

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.7.4 臨床的安全性

目 次

2.7.4 臨床的安全性.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	5
略号と用語の定義.....	6
1 医薬品への曝露.....	7
1.1 安全性評価に用いた試験.....	7
1.2 評価方法.....	8
1.2.1 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）.....	8
1.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）.....	9
1.2.3 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）.....	9
1.3 全般的な曝露状況.....	10
1.3.1 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）.....	10
1.3.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）.....	10
1.3.3 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）.....	11
1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	12
1.4.1 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）.....	12
1.4.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）.....	12
1.4.3 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）.....	14
2 有害事象.....	16
2.1 有害事象の解析.....	16
2.1.1 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）.....	16
2.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）.....	16
2.1.3 海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験（PJPR0035 試験）.....	19

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

2.2	死亡及び重篤な有害事象	26
2.3	その他の重要な有害事象	27
2.4	器官別又は症候群別有害事象の解析	30
2.5	個別有害事象の文章による説明	32
3	臨床検査値の評価	33
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）	33
3.2	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）	33
4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	34
4.1	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）	34
4.2	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）	34
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	35
5.1	内因性要因	35
5.1.1	年齢	35
5.1.2	性別	44
5.1.3	BMI	52
5.2	外因性要因	60
5.3	薬物相互作用	61
5.4	妊娠及び授乳時の使用	61
5.5	過量投与	61
5.6	薬物乱用	62
5.7	離脱症状及び反跳現象	62
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	62
6	市販後データ	63
6.1	国内市販後安全性情報	63
6.2	海外市販後安全性情報	63
6.2.1	推定使用患者数	63

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

6.2.2	症例報告数.....	63
6.2.3	安全性の概要.....	63
7	安全性評価のまとめ.....	66
8	参考文献.....	67
9	付録.....	68

表 目 次

表 1 - 臨床的安全性で評価した臨床試験一覧表	8
表 2 - 治験薬の服薬期間 - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	11
表 3 - 治験薬服薬期間 - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	11
表 4 - ベースラインの人口統計学的特性 - mITT 集団 (EFC11243 試験) -	13
表 5 - 人口統計学的特性- ITT 集団 (PJPR0035 試験)	14
表 6 - TEAE の要約 : 例数 (%) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	17
表 7 - 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) -	17
表 8 - 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) -	18
表 9 - 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) -	19
表 10 - TEAE の要約 : 例数 (%) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	20
表 11 - すべての TEAE の発現頻度 - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	21
表 12 - TEAE により治験薬投与中止に至った被験者一覧表 (EFC11243 試験)	27
表 13 - 有害事象により治験薬投与中止に至った被験者一覧表 (PJPR0035 試験)	28
表 14 - TEAE の器官別大分類別の発現率 - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	30
表 15 - 有害事象の器官別大分類別の発現率 - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	31
表 16 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (年齢) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	36
表 17 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (年齢) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	37
表 18 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (性別) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	44
表 19 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (性別) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	46
表 20 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (BMI) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -	52
表 21 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (BMI) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -	54
表 22 - ■■■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)	64
表 23 - CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES -For Studies in healthy subjects only -(From QSD-002296 – Version 2.0 –14-SEP-2009 based on Content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)	68
表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)	73
表 25 - 重症度別の治療期の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)	78

略号と用語の定義

FEX	Fexofenadine HCl	フェキソフェナジン塩酸塩
mITT	modified 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
PSE	Pseudoephedrine HCl	塩酸プソイドエフェドリン
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormality	臨床的に重要な異常
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治験治療下で発現した有害事象

1 医薬品への曝露

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、海外ではFEX/PSEの配合剤（Allegra-D）が、米国を中心として30か国以上で承認され使用されている。

1.1 安全性評価に用いた試験

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）、健康成人男性を対象としたEFX/PSE配合錠とFEXの既存市販製剤（アレグラ錠 60 mg）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）に対するFEX/PSE配合剤（FEX 60mg / PSE 120 mg）の安全性及び有効性を、FEX 60 mg 又はPSE 120 mg 単剤を対照として比較検討した第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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 1 - 臨床的安全性で評価した臨床試験一覧表

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 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 ■～■
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 120 mg 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 120 mg 経口投与、1 日 2 回、2 週間	計 651 配合：215 FEX：218 PSE：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：塩酸プロソドエフェドリン

1.2 評価方法

1.2.1 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）

健康成人を対象とした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）の安全性解析は、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも服薬したすべての被験者）について行った。有害事象は、MedDRA Ver.13.0（BDR11250 試験）及び Ver.13.1（ALI11251 試験）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。

- Pre-treatment adverse events：同意取得してから 1 期の投与開始直前までの間に発現又は悪化した有害事象
- Treatment emergent adverse events（TEAE）：各期において、投与開始時から第 4 日（ALI11251 試験）又は第 8 日（BDR11250 試験）の 23 時 59 分 59 秒までの間に発現又は悪化した有害事象

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

- Post-treatment adverse events：各期において、第5日（ALI11251試験）又は第9日（BDR11250試験）から次の期の投与開始直前、又は治験終了時までの間に発現又は悪化した有害事象

発現した TEAE と治験薬との因果関係は治験責任医師又は分担医師により「はい (Yes)」又は「いいえ (No)」で判定し、「はい (Yes)」とされたものを因果関係が否定できない TEAE とした。

1.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 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：「治療期用治験薬による治験治療後」の期間に発現した有害事象

EFC11243 試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。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を副作用とした。発現した TEAE と治験薬との因果関係は治験責任医師又は分担医師により「はい (Yes)」又は「いいえ (No)」で判定し、「はい (Yes)」とされたものを因果関係が否定できない TEAE とした。

1.2.3 海外第Ⅲ相試験（PJPR0035 試験）

ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした PJPR0035 試験の安全性解析は、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) を対象とした。本試験の有害事象は sponsor's version of the World Health Organization Reaction Terminology Dictionary (Merrell Dow Adverse Event Dictionary) を用いてコード化され総括報告書が作成された。その後、MedDRA Ver. 5.1 により再コード化し、MedDRA Ver. 6.1 を用いて再集計された追加総括報告書 (Amended CSR) が作成されており、これをモジュール 5 の添付資料とした。また、本 CTD 第二部では MedDRA Ver.14.0 を用いて再集計した。

