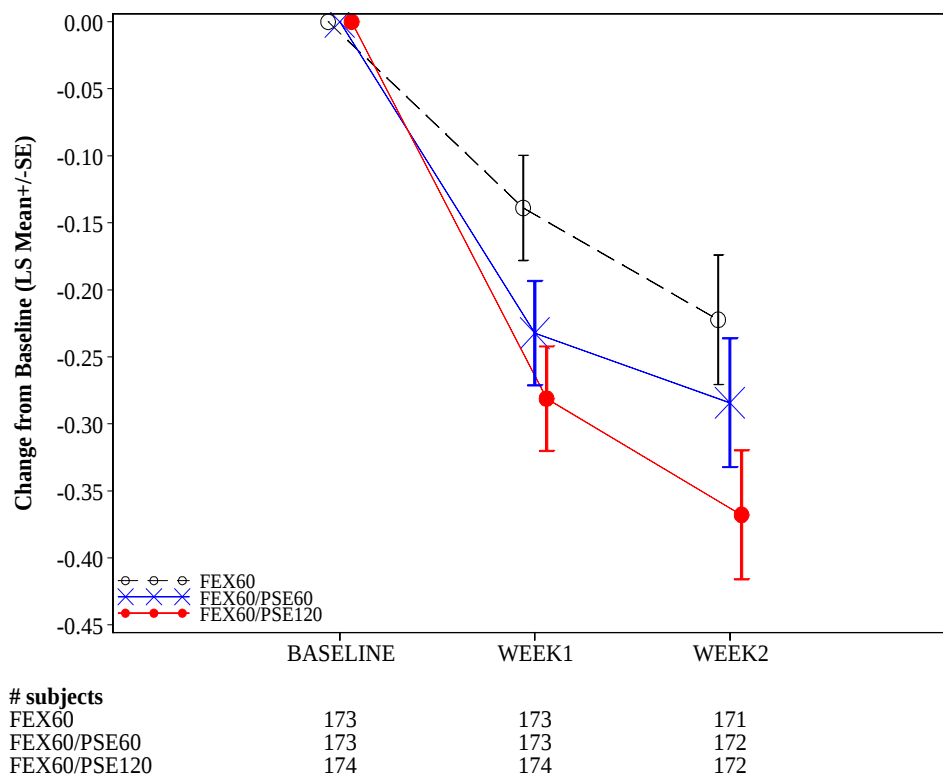
鼻閉スコアの週ごとの期間平均スコアは、各投与群とも時間が経つにつれて減少した。

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 $p = 0.1564$ 及び $p = 0.0183$ 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ダネットの方法に基づく対比較を適用したところ、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。

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

図 3 - 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_irtf([REDACTED] - 19:41)

3.2.2.2 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（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計スコアについて、期間平均変化量の投与群ごとの要約統計量及び共分散分析の結果を表 14に、週ごとの期間平均変化量の要約統計量及び共分散分析の結果を表 19及び表 20に、週ごとの LS mean の推移を図 4に示す。

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/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する LS mean の群間差はそれぞれ-0.26、-0.31 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。しかし、ダネットの方法に基づく FEX60/PSE60 群、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 $p = 0.3094$ 、 $p = 0.1843$ であり、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。

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

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、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 $p = 0.3762$ 及び $p = 0.5300$ ）。LS mean の点推定値は、FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に、-0.94、-1.16、及び-1.12 であった。

同様に、第 2 週の期間平均スコアについてダネットの方法に基づく対比較を適用したところ、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 $p = 0.3106$ 及び $p = 0.0711$ ）が、LS mean の点推定値は FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の順に、-1.14、-1.44、及び-1.60 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。

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 14 - 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

TSS	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	9.69 (1.85)	9.55 (1.75)	9.61 (1.85)
Median	9.50	9.50	9.50
Min : Max	6.3 : 14.5	6.3 : 13.5	6.3 : 14.2
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	8.70 (2.05)	8.37 (2.03)	8.35 (2.08)
Median	8.62	8.31	8.22
Min : Max	3.7 : 13.8	3.5 : 14.1	3.4 : 13.5
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.99 (2.01)	-1.18 (1.93)	-1.26 (2.00)
Median	-0.86	-1.21	-1.27
Min : Max	-7.1 : 6.3	-5.2 : 4.4	-6.5 : 4.8
LSMean (SE) ^a	-1.03 (0.138)	-1.29 (0.138)	-1.34 (0.138)
95% CI ^a	(-1.301 to -0.757)	(-1.557 to -1.013)	(-1.612 to -1.069)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.26 (0.192)	-0.31 (0.192)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.3094	0.1843
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.682 to 0.171)	(-0.737 to 0.114)

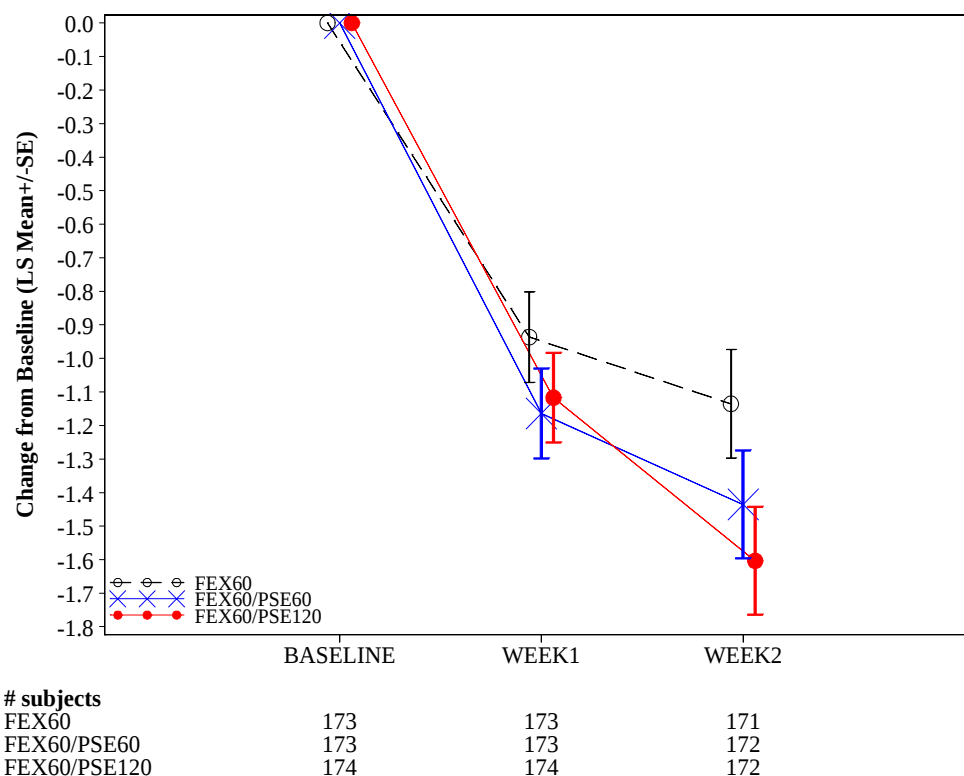
^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, total score of 4 symptoms (TSS) at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates, multiple comparison adjustment is performed for two pairwise comparisons with FEX60 group using Dunnett's method.

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_tss_i.rtf
(- 19:22)

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

図 4 - 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)

3.2.2.3 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）

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）について、期間平均変化量の投与群ごとの要約統計量及び共分散分析の結果を表 15に示す。詳細については表 21、表 22、表 23及び表 24に、週ごとの LS mean の推移を図 5、図 6、図 7、図 8 示す。

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 であった。FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する LS mean の群間差はそれぞれ-0.00、-0.07 であり、FEX60 群と FEX60/PSE60 群の変化量がほぼ同じ一方で FEX60/PSE120 群の変化量がやや大きかった。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。FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の FEX60 群に対する LS mean の群間差はそれぞれ-0.07、-0.07 であり、FEX60 群の変化量に比べ FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群の変化量がやや大きかった。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

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

なかった。いずれの症状別スコアにも、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群の期間平均変化量には、FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

表 15 - 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）の期間平均変化量 - mITT 集団
(EFC11243 試験)

	N	LSMean (SE)	LSMean difference (SE) vs FEX60	95% CI vs FEX60	p-value vs FEX60
Sneezing score					
FEX60	173	-0.33 (0.045)	-	-	-
FEX60/PSE60	173	-0.34 (0.045)	-0.00 (0.062)	(-0.141 to 0.135)	0.9983
FEX60/PSE120	174	-0.41 (0.045)	-0.07 (0.062)	(-0.211 to 0.064)	0.3884
Rhinorrhea score					
FEX60	173	-0.18 (0.045)	-	-	-
FEX60/PSE60	173	-0.25 (0.045)	-0.07 (0.062)	(-0.212 to 0.064)	0.3894
FEX60/PSE120	174	-0.24 (0.045)	-0.07 (0.062)	(-0.203 to 0.072)	0.4668
Eye symptom score					
FEX60	173	-0.35 (0.045)	-	-	-
FEX60/PSE60	173	-0.43 (0.045)	-0.08 (0.062)	(-0.222 to 0.054)	0.2993
FEX60/PSE120	174	-0.36 (0.045)	-0.01 (0.062)	(-0.147 to 0.128)	0.9842
Daily activity impairment score					
FEX60	173	-0.12 (0.038)	-	-	-
FEX60/PSE60	173	-0.17 (0.038)	-0.06 (0.053)	(-0.173 to 0.062)	0.4773
FEX60/PSE120	174	-0.16 (0.038)	-0.04 (0.053)	(-0.158 to 0.077)	0.6606

Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, corresponding baseline score 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.