PJPR0035 試験の安全性の検討については EFC11243 試験と同様に、主に治療期の TEAE を用いて評価した。また、発現した TEAE と治験薬との因果関係は、「Definitely Related」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」又は「Not related」の5段階で評価され、「Definitely Related」、「Probable」又は「Possible」とされたものを因果関係が否定できない TEAE とした。

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

1.3 全般的な曝露状況

1.3.1 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）

健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）において、治験薬を投与された被験者は、BDR11250 試験では FEX 60/PSE 60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）26 名、FEX 30/PSE 60 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。

また、食事の影響試験（ALI11251 試験）で治験薬を投与された被験者は、FEX 30 / PSE 60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）18 名であった。

1.3.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）

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）。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）及び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 mITT 集団及び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。

安全性解析対象集団の治療期用治験薬の曝露状況を表 2 に示す。

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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 2 - 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%)
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_i.rtf
 () - 19:14)

1.3.3 海外第Ⅲ相試験 (PJPR0035 試験)

17施設で710名がスクリーニングされ、そのうち652名が無作為化された。1名が治験薬投与前に中止したため、652例のうち651例に治療期の治験薬が投与された (FEX60群218名、PSE120群218名、FEX60/PSE120群215名)。この651例全例が安全性解析対象集団とした。治験薬の服薬期間は、平均 (SD) でFEX60群15.6 (2.4) 日、PSE120群14.8 (3.1) 日、FEX60/PSE120群15.5 (2.1) 日であった (表3)。

表 3 - 治験薬服薬期間 - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -

	FEX60 (N=218)	PSE120 (N=218)	FEX60/PSE120 (N=215)
Duration of study treatment (days)			
Number	218	218	215
Mean (SD)	15.6 (2.4)	14.8 (3.1)	15.5 (2.1)
Median	15.0	15.0	15.0
Min : Max	5 : 21	1 : 26	7 : 22

PGM=PRODOPS/M016455/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/cdc_exposure_i_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_i_t_pjpr0035_i.rtf () - 15:35)

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.1 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）

健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）の被験者の年齢、身長及び BMI の平均値はそれぞれ、コホート 1 で 30.5 歳、171.4 cm 及び 21.73 kg/m²、コホート 2 で 28.6 歳、172.6 cm 及び 22.73 kg/m²であった。

食事の影響試験（ALI11251 試験）での被験者の年齢及び体重の平均値は 27.7 歳及び 60.76 kg であった。

1.4.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）

被験者背景因子の要約を表 4 に示す。ベースラインの人口統計学的特性及び原疾患に関する特性は、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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 4 - ベースラインの人口統計学的特性 - 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

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)	All (N=520)
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)

1.4.3 海外第Ⅲ相試験 (PJPR0035 試験)

ベースラインの人口統計学的特性及び原疾患に関する特性は、3投与群間で大きな差はなかった。651名中男性274名、女性377名で、平均体重及び平均身長はそれぞれ72.47kg及び168.15cmであった。各投与群の平均年齢は、FEX60群34.9歳、PSE120群31.7歳及びFEX60/PSE120群33.0歳であった(表5)。

表5 - 人口統計学的特性- ITT 集団 (PJPR0035 試験)

	FEX60 (N=218)	PSE120 (N=218)	FEX60/PSE120 (N=215)	All (N=651)
Age (years)				
Number	218	218	215	651
Mean (SD)	34.9 (12.4)	31.7 (11.1)	33.0 (11.4)	33.2 (11.7)
Median	34.0	31.0	33.0	32.0
Min : Max	12 : 64	12 : 66	13 : 66	12 : 66
Sex [n (%)]				
Number	218	218	215	651
Male	93 (42.7%)	90 (41.3%)	91 (42.3%)	274 (42.1%)
Female	125 (57.3%)	128 (58.7%)	124 (57.7%)	377 (57.9%)
Race [n (%)]				
Number	218	218	215	651
White	186 (85.3%)	194 (89.0%)	186 (86.5%)	566 (86.9%)
Black	13 (6.0%)	9 (4.1%)	13 (6.0%)	35 (5.4%)
Asian/Oriental	18 (8.3%)	12 (5.5%)	12 (5.6%)	42 (6.5%)
Other races	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	8 (1.2%)
Height (cm)				
Number	217	218	214	649
Mean (SD)	168.04 (9.01)	168.27 (9.11)	168.15 (8.86)	168.15 (8.98)
Median	168.00	168.00	168.00	168.00
Min : Max	145.0 : 195.0	146.0 : 190.0	148.0 : 193.0	145.0 : 195.0

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠

	FEX60 (N=218)	PSE120 (N=218)	FEX60/PSE120 (N=215)	All (N=651)
Weight (kg)				
Number	218	218	213	649
Mean (SD)	74.02 (17.33)	72.34 (15.09)	71.02 (15.35)	72.47 (15.98)
Median	70.25	70.00	70.00	70.00
Min : Max	42.2 : 144.0	36.5 : 123.5	38.8 : 126.0	36.5 : 144.0

PGM=PRODOPS/M016455/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_pjpr0035_i.rtf (- 15:23)

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 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）

相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）では、FEX60/PSE60 群において、少なくとも 1 件の TEAE が発現した被験者数は、26 名中 2 名（7.7%）であった。第 1 期の 1 日目に FEX60/PSE60 群の 1 名の被験者が発熱し、第 1 期の 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（表 23）（基準値上限の 3 倍）を超える ALT 及び AST の上昇が認められ、責任医師により治験薬と因果関係のある中等度の肝毒性と診断された。この事象は治療なしに 33 日目に回復した。また、FEX60/PSE 60 群 2 名の被験者に軽度の体位性めまいが報告されたが、この事象は責任医師により治験薬との因果関係は否定された。アレグラ錠投与群及び FEX60/PSE120 群では TEAE は認められなかった。