3.2.2.4 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）

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）について、ベースライン（治療期開始時）及び治療期終了時（又は中止時）の所見を表 25に示す。

下鼻甲介粘膜の腫脹については、ベースラインの腫脹程度が+又は++であった被験者数が各群とも多かった。FEX60 群においては治療期終了時にベースラインの程度から変化がなかった被験者の割合 {+→+ : 62.5% (45/72 名)、++→++ : 50.0% (34/68 名)} が多かった一方で、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群においてはベースラインの++から+に改善した被験者の割合 {それぞれ、++→+ : 43.0% (34/79 名) 及び 45.8% (27/59 名)} が多かった等、腫脹の程度が改善する傾向がみられた。

下鼻甲介粘膜の色調については、ベースラインの粘膜の色調が薄赤 (+) であった被験者数が各群とも最も多く、次いで蒼白 (+++) であった被験者数が各群とも多かった。ベースラインの粘膜の色調が薄赤であった被験者は治療期終了時にも薄赤と変化がなかった被験者の割合が各群とも多かった {FEX60 群 78.7% (74/94 名)、FEX60/PSE60 群 74.7% (59/79 名) 及び FEX60/PSE120 群 71.4% (60/84 名)}。

水性分泌量については、ベースラインの分泌量が+又は++であった被験者数が各群とも多かった。ベースラインにおいて+であった被験者は各群とも治療期終了時も+の被験者の割合が多く、ベースラインにおいて++であった被験者は各群とも治療期終了時に+に減った被験者の割合が多かった。

鼻汁の性状については、ベースラインにおいて水性の鼻汁 (+++) であった被験者がすべての群で最も多かった。各群で治療期終了時に最も被験者の割合が多かった性状も同じく水性の鼻汁であったが、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群ではベースラインの水性の鼻汁から治療期終了時に「なし (-)」となった被験者の割合が次いで多かった {それぞれ 20.8% (27/130 名) 及び 19.2% (25/130 名)}。

3.2.2.5 患者の印象

ベースライン（導入期終了時）及び治療期終了時（又は中止時）の患者の印象を表 26に示す。

患者の印象は、プラセボを投与した導入期終了時において、「変わらない」又は「少し良くなった」と回答した被験者数が各群で多かった。治療期終了時には、各群とも患者の印象が良い方向に増える傾向が認められ、ベースラインの「少し良くなった」から治療期終了時に「良くなった」と回答した被験者は FEX60 群、FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群でそれぞれ 26.6% (17/64 名)、35.7% (20/56 名) 及び 49.3% (35/71 名) であった。

3.3 部分集団における結果の比較

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、mITT 集団における以下の部分集団ごとに層別集計を行った。結果を表 16に示す。

- 性別（男、女）
- 年齢別（16 歳未満、16 歳以上）
- BMI（ベースライン値：25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上）
- ベースラインの鼻閉スコア（2.5 以下、2.5 超）
- ベースラインの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコア（10 以下、10 超）
- 施設別（東京医薬品臨床開発ビル診療所、小金井橋さくらクリニック、大阪治験病院）
- 地域別（東京、大阪）

部分集団での鼻閉スコア期間平均変化量の LS mean をみると、「性別（男、女）」、「年齢別（16 歳未満、16 歳以上）」、「BMI（ベースライン値：25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上）」「ベースラインの鼻閉スコア（2.5 以下、2.5 超）」及び「ベースラインの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコア（10 以下、10 超）」のいずれの層においても、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、主要解析の結果と同様であった。一方で、施設別及び地域別に行った層別集計では地域及び施設により異なる傾向がみられた。

施設別では、「東京医薬品臨床開発ビル診療所」の被験者の LS mean の点推定値は、FEX60 群（67 名）：-0.07、FEX60/PSE60 群（67 名）：-0.16、FEX60/PSE120 群（69 名）：-0.21、「小金井橋さくらクリニック」では、FEX60 群（47 名）：0.01、FEX60/PSE60 群（46 名）：-0.25、FEX60/PSE120 群（46 名）：-0.33、「大阪治験病院」では、FEX60 群（59 名）：-0.38、FEX60/PSE60 群（60 名）：-0.29、FEX60/PSE120 群（59 名）：-0.37 であった。「東京医薬品臨床開発ビル診療所」及び「小金井橋さくらクリニック」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、「大阪治験病院」では FEX60 群の鼻閉スコア変化量も大きく、他の施設でみられたような傾向が認められなかった。

地域（東京、大阪）別では、東京の被験者の LS mean の点推定値は、FEX60 群（114 名）：-0.04、FEX60/PSE60 群（113 名）：-0.20、FEX60/PSE120 群（115 名）：-0.26、大阪では、FEX60 群（59 名）：-0.38、FEX60/PSE60 群（60 名）：-0.29、FEX60/PSE120 群（59 名）：-0.37

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

であった。東京では、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。

スギ花粉の施設ごとの飛散量では、概して東京の 2 施設における飛散量が非常に多く大阪の 1 施設における飛散量が少なかった（図 9）。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、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(3)。

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 16 - 部分集団の鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

Strata Treatment group	N	Baseline (SD)	Treatment period (SD)	Change from baseline		
				LSMean difference (SE) vs FEX60	95% CI vs FEX60	
Age (<16 years) ^a						
FEX60	24	2.39 (0.41)	2.40 (0.49)	-0.03 (0.113)	-	-
FEX60/PSE60	16	2.32 (0.29)	2.20 (0.71)	-0.20 (0.138)	-0.18 (0.174)	(-0.576 to 0.219)
FEX60/PSE120	15	2.36 (0.40)	2.29 (0.50)	-0.14 (0.143)	-0.12 (0.177)	(-0.523 to 0.288)
Age (≥16 years) ^a						
FEX60	149	2.40 (0.42)	2.24 (0.56)	-0.20 (0.044)	-	-
FEX60/PSE60	157	2.44 (0.43)	2.20 (0.56)	-0.26 (0.042)	-0.06 (0.060)	(-0.191 to 0.074)
FEX60/PSE120	159	2.47 (0.45)	2.13 (0.58)	-0.34 (0.042)	-0.14 (0.060)	(-0.272 to -0.007)
Sex (Male) ^a						
FEX60	89	2.47 (0.41)	2.28 (0.55)	-0.23 (0.058)	-	-
FEX60/PSE60	72	2.41 (0.41)	2.23 (0.55)	-0.25 (0.063)	-0.02 (0.083)	(-0.206 to 0.164)
FEX60/PSE120	81	2.51 (0.47)	2.18 (0.57)	-0.36 (0.061)	-0.12 (0.080)	(-0.303 to 0.055)
Sex (Female) ^a						
FEX60	84	2.32 (0.42)	2.24 (0.55)	-0.13 (0.058)	-	-
FEX60/PSE60	101	2.44 (0.44)	2.18 (0.59)	-0.26 (0.053)	-0.13 (0.079)	(-0.302 to 0.047)
FEX60/PSE120	93	2.41 (0.42)	2.11 (0.57)	-0.30 (0.055)	-0.17 (0.080)	(-0.347 to 0.007)
Categorized BMI (<25.0 kg/m ²) ^a						
FEX60	143	2.37 (0.40)	2.25 (0.54)	-0.17 (0.045)	-	-
FEX60/PSE60	152	2.44 (0.43)	2.20 (0.58)	-0.26 (0.043)	-0.08 (0.061)	(-0.220 to 0.051)
FEX60/PSE120	153	2.46 (0.44)	2.14 (0.57)	-0.33 (0.043)	-0.16 (0.061)	(-0.291 to -0.020)
Categorized BMI (≥25.0 kg/m ²) ^a						
FEX60	30	2.54 (0.48)	2.31 (0.63)	-0.22 (0.099)	-	-
FEX60/PSE60	21	2.33 (0.34)	2.20 (0.54)	-0.21 (0.118)	0.01 (0.154)	(-0.337 to 0.362)
FEX60/PSE120	21	2.45 (0.50)	2.21 (0.60)	-0.27 (0.117)	-0.05 (0.152)	(-0.395 to 0.294)
Nasal congestion score at baseline (≤2.5) ^b						
FEX60	126	2.18 (0.19)	2.16 (0.51)	-0.05 (0.048)	-	-
FEX60/PSE60	117	2.18 (0.19)	2.09 (0.56)	-0.12 (0.049)	-0.07 (0.067)	(-0.215 to 0.083)
FEX60/PSE120	116	2.18 (0.20)	2.03 (0.51)	-0.19 (0.049)	-0.14 (0.067)	(-0.286 to 0.012)
Nasal congestion score at baseline (>2.5) ^b						
FEX60	47	2.98 (0.28)	2.52 (0.57)	-0.47 (0.082)	-	-
FEX60/PSE60	56	2.95 (0.29)	2.42 (0.53)	-0.54 (0.077)	-0.07 (0.112)	(-0.323 to 0.175)
FEX60/PSE120	58	3.01 (0.25)	2.38 (0.62)	-0.64 (0.075)	-0.17 (0.111)	(-0.419 to 0.074)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 16 - 部分集団の鼻閉スコアの期間平均変化量 - mITT 集団 (EFC11243 試験) (Continued)