食事の影響試験（ALI11251 試験）では TEAE は認められなかった。

2.1.2 国内第 II/III 相試験（EFC11243 試験）

国内第 II/III 相試験（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 6 及び表 7 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 例（0.6%）及び FEX60/PSE120 群の 2 例（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。このうち、FEX60/PSE120 群の 1 例（0.6%）にみられた「全身性皮疹」は治験薬との因果関係ありと判断された[2.3項]。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 6 - 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
[REDACTED] - 19:09)

表 7 - 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 [REDACTED] - 19:09)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (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 8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。なお、導入期の TEAE はスクリーニングされた 734 名中 15 名 (2.0%) に認められ、「鼻咽頭炎」が 4 名 (0.6%) に認められたが、他に 2 名以上に発現した TEAE は認められなかった。

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 (表 24)。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 8 - 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)

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）の安全性解析対象集団を対象として、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 9 に示す。

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 (表 25)。

表 9 - 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%)

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=PRODOPS\M016455\EFC11243\CSR\REPORT\PGM\ae_socpt_adr_s_t_je.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_adr_s_t_je_i.rtf
 () - 17:53)

2.1.3 海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験 (PJPR0035 試験)

TEAE の要約を表 10 に示す。因果関係を問わず TEAE の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

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠

例は認められなかった。TEAEにより治験薬投与を中止した被験者は、FEX60群 0.9% (2/218)、PSE120群 6.4% (14/218)、FEX60/PSE120群 3.7% (8/215) であった。

表 10 - TEAE の要約 : 例数 (%) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -

n(%)	FEX60 (N=218)	PSE120 (N=218)	FEX60/PSE120 (N=215)
Patients with any TEAE	71 (32.6%)	99 (45.4%)	110 (51.2%)
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	2 (0.9%)	14 (6.4%)	8 (3.7%)

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

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

PGM=PRODOPS/M016455/OVERALL/CTD_2011_FDC/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_pjpr0035_i.rtf () - 13:46

すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現頻度を表 11 示す。

最も発現頻度が高かった TEAE の器官別大分類は「神経系障害」で、FEX60群 29名 (13.3%)、PSE120群 51名 (23.4%)、FEX60/PSE120群で 37名 (17.2%) であった。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 の器官別大分類は、「神経系疾患」で、FEX60群 18名 (8.3%)、PSE120群 37名 (17.0%)、FEX60/PSE120群で 27名 (12.6%) 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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 11 - すべての TEAE の発現頻度 - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Any class	71 (32.6%)	36 (16.5%)	99 (45.4%)	80 (36.7%)	110 (51.2%)	75 (34.9%)
感染症及び寄生虫症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0
鼻咽頭炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
血液及びリンパ系障害	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
好中球増加症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
好酸球増加症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
顆粒球増加症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
食欲減退	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高血糖	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
低血糖症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
精神障害	8 (3.7%)	5 (2.3%)	36 (16.5%)	35 (16.1%)	33 (15.3%)	30 (14.0%)
不眠症	7 (3.2%)	4 (1.8%)	28 (12.8%)	27 (12.4%)	24 (11.2%)	21 (9.8%)
激越	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	5 (2.3%)	5 (2.3%)
不安	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
神経過敏	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
落ち着きのなさ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
多幸気分	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
緊張	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
神経系障害	29 (13.3%)	18 (8.3%)	51 (23.4%)	37 (17.0%)	37 (17.2%)	27 (12.6%)
頭痛	25 (11.5%)	16 (7.3%)	38 (17.4%)	27 (12.4%)	28 (13.0%)	20 (9.3%)
浮動性めまい	0	0	7 (3.2%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
傾眠	2 (0.9%)	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
労作性めまい	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
味覚異常	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
精神運動亢進	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
失神	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
嗜眠	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
片頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
錯感覚	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
眼障害	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
羞明	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
霧視	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
眼部腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
耳及び迷路障害	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳そう痒症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
耳痛	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
心臓障害	0	0	6 (2.8%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
動悸	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
頻脈	0	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0
血管障害	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ほてり	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	15 (6.9%)	6 (2.8%)	10 (4.6%)	6 (2.8%)	13 (6.0%)	8 (3.7%)
口腔咽頭痛	4 (1.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	5 (2.3%)	3 (1.4%)
咽喉乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
呼吸困難	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
鼻出血	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
鼻乾燥	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
咽頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
喘息	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	3 (1.4%)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
胃腸障害	7 (3.2%)	6 (2.8%)	26 (11.9%)	23 (10.6%)	33 (15.3%)	24 (11.2%)
悪心	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.0%)	10 (4.6%)	15 (7.0%)	12 (5.6%)
口内乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	12 (5.5%)	12 (5.5%)	6 (2.8%)	6 (2.8%)
消化不良	0	0	0	0	4 (1.9%)	3 (1.4%)
便秘	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
歯痛	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
上腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
下痢	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃酸過多	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腹痛	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
舌障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
発疹	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
ざ瘡	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
冷汗	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脂漏	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
多汗症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
寝汗	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0	7 (3.3%)	0
背部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
筋骨格痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
頸部痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
肩径部痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
排尿困難	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
尿路障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
生殖系及び乳房障害	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
精巣痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
膣出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
月経困難症	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位 の状態	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	8 (3.7%)	7 (3.3%)
疲労	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
胸部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
活力増進	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
冷感	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
易刺激性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
無力症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
びくびく感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
臨床検査	10 (4.6%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	13 (6.0%)	4 (1.9%)
好酸球数増加	0	0	1 (0.5%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)
臨床検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
血中トリグリセリド増加	6 (2.8%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
心雑音	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
赤血球系異常	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ヘマトクリット減少	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
体重減少	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
白血球数減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0
熱射病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
裂傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

治験薬との因果関係は、「Definitely Related」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」又は「Not related」の5段階で評価し、「Definitely Related」、「Probable」又は「Possible」とされたものを因果関係が否定できないTEAEとした。