Strata Treatment group	N	Baseline (SD)	Treatment period (SD)	Change from baseline		
				LSMean (SE)	LSMean difference (SE) vs FEX60	95% CI vs FEX60
Total score of 4 symptoms at baseline (≤10.0) ^b						
FEX60	105	2.21 (0.26)	2.15 (0.52)	-0.09 (0.058)	-	-
FEX60/PSE60	106	2.31 (0.35)	2.16 (0.59)	-0.18 (0.057)	-0.09 (0.080)	(-0.272 to 0.083)
FEX60/PSE120	107	2.26 (0.34)	2.04 (0.55)	-0.26 (0.057)	-0.17 (0.080)	(-0.349 to 0.006)
Total score of 4 symptoms at baseline (>10.0) ^b						
FEX60	68	2.69 (0.46)	2.43 (0.56)	-0.29 (0.066)	-	-
FEX60/PSE60	67	2.61 (0.46)	2.26 (0.54)	-0.38 (0.066)	-0.09 (0.092)	(-0.299 to 0.111)
FEX60/PSE120	67	2.77 (0.43)	2.32 (0.56)	-0.48 (0.067)	-0.19 (0.092)	(-0.396 to 0.014)
Study site (Tokyo Clinical Research Organisation for Medical clinic) ^c						
FEX60	67	2.33 (0.36)	2.31 (0.47)	-0.07 (0.062)	-	-
FEX60/PSE60	67	2.45 (0.46)	2.28 (0.58)	-0.16 (0.062)	-0.08 (0.088)	(-0.279 to 0.111)
FEX60/PSE120	69	2.47 (0.44)	2.23 (0.56)	-0.21 (0.061)	-0.14 (0.087)	(-0.332 to 0.055)
Study site (Koganeibashi Sakura Clinic) ^c						
FEX60	47	2.38 (0.40)	2.41 (0.57)	0.01 (0.081)	-	-
FEX60/PSE60	46	2.42 (0.34)	2.16 (0.56)	-0.25 (0.082)	-0.26 (0.115)	(-0.517 to -0.004)
FEX60/PSE120	46	2.45 (0.42)	2.10 (0.57)	-0.33 (0.082)	-0.33 (0.115)	(-0.591 to -0.076)
Study site (Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital) ^c						
FEX60	59	2.48 (0.49)	2.09 (0.58)	-0.38 (0.067)	-	-
FEX60/PSE60	60	2.41 (0.44)	2.14 (0.58)	-0.29 (0.067)	0.09 (0.095)	(-0.123 to 0.301)
FEX60/PSE120	59	2.45 (0.48)	2.08 (0.59)	-0.37 (0.067)	0.01 (0.095)	(-0.203 to 0.221)
Region (Tokyo) ^c						
FEX60	114	2.35 (0.37)	2.35 (0.52)	-0.04 (0.049)	-	-
FEX60/PSE60	113	2.44 (0.42)	2.23 (0.57)	-0.20 (0.049)	-0.15 (0.070)	(-0.310 to 0.000)
FEX60/PSE120	115	2.46 (0.43)	2.18 (0.56)	-0.26 (0.049)	-0.22 (0.070)	(-0.371 to -0.062)
Region (Osaka) ^c						
FEX60	59	2.48 (0.49)	2.09 (0.58)	-0.38 (0.067)	-	-
FEX60/PSE60	60	2.41 (0.44)	2.14 (0.58)	-0.29 (0.067)	0.09 (0.095)	(-0.123 to 0.301)
FEX60/PSE120	59	2.45 (0.48)	2.08 (0.59)	-0.37 (0.067)	0.01 (0.095)	(-0.203 to 0.221)

a Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, nasal congestion score at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates.

b ANCOVA model with treatment group as independent variable, region (Tokyo, Osaka) as covariates.

c ANCOVA model with treatment group as independent variable, nasal congestion score at baseline 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/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/eff_subgall_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_subgall_i_t_i.rtf
- 17:22)

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ディレグラ配合錠の有効成分のうち FEX の用量については、国内アレグラ錠 60 mg 及び海外の FEX/PSE 配合剤（Allegra-D12）の承認用量である 1 回用量として 60 mg（1 日用量 120 mg）を固定用量とした。第 I 相試験（BDR11250 試験）において、FEX/PSE 配合剤中の FEX のバイオアベイラビリティが市販製剤のアレグラ錠 60 mg と同様であることが示されている {FEX60/PSE60 配合錠（アレグラ錠に対する比の 90%信頼区間）； $C_{\max}$: (0.88-1.05), AUC_{0-12} : (0.89-1.03)、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠； $C_{\max}$: (0.95-1.32), AUC_{0-12} : (0.97-1.24)} ([Module2.7.1.2.1.1])。

PSE の用量については、第 II/III 相試験（EFC11243 試験）において、成人及び 12 歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に FEX/PSE 配合剤の有効性及び安全性を指標にして検討した。試験の結果、鼻閉スコアの期間平均変化量の LS mean の点推定値は、FEX60 群：-0.18、FEX60/PSE60 群：-0.25、FEX60/PSE120 群：-0.32 であった。FEX60/PSE120 群で 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 $p = 0.0201$ ）。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（LS mean の差：-0.08、調整済み $p = 0.2993$ ）（表 12）。鼻閉スコアの期間平均変化量について、PSE の用量に関して対比検定を行った結果においても、PSE の用量が増えるに従って減少する用量反応関係パターンがみられた（表 13）。3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び眼症状の合計症状のベースラインからの期間平均変化量の LS mean の点推定値についても、FEX60 群：-1.03、FEX60/PSE60 群：-1.29、FEX60/PSE120 群：-1.34 であり、同様に PSE の用量が増えるに従って減少した（表 14）。また、いずれの投与群でも忍容性は良好であったことから ([Module2.7.4])、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。

ディレグラ配合錠の用法については、食事の影響試験（ALI11251 試験）の結果及び第 II/III 相試験（EFC11243 試験）の結果より決定した。ALI11251 試験の結果、FEX 60 mg / PSE 120 mg を単回投与した時、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} の幾何平均比の両側 90%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、食事は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に影響を与えないが、血漿中フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティを低下させるものと考えられた。このことより、本剤は空腹時に投与することが適当であると考えた ([Module2.7.2.2.2])。また、EFC11243 試験において、1 日 2 回空腹時に服用することで有効性と安全性が確認された。

2.7.3 臨床的有効性 ディレグラ配合錠

以上の結果より、本申請でのディレグラ配合錠の用法及び用量（添付文書案）は以下を予定している。

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。
--

5 効果の持続、耐薬性

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。

6 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, 大久保 公裕, 藤田 洋祐 : アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類ースコア化の試み. アレルギーの領域 Vol4.1997;11:97-102. [資料番号 5.4-27]
3. 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; p.323-34. [資料番号 5.4-23]

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

7 付録

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 17 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 1 週 - mITT (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
Weekly average score: Week1			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.29 (0.55)	2.22 (0.56)	2.18 (0.57)
Median	2.29	2.21	2.14
Min : Max	0.9 : 3.8	0.4 : 3.7	0.7 : 3.8
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.10 (0.52)	-0.21 (0.56)	-0.27 (0.57)
Median	-0.02	-0.14	-0.15
Min : Max	-1.6 : 1.2	-2.1 : 1.4	-2.1 : 1.3
LSMean (SE) ^a	-0.14 (0.039)	-0.23 (0.039)	-0.28 (0.039)
95% CI ^a	(-0.216 to -0.061)	(-0.310 to -0.155)	(-0.359 to -0.204)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.09 (0.055)	-0.14 (0.055)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.1564	0.0183
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.215 to 0.028)	(-0.264 to -0.021)

^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_ancovaw_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancovaw_i_t_ncs_1_i.rtf (- 19:24)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 18 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 2 週 - mITT (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
Weekly average score: Week2			
Number	171	172	172
Mean (SD)	2.22 (0.65)	2.17 (0.67)	2.10 (0.64)
Median	2.25	2.08	2.00
Min : Max	0.6 : 4.0	0.1 : 3.8	0.6 : 4.0
Change from baseline			
Number	171	172	172
Mean (SD)	-0.18 (0.67)	-0.25 (0.69)	-0.35 (0.68)
Median	-0.08	-0.17	-0.33
Min : Max	-2.2 : 1.7	-2.4 : 1.8	-2.2 : 2.0
LSMean (SE) ^a	-0.22 (0.049)	-0.28 (0.048)	-0.37 (0.049)
95% CI ^a	(-0.318 to -0.127)	(-0.379 to -0.189)	(-0.463 to -0.272)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.06 (0.067)	-0.15 (0.067)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.5570	0.0581
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.211 to 0.088)	(-0.295 to 0.004)

^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_ancovaw_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancovaw_i_t_ncs_2_i.rtf (- 19:24)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 19 - 週ごとの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量: 第 1 週 - mITT (EFC11243 試験)

TSS	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	9.69 (1.85)	9.55 (1.75)	9.61 (1.85)
Median	9.50	9.50	9.50
Min : Max	6.3 : 14.5	6.3 : 13.5	6.3 : 14.2
Weekly average score: Week1			
Number	173	173	174
Mean (SD)	8.80 (2.04)	8.48 (2.08)	8.57 (2.11)
Median	8.64	8.50	8.61
Min : Max	3.5 : 13.6	3.4 : 14.1	2.6 : 13.6
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.89 (1.96)	-1.06 (1.86)	-1.04 (1.91)
Median	-0.69	-0.95	-0.92
Min : Max	-7.0 : 5.7	-5.6 : 4.4	-7.0 : 4.9
LSMean (SE) ^a	-0.94 (0.136)	-1.16 (0.136)	-1.12 (0.136)
95% CI ^a	(-1.204 to -0.670)	(-1.431 to -0.897)	(-1.384 to -0.851)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.23 (0.189)	-0.18 (0.188)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.3762	0.5300
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.646 to 0.191)	(-0.599 to 0.237)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, total score of 4 symptoms (TSS) 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_ancovaw_i_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancovaw_i_t_tss_1_i.rtf (- 19:24)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

表 20 - 週ごとの 3 鼻症状及び眼症状の合計スコアの期間平均変化量: 第 2 週 - mITT (EFC11243 試験)

TSS	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	9.69 (1.85)	9.55 (1.75)	9.61 (1.85)
Median	9.50	9.50	9.50
Min : Max	6.3 : 14.5	6.3 : 13.5	6.3 : 14.2
Weekly average score: Week2			
Number	171	172	172
Mean (SD)	8.59 (2.24)	8.22 (2.22)	8.07 (2.34)
Median	8.67	8.00	8.08
Min : Max	3.9 : 14.1	2.8 : 14.2	3.2 : 14.9
Change from baseline			
Number	171	172	172
Mean (SD)	-1.11 (2.25)	-1.33 (2.27)	-1.51 (2.39)
Median	-1.08	-1.33	-1.30
Min : Max	-7.2 : 7.0	-6.5 : 4.7	-8.1 : 4.8
LSMean (SE) ^a	-1.14 (0.163)	-1.44 (0.162)	-1.60 (0.163)
95% CI ^a	(-1.455 to -0.816)	(-1.754 to -1.116)	(-1.923 to -1.284)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.30 (0.226)	-0.47 (0.226)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.3106	0.0711
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.801 to 0.201)	(-0.969 to 0.033)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, total score of 4 symptoms (TSS) 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_ancovaw_i_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancovaw_i_t_tss_2_i.rtf (- 19:24)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 21 - くしゃみスコアの期間平均変化量- mITT 集団 (EFC11243 試験)

Sneezing	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.27 (0.74)	2.17 (0.67)	2.17 (0.71)
Median	2.17	2.00	2.17
Min : Max	0.7 : 4.0	0.8 : 4.0	0.5 : 4.0
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	1.93 (0.70)	1.86 (0.75)	1.79 (0.75)
Median	1.86	1.81	1.70
Min : Max	0.3 : 4.0	0.1 : 3.9	0.1 : 3.9
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.35 (0.62)	-0.31 (0.62)	-0.38 (0.65)
Median	-0.28	-0.28	-0.40
Min : Max	-2.3 : 1.4	-2.2 : 1.4	-2.7 : 1.2
LSMean (SE) ^a	-0.33 (0.045)	-0.34 (0.045)	-0.41 (0.045)
95% CI ^a	(-0.422 to -0.246)	(-0.424 to -0.249)	(-0.495 to -0.320)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.00 (0.062)	-0.07 (0.062)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.9983	0.3884
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.141 to 0.135)	(-0.211 to 0.064)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, sneezing 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_sne_i.rtf
(- 19:22)

表 22 - 鼻汁スコアの期間平均変化量- mITT 集団 (EFC11243 試験)

Rhinorrhea	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.60 (0.81)	2.56 (0.78)	2.58 (0.83)
Median	2.50	2.67	2.50
Min : Max	1.0 : 4.0	0.8 : 4.0	0.8 : 4.0
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.43 (0.82)	2.33 (0.75)	2.35 (0.87)
Median	2.42	2.31	2.31
Min : Max	0.5 : 4.0	0.8 : 4.0	0.5 : 4.0
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.17 (0.64)	-0.23 (0.62)	-0.23 (0.61)
Median	-0.15	-0.21	-0.17
Min : Max	-2.4 : 1.5	-1.8 : 1.2	-1.9 : 2.2
LSMean (SE) ^a	-0.18 (0.045)	-0.25 (0.045)	-0.24 (0.045)
95% CI ^a	(-0.263 to -0.087)	(-0.337 to -0.161)	(-0.329 to -0.153)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.07 (0.062)	-0.07 (0.062)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.3894	0.4668
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.212 to 0.064)	(-0.203 to 0.072)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, rhinorrhea 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_rhi_i.rtf

(- 19:22)

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 23 - 眼症状スコアの期間平均変化量- mITT 集団 (EFC11243 試験)

Eye symptom	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.42 (0.66)	2.39 (0.72)	2.40 (0.66)
Median	2.33	2.33	2.33
Min : Max	1.0 : 4.0	0.3 : 4.0	0.5 : 4.0
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	2.09 (0.67)	1.98 (0.73)	2.07 (0.65)
Median	2.04	2.00	2.08
Min : Max	0.3 : 3.8	0.0 : 3.9	0.2 : 4.0
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.34 (0.68)	-0.41 (0.62)	-0.34 (0.68)
Median	-0.32	-0.36	-0.24
Min : Max	-2.0 : 2.6	-1.9 : 2.0	-2.2 : 1.6
LSMean (SE) ^a	-0.35 (0.045)	-0.43 (0.045)	-0.36 (0.045)
95% CI ^a	(-0.437 to -0.261)	(-0.521 to -0.345)	(-0.446 to -0.271)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.08 (0.062)	-0.01 (0.062)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.2993	0.9842
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.222 to 0.054)	(-0.147 to 0.128)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, eye symptom 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_eyes_i.rtf
(- 19:23)

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

表 24 - 日常生活の支障度スコアの期間平均変化量- mITT 集団 (EFC11243 試験)

Daily activity impairment	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	1.99 (0.64)	1.94 (0.52)	1.94 (0.57)
Median	2.00	2.00	2.00
Min : Max	0.0 : 4.0	0.0 : 3.5	0.7 : 3.5
Treatment period			
Number	173	173	174
Mean (SD)	1.88 (0.65)	1.79 (0.52)	1.81 (0.54)
Median	1.96	1.92	1.88
Min : Max	0.0 : 3.7	0.0 : 3.5	0.9 : 3.3
Change from baseline			
Number	173	173	174
Mean (SD)	-0.11 (0.62)	-0.14 (0.55)	-0.13 (0.56)
Median	0.00	0.00	-0.06
Min : Max	-2.2 : 2.1	-2.1 : 1.4	-1.7 : 2.1
LSMean (SE) ^a	-0.12 (0.038)	-0.17 (0.038)	-0.16 (0.038)
95% CI ^a	(-0.193 to -0.043)	(-0.248 to -0.098)	(-0.233 to -0.084)
LSMean difference (SE) vs FEX60 ^a	-	-0.06 (0.053)	-0.04 (0.053)
p-value vs FEX60 ^a	-	0.4773	0.6606
95% CI vs FEX60 ^a	-	(-0.173 to 0.062)	(-0.158 to 0.077)

^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, daily activity impairment 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.