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=PRODOPSM016455\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_socpt_relation_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_relation_s_t_pjpr0035_i.rtf (REDACTED) - 14:53)

2.2 死亡及び重篤な有害事象

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)、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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

2.3 その他の重要な有害事象

相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR11250 試験）において、1名の被験者は TEAE のため治験薬投与中止に至った。第1期の1日目に FEX60/PSE60 群の1名（被験者番号 392001008）が発熱し、第1期の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（基準値上限の3倍）を超える ALT 及び AST の上昇が認められ、責任医師により一連の事象として治験薬と因果関係のある中等度の肝毒性と診断された。この事象は経過観察のみで33日目に回復した。

食事の影響試験（ALI11251 試験）では治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

国内第II/III相試験（EFC11243 試験）で TEAE により治験薬投与中止に至った被験者一覧を表12に示す。治験薬投与中止に至った TEAE（基本語）は、FEX60/PSE60 群で1名（0.6%）、FEX60/PSE120 群で2名（1.1%）に認められた。内訳は、「鼻咽頭炎」〔FEX60/PSE60 群：1名（被験者番 392002189）、FEX60/PSE120 群：1名（被験者番 392002082）〕及び「全身性皮疹」〔FEX60/PSE120 群：1名（被験者番号 392003030）〕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。

表 12 - TEAE により治験薬投与中止に至った被験者一覧表（EFC11243 試験）

症例番号 投与群	年齢 性別	発現日 ^a 期間（日）	器官別大分類 基本語	重症度 処置 治験薬投与	因果関係 転帰 重篤
392002189 FEX60/PSE60	21 F	13 3	感染症及び寄生虫症 鼻咽頭炎	軽度 無 AE による中止	無 回復 非重篤
392002082 FEX60/PSE120	14 M	7 9	感染症及び寄生虫症 鼻咽頭炎	中等度 有 AE による中止	無 回復 非重篤
392003030 FEX60/PSE120	25 F	8 13	皮膚及び皮下組織障害 全身性皮疹	軽度 有 AE による中止	有 回復 非重篤
		10	神経系障害	軽度	有
		1	頭痛	有 変更なし	回復 非重篤

a Onset day is displayed as XXth day from the first IP administration in treatment period.

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 14.0

海外第III相 二重盲検比較試験（PJPR0035 試験）で TEAE により治験薬投与中止に至った被験者一覧を表13に示す（参考資料のため投与中止に至った TEAE のみ表示）。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

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。

表 13 - 有害事象により治験薬投与中止に至った被験者一覧表 (PJPR0035 試験)

症例番号 投与群	年齢 性別 人種	発現日 ^a 期間 (日)	器官別大分類 基本語	重症度 処置 治験薬投与	因果関係 転帰 重篤
057/0036 FEX60	29 F 6Caucasian	1 6	眼障害 結膜炎	重症 有 AE のため中止	無 回復 非重篤
576/0027 FEX60	28 M Caucasian	2 10	神経系障害 頭痛	中等度 有 AE のため中止	有 回復 非重篤
0566/0024 PSE120	32 F MultiRacial	4 4	胃腸障害 便秘	軽度 無 AE のため中止	無 回復 非重篤
0567/0010 PSE120	35 F Caucasian	3 5	眼障害 結膜炎	重度 有 AE のため中止	無 回復 非重篤
568/0026 PSE120	26 F Caucasian	1 5	胃腸障害 悪心	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
0569/0007 PSE120	51 F Caucasian	1 .	精神障害 不眠症	中等度 無 AE のため中止	有 軽快 非重篤
0570/0006 PSE120	57 F Black	9 7	精神障害 不眠症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
0570/0020 PSE120	53 F Caucasian	1 7	精神障害 不眠症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
0570/0024 PSE120	21 F Caucasian	3 .	眼障害 眼刺激	中等度 無 AE のため中止	有 軽快 非重篤
0570/0030 PSE120	25 F Caucasian	1 .	呼吸器、胸郭及び縦隔 障害 喘息	中等度 有 AE のため中止	有 軽快 非重篤
0574/0518 PSE120	19 M Asian	8 2	胃腸障害 腹痛	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

症例番号 投与群	年齢 性別 人種	発現日 ^a 期間（日）	器官別大分類 基本語	重症度 処置 治験薬投与	因果関係 転帰 重篤
0574/0527 PSE120	28 F Caucasian	2 7	精神障害 不眠症	重度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0576/0029 PSE120	46 M Black	2 4	腎及び尿路障害 尿路障害	中等度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0577/0013 PSE120	36 M Caucasian	9 9	感染症及び寄生虫症 鼻咽頭炎	重度 無 AEのため中止	無 回復 非重篤
0579/0002 PSE120	36 M Caucasian	2 2	神経系障害 浮動性めまい	中等度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0583/0028 PSE120	16 M MultiRacial	3 5	胃腸障害 悪心	軽度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0567/0037 FEX60/PSE120	52 F Caucasian	2 1	胃腸障害 悪心	中等度 無 変更なし	有 回復 非重篤
0567/0058 FEX60/PSE120	36 F Caucasian	1 2	神経系障害 精神運動亢進	重度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0567/0066 FEX60/PSE120	31 F Caucasian	2 3	心臓障害 動悸	重度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0570/0027 FEX60/PSE120	46 F Caucasian	3 .	神経系障害 頭痛	中等度 有 AEのため中止	有 軽快 非重篤
0576/0018 FEX60/PSE120	38 F Caucasian	6 8	一般・全身障害及び投 与部位の状態 易刺激性	中等度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0576/0022 FEX60/PSE120	58 F Caucasian	3 9	精神障害 激越	中等度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤
0576/0030 FEX60/PSE120	64 F Caucasian	2 8	胃腸障害 悪心	中等度 無 AEのため中止	有 回復 非重篤

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

症例番号 投与群	年齢 性別 人種	発現日 ^a 期間 (日)	器官別大分類 基本語	重症度 処置 治験薬投与	因果関係 転帰 重篤
0579/0003	26	3	精神障害	重度	有
FEX60/PSE120	F Caucasian	10	激越	無 AEのため中止	回復 非重篤

a Onset day is displayed as XXth day from the first IP administration.