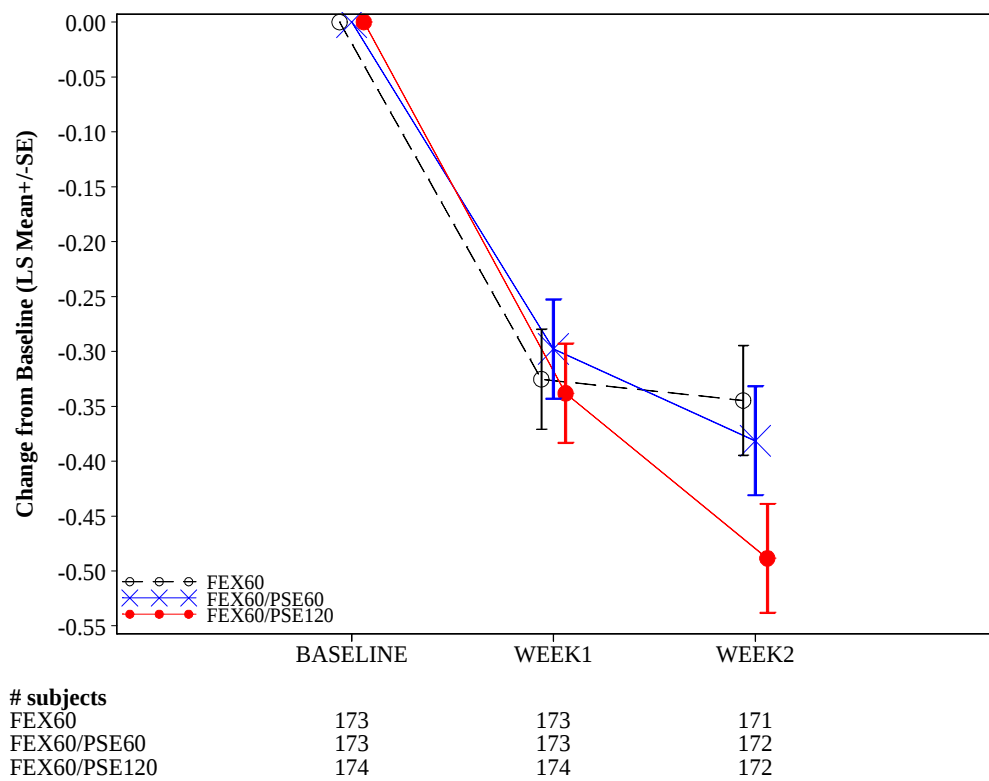
Patients with missing values for factors or response were excluded from the statistical analysis.

PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_i_t_da_i.rtf

() - 19:23)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

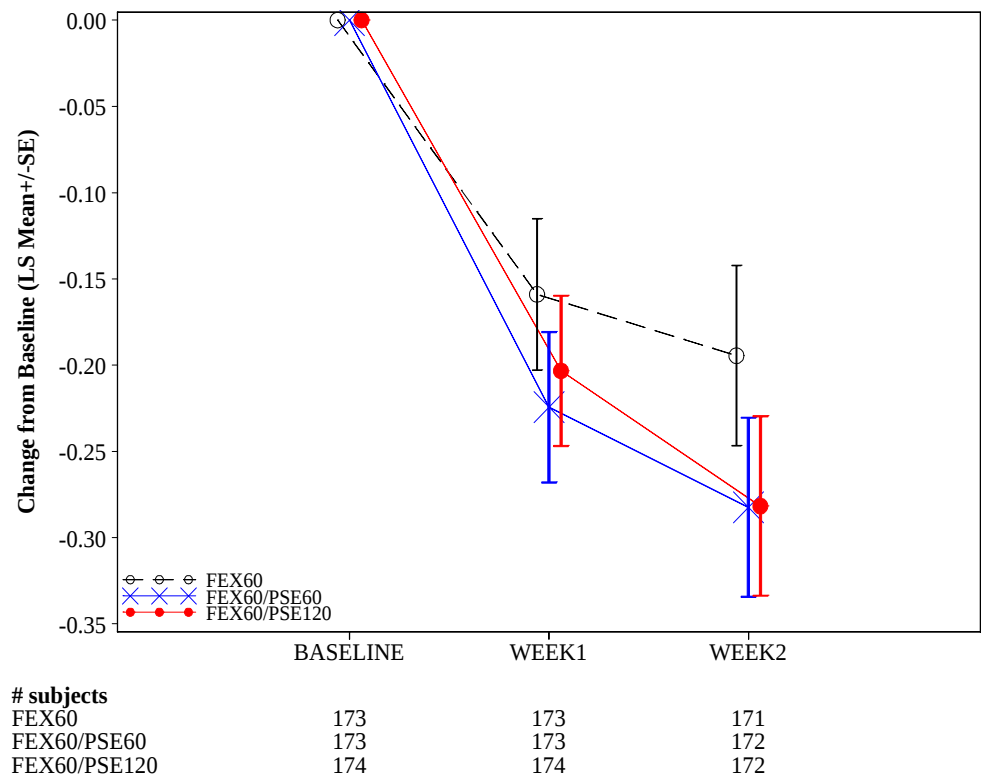
図 5 - くしゃみスコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）



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

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

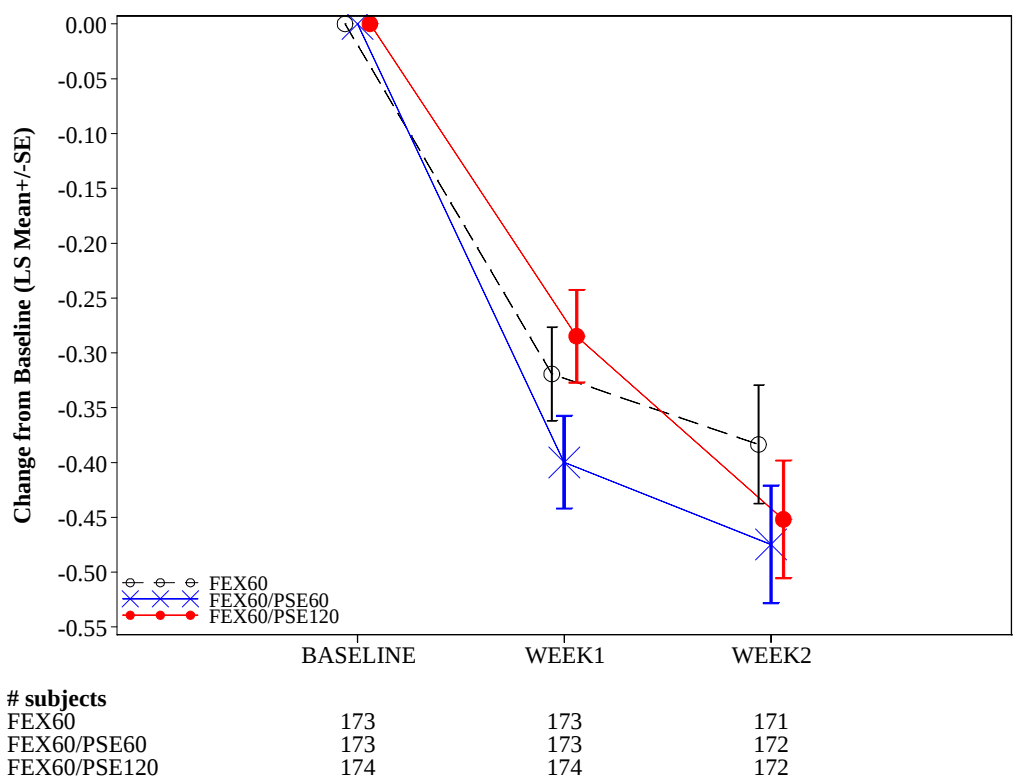
図 6 - 鼻汁スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）



PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_lsmean_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lsmean_i_g_rhi_i.rtf ([REDACTED] - 19:42)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

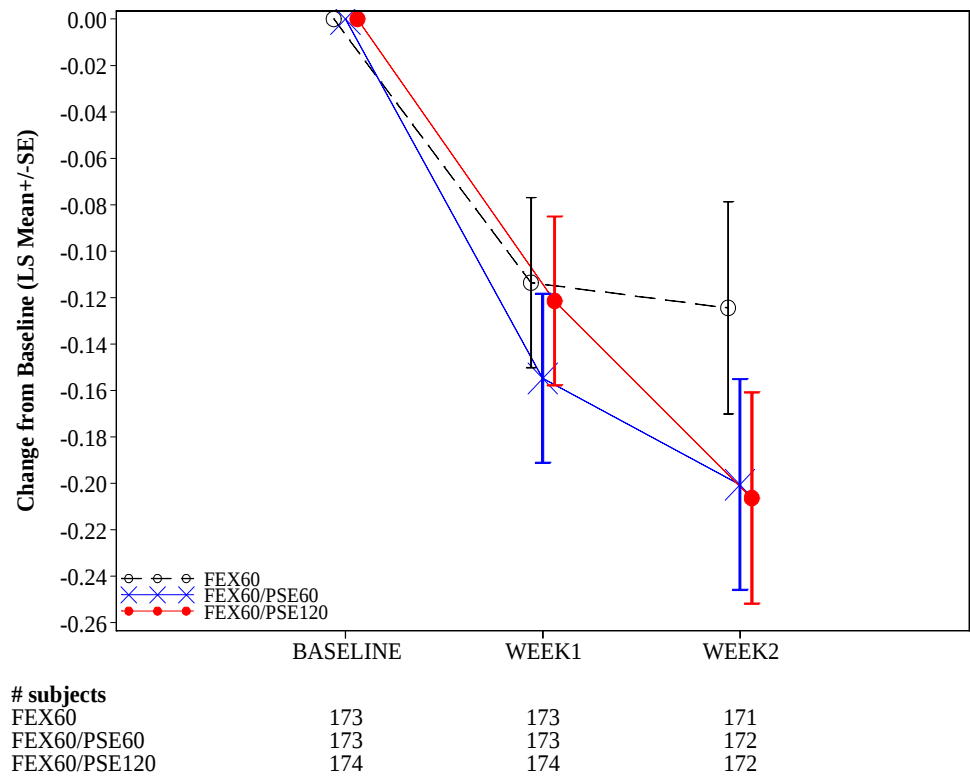
図 7 - 眼症状スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）



PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_lsmean_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_lsmean_i_g_eyes_i.rtf (19:42)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

図 8 - 日常生活の支障度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_da_i.rtf ([REDACTED] - 19:43)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

表 25 - 鼻腔所見 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

Nasal Findings				
Baseline		FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120
Day 15 n/N1 (%)		(N=173)	(N=173)	(N=174)
Swelling of the inferior turbinate mucosa				
Total				
+++		12/171 (7.0%)	8/169 (4.7%)	7/170 (4.1%)
++		61/171 (35.7%)	45/169 (26.6%)	49/170 (28.8%)
+		83/171 (48.5%)	89/169 (52.7%)	83/170 (48.8%)
-		15/171 (8.8%)	27/169 (16.0%)	31/170 (18.2%)
+++				
+++		4/23 (17.4%)	3/23 (13.0%)	5/26 (19.2%)
++		11/23 (47.8%)	8/23 (34.8%)	17/26 (65.4%)
+		5/23 (21.7%)	12/23 (52.2%)	4/26 (15.4%)
-		3/23 (13.0%)	0/23	0/26
++				
+++		4/68 (5.9%)	5/79 (6.3%)	0/59
++		34/68 (50.0%)	24/79 (30.4%)	18/59 (30.5%)
+		26/68 (38.2%)	34/79 (43.0%)	27/59 (45.8%)
-		4/68 (5.9%)	16/79 (20.3%)	14/59 (23.7%)
+				
+++		4/72 (5.6%)	0/61	2/80 (2.5%)
++		16/72 (22.2%)	11/61 (18.0%)	13/80 (16.3%)
+		45/72 (62.5%)	39/61 (63.9%)	50/80 (62.5%)
-		7/72 (9.7%)	11/61 (18.0%)	15/80 (18.8%)
-				
+++		0/8	0/6	0/5
++		0/8	2/6 (33.3%)	1/5 (20.0%)
+		7/8 (87.5%)	4/6 (66.7%)	2/5 (40.0%)
-		1/8 (12.5%)	0/6	2/5 (40.0%)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

Nasal Findings			
Baseline	FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120
Day 15 n/N1 (%)	(N=173)	(N=173)	(N=174)
Color of the inferior turbinate mucosa			
Total			
+++	52/171 (30.4%)	32/169 (18.9%)	35/170 (20.6%)
++	6/171 (3.5%)	8/169 (4.7%)	6/170 (3.5%)
+	108/171 (63.2%)	112/169 (66.3%)	112/170 (65.9%)
-	5/171 (2.9%)	17/169 (10.1%)	17/170 (10.0%)
+++			
+++	33/60 (55.0%)	22/72 (30.6%)	24/66 (36.4%)
++	2/60 (3.3%)	2/72 (2.8%)	2/66 (3.0%)
+	24/60 (40.0%)	41/72 (56.9%)	37/66 (56.1%)
-	1/60 (1.7%)	7/72 (9.7%)	3/66 (4.5%)
++			
+++	1/13 (7.7%)	1/15 (6.7%)	2/16 (12.5%)
++	3/13 (23.1%)	3/15 (20.0%)	1/16 (6.3%)
+	8/13 (61.5%)	10/15 (66.7%)	11/16 (68.8%)
-	1/13 (7.7%)	1/15 (6.7%)	2/16 (12.5%)
+			
+++	17/94 (18.1%)	8/79 (10.1%)	9/84 (10.7%)
++	1/94 (1.1%)	3/79 (3.8%)	3/84 (3.6%)
+	74/94 (78.7%)	59/79 (74.7%)	60/84 (71.4%)
-	2/94 (2.1%)	9/79 (11.4%)	12/84 (14.3%)
-			
+++	1/4 (25.0%)	1/3 (33.3%)	0/4
++	0/4	0/3	0/4
+	2/4 (50.0%)	2/3 (66.7%)	4/4 (100%)
-	1/4 (25.0%)	0/3	0/4

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

Nasal Findings				
Baseline		FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120
Day 15 n/N1 (%)		(N=173)	(N=173)	(N=174)
Amount of watery mucus				
Total				
+++		9/171 (5.3%)	5/169 (3.0%)	4/170 (2.4%)
++		47/171 (27.5%)	27/169 (16.0%)	23/170 (13.5%)
+		93/171 (54.4%)	98/169 (58.0%)	106/170 (62.4%)
-		22/171 (12.9%)	39/169 (23.1%)	37/170 (21.8%)
+++				
+++		4/16 (25.0%)	2/11 (18.2%)	1/14 (7.1%)
++		8/16 (50.0%)	3/11 (27.3%)	4/14 (28.6%)
+		2/16 (12.5%)	5/11 (45.5%)	8/14 (57.1%)
-		2/16 (12.5%)	1/11 (9.1%)	1/14 (7.1%)
++				
+++		2/57 (3.5%)	3/65 (4.6%)	3/57 (5.3%)
++		25/57 (43.9%)	14/65 (21.5%)	12/57 (21.1%)
+		28/57 (49.1%)	32/65 (49.2%)	30/57 (52.6%)
-		2/57 (3.5%)	16/65 (24.6%)	12/57 (21.1%)
+				
+++		2/85 (2.4%)	0/87	0/91
++		12/85 (14.1%)	9/87 (10.3%)	7/91 (7.7%)
+		57/85 (67.1%)	57/87 (65.5%)	64/91 (70.3%)
-		14/85 (16.5%)	21/87 (24.1%)	20/91 (22.0%)
-				
+++		1/13 (7.7%)	0/6	0/8
++		2/13 (15.4%)	1/6 (16.7%)	0/8
+		6/13 (46.2%)	4/6 (66.7%)	4/8 (50.0%)
-		4/13 (30.8%)	1/6 (16.7%)	4/8 (50.0%)