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 14.0

2.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第II/III相試験 (EFC11243 試験) で発現した器官別 TEAE 発現率を表 14 に示す。「感染症及び寄生虫症」において FEX60/PSE60 群で 5 名 (2.9%) 及び FEX60/PSE120 群で 3 名 (1.7%) の TEAE が認められた以外、各投与群で 1 名又は 2 名の TEAE が散見されたが、一定の傾向は認められなかった。

表 14 - TEAE の器官別大分類別の発現率 - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) -

Primary System Organ Class	FEX60 (N=173)		FEX60/PSE60 (N=173)		FEX60/PSE120 (N=174)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Any class	4 (2.3%)	1 (0.6%)	10 (5.8%)	1 (0.6%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.6%)	0	5 (2.9%)	0	3 (1.7%)	0
神経系障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
眼障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	0	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

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

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

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order

PGM=PRODOPSM016455\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_soc_relation_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_soc_relation_s_t_efc11243_i.rtf [REDACTED] - 14:12)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

参考として、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（PJPR0035 試験）で発現した器官別有害事象の発現率を表 15 に示す。いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度がみられた器官は「精神障害」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であり、FEX60 群に比べて、PSE120 群及び FEX60/PSE120 群の発現頻度が高かった。

表 15 - 有害事象の器官別大分類別の発現率 - 安全性解析対象集団（RJPR0035 試験） -

Primary System Organ Class	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60+PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Any class	71 (32.6%)	36 (16.5%)	99 (45.4%)	80 (36.7%)	110 (51.2%)	75 (34.9%)
感染症及び寄生虫症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)
血液及びリンパ系障害	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
精神障害	8 (3.7%)	5 (2.3%)	36 (16.5%)	35 (16.1%)	33 (15.3%)	30 (14.0%)
神経系障害	29 (13.3%)	18 (8.3%)	51 (23.4%)	37 (17.0%)	37 (17.2%)	27 (12.6%)
眼障害	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
耳及び迷路障害	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心臓障害	0	0	6 (2.8%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
血管障害	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	15 (6.9%)	6 (2.8%)	10 (4.6%)	6 (2.8%)	13 (6.0%)	8 (3.7%)
胃腸障害	7 (3.2%)	6 (2.8%)	26 (11.9%)	23 (10.6%)	33 (15.3%)	24 (11.2%)
皮膚及び皮下組織障害	2 (0.9%)	0	5 (2.3%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0	7 (3.3%)	0
腎及び尿路障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
生殖系及び乳房障害	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	8 (3.7%)	7 (3.3%)
臨床検査	10 (4.6%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	13 (6.0%)	4 (1.9%)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	0

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

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

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order

PGM=PRODOPSM016455\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_soc_relation_s_t.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\ae_soc_relation_s_t_pjpr0035_i.rtf [REDACTED] - 14:11)

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

2.5 個別有害事象の文章による説明

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。その他の重要な TEAE の事例は表 12 及び表 13 に一覧表として添付した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は、Potentially clinically significant abnormalities (PCSA) 〇〇年〇月版を用いて評価を行った(表 23)。

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)

相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験) では、ベースライン値が基準範囲内であり、On-treatment period に PCSA となった血液学的検査項目は「好中球」と「白血球」であり、「好中球」に関しては、FEX60 群で 50 名中 1 名、FEX60/PSE 60 群では 23 名中 2 名、FEX60/PSE120 群では 28 名中 2 名が該当した[Module 2.7.6.2.1.4.2]。

On-treatment period に PCSA となった血液生化学的検査項目は「ALT」、「AST」及び「尿酸」であった。1 名の被験者に 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、肝毒性と判断された。「尿酸」に関しては、いずれも AE と判断されず、各製剤間の発現例数において明確な違いは認められなかった[Module 2.7.6.2.1.4.2]。

臨床検査値において、肝毒性によるものと判断された ALT 及び AST の上昇を除き、いずれも責任医師により臨床的に問題なしと判断された。

食事の影響試験 (ALI11251 試験) では、PCSA となった項目はなかった[Module 2.7.6.2.2.4.2]。

3.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験)

FEX60/PSE60 群の 2 名、FEX60/PSE120 群の 2 名が「ヘモグロビン」について、FEX60 群の 1 名、FEX60/PSE60 群の 2 名、FEX60/PSE120 群の 4 名が「ヘマトクリット」について PCSA と判断された。また、FEX60 群の 1 名、FEX60/PSE60 群の 1 名が「総コレステロール」について、FEX60 群の 2 名が「総ビリルビン」について PCSA と判断された。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた[Module 2.7.6.2.4.5.8.2]。

なお、海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験 (PJPR0035 試験) 臨床検査値は、3 群間で差はなかった[Module 2.7.6.2.5.6.4.2]。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の評価は、PCSA (■■■年■月版) を用いて評価を行った (表 23)。

4.1 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)

相対的バイオアベイラビリティ試験 (BDR11250 試験) では、バイタルサイン及び ECG において PCSA とされた被験者が散見されたが、いずれも責任医師により臨床的に問題なしと判断された [Module 2.7.6.2.1.4.3] [Module 2.7.6.2.1.4.4]。

食事の影響試験 (ALI11251 試験) では、PCSA となった項目はなかった [Module 2.7.6.2.2.4.2]。

4.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EFC11243 試験)

バイタルサインに関して、FEX60/PSE60 群の 1 名が「収縮期血圧」について、FEX60 群の 1 名、FEX60/PSE60 群の 1 名が「拡張期血圧」について PCSA と判断された。一方、FEX60/PSE120 群では PCSA に該当するような血圧変動をきたした被験者はなかった [Module 2.7.6.2.4.5.8.2]。

なお、海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験 (PJPR0035 試験) ではバイタルサイン、ECG では、臨床的に有意な変化はみられなかった [Module 2.7.6.2.5.6.4.2]。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）及び海外試験（PJPR0035 試験）における年齢、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。

5.1.1 年齢

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）の年齢について、すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 16 に示す。安全性解析対象集団における 16 歳未満の被験者の割合は全体で 55 名（10.6%）であり、FEX60 群 173 名中 24 名（13.9%）、FEX60/PSE60 群 173 名中 16 名（9.2%）及び FEX60/PSE120 群 174 名中 15 名（8.6%）であった。

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。

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（安全性評価対象集団と同一）における被験者の年齢はすべて 65 歳未満であり、65 歳以上の高齢者については検討できなかった（表 4）。

なお、アレグラ錠の添付文書(1)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 錠の海外（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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 16 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率（年齢） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験） -

Primary System Organ Class	Preferred Term	n(%)	Age					
			<16 years			≥ 16 years		
			FEX60 (N=24)	FEX60/ PSE60 (N=16)	FEX60/ PSE120 (N=15)	FEX60 (N=149)	FEX60/ PSE60 (N=157)	FEX60/ PSE120 (N=159)
Any class		1 (4.2%)	0	2 (13.3%)	3 (2.0%)	10 (6.4%)	6 (3.8%)	
感染症及び寄生虫症		1 (4.2%)	0	1 (6.7%)	0	5 (3.2%)	2 (1.3%)	
鼻咽頭炎		1 (4.2%)	0	1 (6.7%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	
インフルエンザ		0	0	0	0	0	1 (0.6%)	
胃腸炎		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
神経系障害		0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	
頭痛		0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	
眼障害		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
緑内障性毛様体炎発症		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		0	0	1 (6.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	0	
鼻出血		0	0	1 (6.7%)	0	0	0	
口腔咽頭痛		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
上気道の炎症		0	0	0	1 (0.7%)	0	0	
胃腸障害		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
便秘		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
皮膚及び皮下組織障害		0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
全身性皮疹		0	0	0	0	0	1 (0.6%)	
発疹		0	0	0	0	1 (0.6%)	0	
一般・全身障害及び投与部位の状態		0	0	0	0	0	2 (1.3%)	
疲労		0	0	0	0	0	1 (0.6%)	

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Preferred Term	Age					
		<16 years			≥ 16 years		
		FEX60	FEX60/ PSE60	FEX60/ PSE120	FEX60	FEX60/ PSE60	FEX60/ PSE120
n (%)	(N=24)	(N=16)	(N=15)	(N=149)	(N=157)	(N=159)	
	口渇	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
	傷害、中毒及び処置合併症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
	偶発的過量投与	0	0	0	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\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_subg_s_t_age_i.rtf (- 19:58)

海外試験 (PJPR0035 試験) の年齢について、すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 17 に示す。安全性解析対象集団における 16 歳未満の被験者の割合は、FEX60 群 218 名中 11 名 (5.0%)、PSE120 群 218 名中 9 名 (4.1%)、FEX60/PSE120 群 215 名中 10 名 (4.7%)、全体で 651 名中 30 名 (4.6%) であり、国内試験 (EFC11243 試験) における 520 名中 55 名 (10.6%) よりも少ない症例数であった。

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。

表 17 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (年齢) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term	FEX60	PSE120	FEX60/PSE120	FEX60	PSE120
n (%)	(N=11)	(N=9)	120 (N=10)	(N=207)	(N=209)	120 (N=205)
Any class	2 (18.2%)	5 (55.6%)	4 (40.0%)	69 (33.3%)	94 (45.0%)	106 (51.7%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age						
	<16 years			≥16 years			
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)	FEX60/PSE120 (N=205)
感染症および寄生虫症	1 (9.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	4 (1.9%)	6 (2.9%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
鼻咽頭炎	1 (9.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
顆粒球増加症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (11.1%)	0	0	0	3 (1.4%)	3 (1.5%)
食欲減退	0	1 (11.1%)	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
高血糖	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
低血糖症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
精神障害	1 (9.1%)	0	0	0	7 (3.4%)	36 (17.2%)	33 (16.1%)
不眠症	1 (9.1%)	0	0	0	6 (2.9%)	28 (13.4%)	24 (11.7%)
激越	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	5 (2.4%)
不安	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	3 (1.5%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)
神経過敏	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
多幸気分	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
緊張	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	0	3 (33.3%)	3 (30.0%)	29 (14.0%)	48 (23.0%)	34 (16.6%)
頭痛	0	3 (33.3%)	1 (10.0%)	25 (12.1%)	35 (16.7%)	27 (13.2%)
浮動性めまい	0	1 (11.1%)	0	0	6 (2.9%)	3 (1.5%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (10.0%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)
傾眠	0	0	0	2 (1.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)
労作性めまい	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
精神運動亢進	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
失神	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
振戦	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
嗜眠	0	1 (11.1%)	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
羞明	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
結膜炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE 120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
耳そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
耳痛	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
心臓障害	0	0	0	0	6 (2.9%)	4 (2.0%)
動悸	0	0	0	0	3 (1.4%)	4 (2.0%)
頻脈	0	0	0	0	3 (1.4%)	0
血管障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
ほてり	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	0	0	14 (6.8%)	10 (4.8%)	13 (6.3%)
口腔咽頭痛	1 (9.1%)	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
呼吸困難	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
鼻出血	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
喘息	0	0	0	0	3 (1.4%)	0
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
咳嗽	0	0	0	3 (1.4%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
くしゃみ	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	2 (22.2%)	1 (10.0%)	7 (3.4%)	24 (11.5%)	32 (15.6%)
悪心	0	1 (11.1%)	0	1 (0.5%)	10 (4.8%)	15 (7.3%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.5%)	12 (5.7%)	6 (2.9%)
消化不良	0	0	0	0	0	4 (2.0%)
便秘	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
歯痛	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
腹部不快感	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)	1 (0.5%)	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
下痢	0	0	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃酸過多	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
腹痛	0	0	0	0	2 (1.0%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
舌障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害						
下組織障害	0	0	0	2 (1.0%)	5 (2.4%)	4 (2.0%)
発疹	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脂漏	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
多汗症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
障害	0	1 (11.1%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	7 (3.4%)
背部痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格痛	0	1 (11.1%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)
肩径部痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
排尿困難	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
尿路障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
膣出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
月経困難症	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2 (1.0%)	6 (2.9%)	8 (3.9%)
疲労	0	0	0	0	3 (1.4%)	4 (2.0%)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
活力増進	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
冷感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
易刺激性	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
無力症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
びくびく感	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
臨床検査	0	0	0	10 (4.8%)	5 (2.4%)	13 (6.3%)
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	4 (2.0%)
臨床検査異常	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Age					
	<16 years			≥16 years		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=11)	PSE120 (N=9)	FEX60/PSE120 (N=10)	FEX60 (N=207)	PSE120 (N=209)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	6 (2.9%)	0	1 (0.5%)
心雑音	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
赤血球系異常	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	2 (1.0%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
熱射病	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
裂傷	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (0.5%)	0