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

Nasal Findings				
Baseline	FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120	
Day 15 n/N1 (%)	(N=173)	(N=173)	(N=174)	
Properties of the nasal mucus				
Total				
+++	126/171 (73.7%)	95/169 (56.2%)	99/170 (58.2%)	
++	19/171 (11.1%)	29/169 (17.2%)	31/170 (18.2%)	
+	1/171 (0.6%)	2/169 (1.2%)	1/170 (0.6%)	
-	25/171 (14.6%)	43/169 (25.4%)	39/170 (22.9%)	
+++				
+++	100/122 (82.0%)	82/130 (63.1%)	88/130 (67.7%)	
++	10/122 (8.2%)	20/130 (15.4%)	17/130 (13.1%)	
+	1/122 (0.8%)	1/130 (0.8%)	0/130	
-	11/122 (9.0%)	27/130 (20.8%)	25/130 (19.2%)	
++				
+++	13/28 (46.4%)	6/23 (26.1%)	6/25 (24.0%)	
++	7/28 (25.0%)	5/23 (21.7%)	12/25 (48.0%)	
+	0/28	0/23	0/25	
-	8/28 (28.6%)	12/23 (52.2%)	7/25 (28.0%)	
+				
+++	4/5 (80.0%)	3/5 (60.0%)	3/6 (50.0%)	
++	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	0/6	
+	0/5	1/5 (20.0%)	1/6 (16.7%)	
-	0/5	0/5	2/6 (33.3%)	
-				
+++	9/16 (56.3%)	4/11 (36.4%)	2/9 (22.2%)	
++	1/16 (6.3%)	3/11 (27.3%)	2/9 (22.2%)	
+	0/16	0/11	0/9	
-	6/16 (37.5%)	4/11 (36.4%)	5/9 (55.6%)	

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at Day 15. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed at Day 15 by baseline findings status.

PGM=PRODOPS/M016455/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/eff_shift_nf_i_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_shift_nf_i_t_i.rtf (- 15:16)

表 26 - 患者の印象 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

Patient's impression					
Baseline		FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120	
Day 15 n/N1 (%)		(N=173)	(N=173)	(N=174)	
Total					
Much better		6/173 (3.5%)	9/173 (5.2%)	10/173 (5.8%)	
Better		42/173 (24.3%)	51/173 (29.5%)	60/173 (34.7%)	
Slightly better		70/173 (40.5%)	59/173 (34.1%)	64/173 (37.0%)	
Unchanged		35/173 (20.2%)	47/173 (27.2%)	33/173 (19.1%)	
Slightly worse		13/173 (7.5%)	5/173 (2.9%)	3/173 (1.7%)	
Worse		7/173 (4.0%)	2/173 (1.2%)	3/173 (1.7%)	
Much worse		0/173	0/173	0/173	
Much better					
Much better		0/1	2/2 (100%)	0/2	
Better		0/1	0/2	1/2 (50.0%)	
Slightly better		0/1	0/2	1/2 (50.0%)	
Unchanged		0/1	0/2	0/2	
Slightly worse		1/1 (100%)	0/2	0/2	
Worse		0/1	0/2	0/2	
Much worse		0/1	0/2	0/2	
Better					
Much better		4/12 (33.3%)	0/14	5/15 (33.3%)	
Better		5/12 (41.7%)	12/14 (85.7%)	8/15 (53.3%)	
Slightly better		1/12 (8.3%)	2/14 (14.3%)	2/15 (13.3%)	
Unchanged		1/12 (8.3%)	0/14	0/15	
Slightly worse		1/12 (8.3%)	0/14	0/15	
Worse		0/12	0/14	0/15	
Much worse		0/12	0/14	0/15	
Slightly better					
Much better		2/64 (3.1%)	3/56 (5.4%)	3/71 (4.2%)	
Better		17/64 (26.6%)	20/56 (35.7%)	35/71 (49.3%)	
Slightly better		32/64 (50.0%)	24/56 (42.9%)	26/71 (36.6%)	
Unchanged		10/64 (15.6%)	9/56 (16.1%)	6/71 (8.5%)	
Slightly worse		2/64 (3.1%)	0/56	1/71 (1.4%)	
Worse		1/64 (1.6%)	0/56	0/71	
Much worse		0/64	0/56	0/71	

2.7.3 臨床の有効性
ディレグラ配合錠

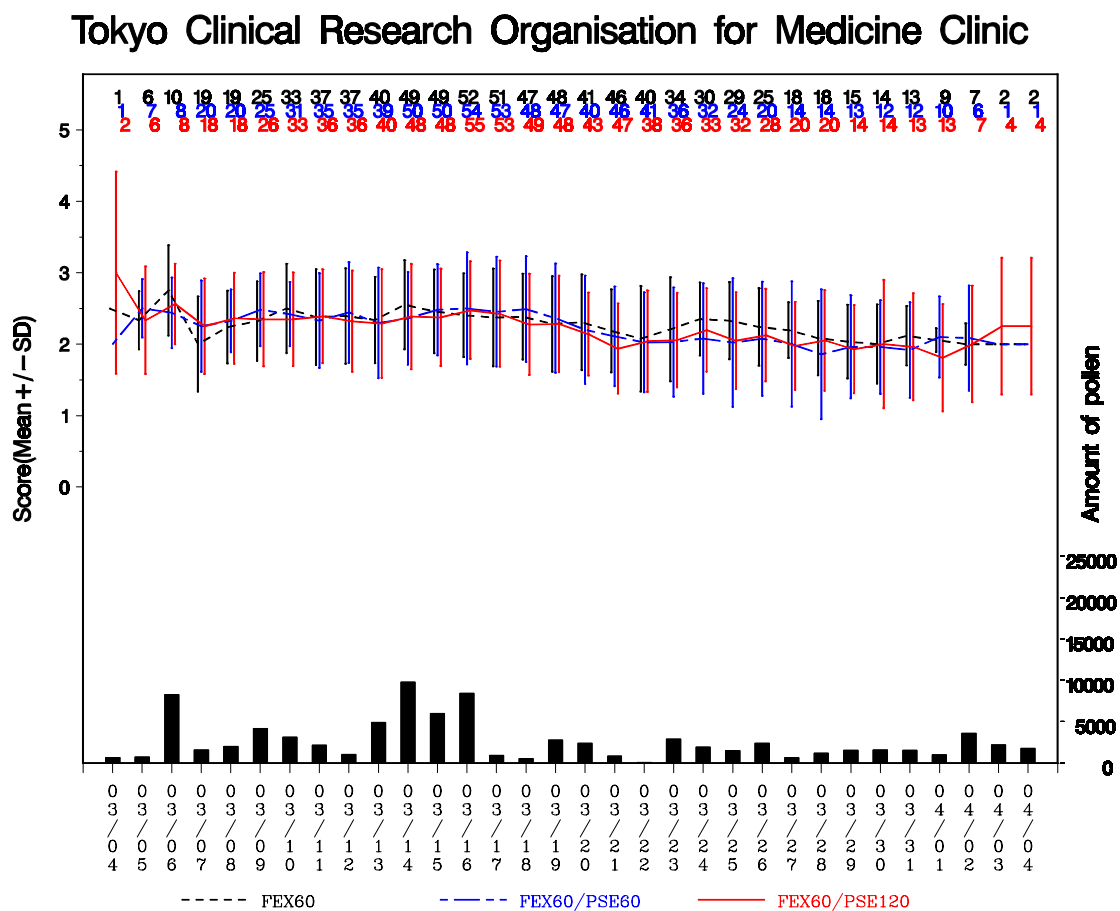
Patient's impression				
Baseline		FEX60	FEX60/PSE60	FEX60/PSE120
Day 15 n/N1 (%)		(N=173)	(N=173)	(N=174)
Unchanged				
Much better		0/72	4/72 (5.6%)	2/53 (3.8%)
Better		13/72 (18.1%)	14/72 (19.4%)	10/53 (18.9%)
Slightly better		32/72 (44.4%)	23/72 (31.9%)	19/53 (35.8%)
Unchanged		19/72 (26.4%)	29/72 (40.3%)	20/53 (37.7%)
Slightly worse		6/72 (8.3%)	2/72 (2.8%)	1/53 (1.9%)
Worse		2/72 (2.8%)	0/72	1/53 (1.9%)
Much worse		0/72	0/72	0/53
Slightly worse				
Much better		0/11	0/19	0/21
Better		2/11 (18.2%)	4/19 (21.1%)	2/21 (9.5%)
Slightly better		3/11 (27.3%)	7/19 (36.8%)	10/21 (47.6%)
Unchanged		3/11 (27.3%)	5/19 (26.3%)	7/21 (33.3%)
Slightly worse		2/11 (18.2%)	3/19 (15.8%)	1/21 (4.8%)
Worse		1/11 (9.1%)	0/19	1/21 (4.8%)
Much worse		0/11	0/19	0/21
Worse				
Much better		0/12	0/9	0/10
Better		4/12 (33.3%)	1/9 (11.1%)	4/10 (40.0%)
Slightly better		2/12 (16.7%)	3/9 (33.3%)	5/10 (50.0%)
Unchanged		2/12 (16.7%)	3/9 (33.3%)	0/10
Slightly worse		1/12 (8.3%)	0/9	0/10
Worse		3/12 (25.0%)	2/9 (22.2%)	1/10 (10.0%)
Much worse		0/12	0/9	0/10
Much worse				
Much better		0/1	0/1	0/1
Better		1/1 (100%)	0/1	0/1
Slightly better		0/1	0/1	1/1 (100%)
Unchanged		0/1	1/1 (100%)	0/1
Slightly worse		0/1	0/1	0/1
Worse		0/1	0/1	0/1
Much worse		0/1	0/1	0/1

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at Day 15. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed at Day 15 by baseline status.