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

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\OVERALL\QREG_2012_01\REPORT\PGM\q42_ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\q42_ae_socpt_subg_s_t_age_i.rtf () - 13:31

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

5.1.2 性別

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（EFC11243 試験）の性別について、すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 18 に示す。安全性解析対象集団における男性の被験者の割合は全体で 242 名（46.5%）であり、FEX60 群 173 名中 89 名（51.4%）、FEX60/PSE60 群 173 名中 72 名（41.6%）及び FEX60/PSE120 群 174 名中 81 名（46.6%）であった。

男性の TEAE 発現率は、FEX60 群 1 名（1.1%）、FEX60/PSE60 群 3 名（4.2%）及び FEX60/PSE120 群 3 名（3.7%）であり、女性の TEAE 発現率では、FEX60 群 3 名（3.6%）、FEX60/PSE60 群 7 名（6.9%）及び FEX60/PSE120 群 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 の発現率については大きな相違は認められなかった。

表 18 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率（性別） - 安全性解析対象集団（EFC11243 試験） -

Primary System Organ Class	Preferred Term	n(%)	Sex					
			Male			Female		
			FEX60 (N=89)	FEX60/ PSE60 (N=72)	FEX60/ PSE120 (N=81)	FEX60 (N=84)	FEX60/ PSE60 (N=101)	FEX60/ PSE120 (N=93)
Any class		1 (1.1%)	3 (4.2%)	3 (3.7%)	3 (3.6%)	7 (6.9%)	5 (5.4%)	
感染症及び寄生虫症		1 (1.1%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)	0	4 (4.0%)	2 (2.2%)	
鼻咽頭炎		1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	0	4 (4.0%)	1 (1.1%)	
インフルエンザ		0	0	0	0	0	1 (1.1%)	
胃腸炎		0	1 (1.4%)	0	0	0	0	
神経系障害		0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)	
頭痛		0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)	
眼障害		0	1 (1.4%)	0	0	0	0	
緑内障性毛様体炎発症		0	1 (1.4%)	0	0	0	0	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.0%)	0	
鼻出血		0	0	1 (1.2%)	0	0	0	
口腔咽頭痛		0	0	0	0	1 (1.0%)	0	
上気道の炎症		0	0	0	1 (1.2%)	0	0	

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Preferred Term	n (%)	Sex			
			Male		Female	
			FEX60/ PSE60 (N=89)	FEX60/ PSE120 (N=72)	FEX60/ PSE60 (N=84)	FEX60/ PSE120 (N=93)
胃腸障害		0	0	0	1 (1.0%)	0
便秘		0	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚及び皮下組織障害		0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
全身性皮疹		0	0	0	0	1 (1.1%)
発疹		0	0	0	1 (1.0%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		0	0	0	0	2 (2.2%)
疲労		0	0	0	0	1 (1.1%)
口渇		0	0	0	0	1 (1.1%)
傷害、中毒及び処置合併症		0	1 (1.4%)	0	0	0
偶発的過量投与		0	1 (1.4%)	0	0	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=PRODOPSIM016455\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_subg_s_t_sex_i.rtf (- 19:59)

海外試験 (PJPR0035 試験) の性別について、すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 19 に示す。安全性解析対象集団における男性の被験者の割合は、FEX60 群 218 名中 93 名 (42.7%)、PSE120 群 218 名中 90 名 (41.3%)、FEX60/PSE120 群 215 名中 91 名 (42.3%)、全体で 651 名中 274 名 (42.1%) であり、国内試験 (EFC11243 試験) における 520 名中 242 名 (46.5%) と類似していた。

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。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 19 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率（性別） - 安全性解析対象集団（PJPR0035 試験） -