PGM=PRODOPS/M016455/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/eff_shift_pi_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_shift_pi_i_t_i.rtf (- 15:16)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

図 9 - 治療期の鼻閉スコアの平均値とスギ花粉量の推移 - mITT 集団 (EFC11243 試験)

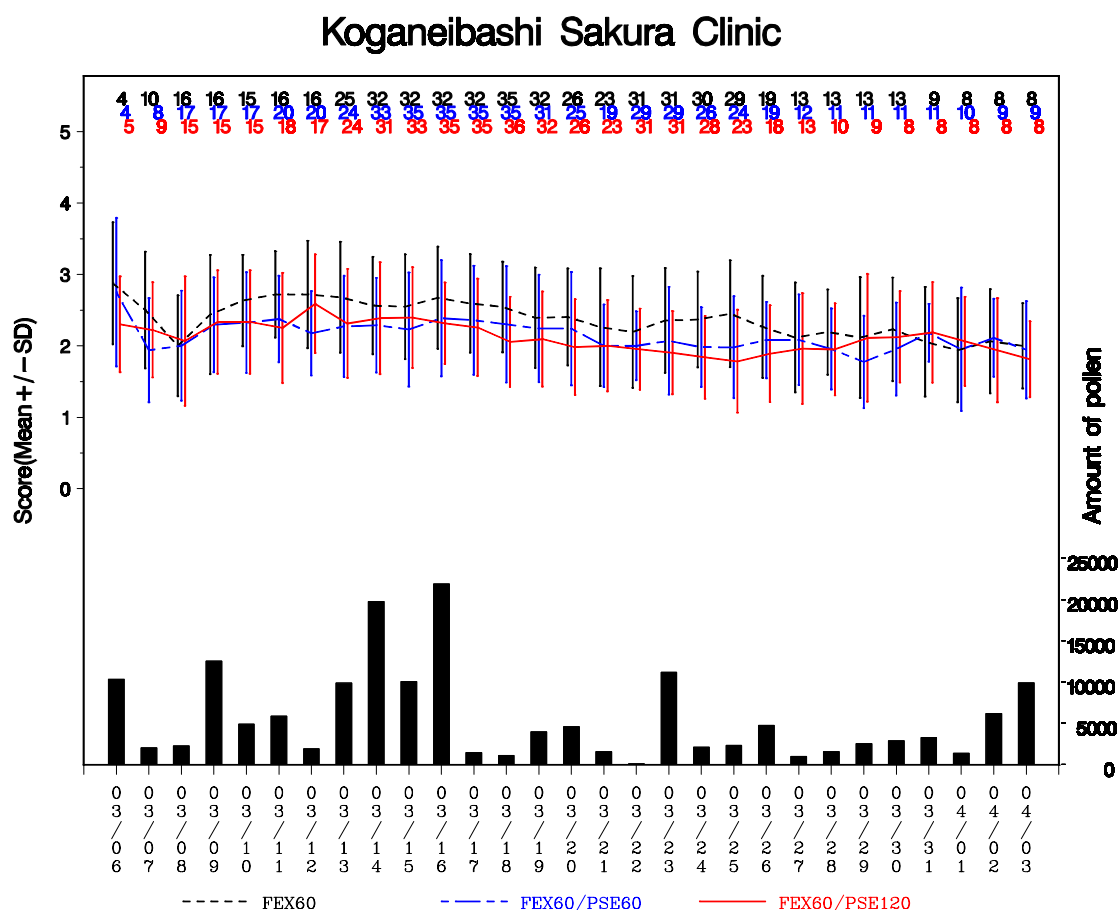


PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_pollen_i_g_ncs.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pollen_i_g_ncs1_i.rtf

() - 16:34)

2.7.3 臨床的有效性
ディレグラ配合錠

図 9 - 治療期の鼻閉スコアの平均値とスギ花粉量の推移 - mITT 集団 (EFC11243 試験)
(Continued)

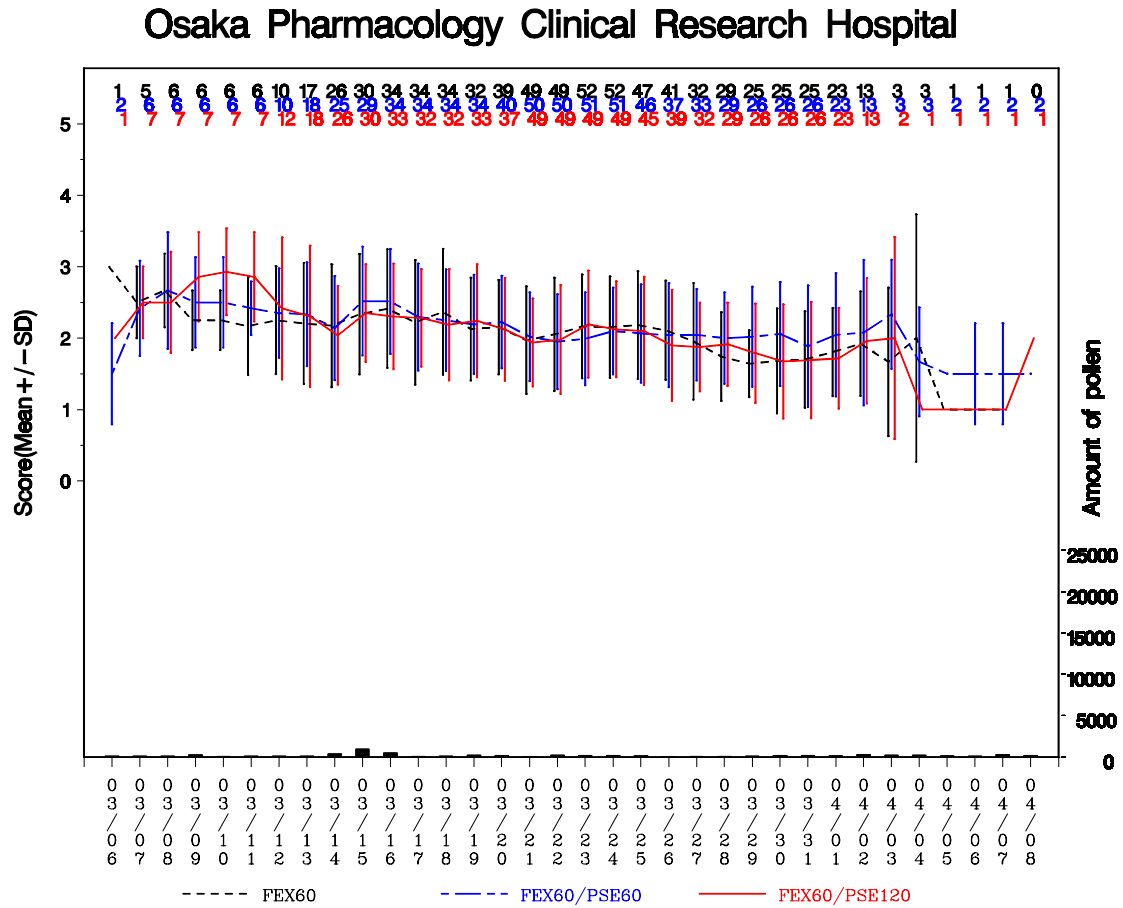


PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_pollen_i_g_ncs.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pollen_i_g_ncs2_i.rtf

() - 16:34)

2.7.3 臨床的有効性
ディレグラ配合錠

図 9 - 治療期の鼻閉スコアの平均値とスギ花粉量の推移 - mITT 集団（EFC11243 試験）(Continued)



PGM=PRODOPS/M016455/EFC11243/CSR/REPORT/PGM/eff_pollen_i_g_ncs.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pollen_i_g_ncs3_i.rtf

(- 16:35)