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
Any class	27 (29.0%)	32 (35.6%)	50 (54.9%)	44 (35.2%)	67 (52.3%)	60 (48.4%)
感染症および寄生虫症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	5 (4.0%)
インフルエンザ	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻咽頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)
好中球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
好酸球増加症	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
顆粒球増加症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
過敏症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	3 (2.3%)	2 (1.6%)
食欲減退	0	1 (1.1%)	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
高血糖	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n (%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
精神障害	3 (3.2%)	10 (11.1%)	12 (13.2%)	5 (4.0%)	26 (20.3%)	21 (16.9%)
不眠症	3 (3.2%)	7 (7.8%)	10 (11.0%)	4 (3.2%)	21 (16.4%)	14 (11.3%)
激越	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)	3 (2.4%)
不安	0	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.4%)
神経過敏	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)
落ち着きのなさ	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
多幸気分	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
睡眠障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
緊張	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
神経系障害	10 (10.8%)	17 (18.9%)	13 (14.3%)	19 (15.2%)	34 (26.6%)	24 (19.4%)
頭痛	8 (8.6%)	12 (13.3%)	8 (8.8%)	17 (13.6%)	26 (20.3%)	20 (16.1%)
浮動性めまい	0	3 (3.3%)	2 (2.2%)	0	4 (3.1%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.1%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)
傾眠	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
労作性めまい	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
味覚異常	0	2 (2.2%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
精神運動亢進	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
失神	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
振戦	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
眼障害	0	0	0	1 (0.8%)	3 (2.3%)	3 (2.4%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
羞明	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.8%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
結膜炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
耳そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
耳痛	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
心臓障害	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	5 (3.9%)	3 (2.4%)
動悸	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (1.6%)	3 (2.4%)
頻脈	0	0	0	0	3 (2.3%)	0
血管障害	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ほてり	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (5.5%)	12 (9.6%)	8 (6.3%)	8 (6.5%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.1%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)	4 (3.2%)
咽喉乾燥	0	0	2 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
鼻出血	0	0	1 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻乾燥	0	0	2 (2.2%)	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
喘息	0	1 (1.1%)	0	0	2 (1.6%)	0
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
咳嗽	1 (1.1%)	0	0	2 (1.6%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
鼻漏	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.8%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
上気道咳嗽群	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
胃腸障害	3 (3.2%)	9 (10.0%)	12 (13.2%)	4 (3.2%)	17 (13.3%)	21 (16.9%)
悪心	0	3 (3.3%)	4 (4.4%)	1 (0.8%)	8 (6.3%)	11 (8.9%)
口内乾燥	1 (1.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	0	8 (6.3%)	4 (3.2%)
消化不良	0	0	1 (1.1%)	0	0	3 (2.4%)
便秘	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
歯痛	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腹部不快感	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)	0	0
下腹部痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
上腹部痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0
アфта性口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
下痢	1 (1.1%)	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃酸過多	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
腹痛	0	2 (2.2%)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
舌障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.2%)	3 (3.3%)	2 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
発疹	0	0	2 (2.2%)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	0	0
冷汗	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
脂漏	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
多汗症	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1.1%)	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE 120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)
背部痛	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
筋骨格痛	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
肩胛部痛	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
腎および尿路障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
排尿困難	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路障害	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
精巣痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
腔出血	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
月経困難症	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (4.0%)
疲労	0	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
胸部不快感	0	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.6%)
胸痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
活力増進	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
冷感	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
易刺激性	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
無力症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
びくびく感	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE 120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
臨床検査	6 (6.5%)	3 (3.3%)	6 (6.6%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	7 (5.6%)
好酸球数増加	0	0	3 (3.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
臨床検査異常	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (4.3%)	0	1 (1.1%)	2 (1.6%)	0	0
心雑音	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
赤血球系異常	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.2%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
熱射病	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.8%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Sex					
	Male			Female		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=93)	PSE120 (N=90)	FEX60/PSE120 (N=91)	FEX60 (N=125)	PSE120 (N=128)
裂傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (0.8%)	0

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

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\OVERALL\QREG_2012_01\REPORT\PGM\q42_ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\q42_ae_socpt_subg_s_t_sex_i.rtf () - 13:32)

5.1.3 BMI

国内第II/III相試験（EFC11243試験）のBMIについて、すべてのTEAEの器官別大分類及び基本語別の発現率を表20に示す。安全性解析対象集団におけるBMI 25.0 kg/m²以上の被験者の割合は全体で72名（13.8%）であり、FEX60群173名中30名（17.3%）、FEX60/PSE60群173名中21名（12.1%）及びFEX60/PSE120群174名中21名（12.1%）であった。

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。

表 20 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率（BMI） - 安全性解析対象集団（EFC11243試験） -

Primary System Organ Class	BMI						
	Preferred Term n(%)	<25.0 kg/m ²			≥ 25.0 kg/m ²		
		FEX60 (N=143)	FEX60/PSE60 (N=152)	FEX60/PSE120 (N=153)	FEX60 (N=30)	FEX60/PSE60 (N=21)	FEX60/PSE120 (N=21)
Any class	3 (2.1%)	9 (5.9%)	7 (4.6%)	1 (3.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	
感染症及び寄生虫症	1 (0.7%)	5 (3.3%)	2 (1.3%)	0	0	1 (4.8%)	
鼻咽頭炎	1 (0.7%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	0	0	1 (4.8%)	

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	Preferred Term	n (%)	BMI			
			<25.0 kg/m ²		≥ 25.0 kg/m ²	
			FEX60 (N=143)	FEX60/ PSE60 (N=152)	FEX60/ PSE120 (N=153)	FEX60 (N=30)
インフルエンザ	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	1 (3.3%)	0	0
頭痛	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	1 (3.3%)	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
緑内障性毛様体炎発症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
便秘	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
発疹	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
疲労	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口渇	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	FEX60 (N=143)	<25.0 kg/m ²		≥ 25.0 kg/m ²		
		FEX60/PSE60 (N=152)	FEX60/PSE120 (N=153)	FEX60 (N=30)	FEX60/PSE60 (N=21)	FEX60/PSE120 (N=21)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
偶発的過量投与	0	1 (0.7%)	0	0	0	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\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_subg_s_t_bmi_i.rtf (- 19:59)

海外試験 (PJPR0035 試験) の BMI について、すべての TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 21 に示す。安全性解析対象集団における BMI 25.0 kg/m² 以上の被験者の割合は、FEX60 群 217 名 110 名 (50.7%)、PSE120 群 218 名中 102 名 (46.8%)、FEX60/PSE120 群 212 名中 89 名 (42.0%)、全体で 647 名中 301 名 (46.5%) であり、国内試験 (EFC11243 試験) における 520 名中 72 名 (13.8%) に比べて BMI 25.0 kg/m² 以上の被験者の割合は非常に高かった。

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 (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。

表 21 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現率 (BMI) - 安全性解析対象集団 (PJPR0035 試験) -

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)	FEX60/PSE120 (N=89)
Any class	32 (29.9%)	57 (49.1%)	60 (48.8%)	38 (34.5%)	42 (41.2%)	47 (52.8%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	3 (2.6%)	4 (3.3%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (2.2%)
インフルエンザ	0	0	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)	FEX60/PSE120 (N=89)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0
好中球増加症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
顆粒球増加症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
好中球減少症	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
過敏症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
代謝および栄養障害	0	4 (3.4%)	2 (1.6%)	0	0	1 (1.1%)
食欲減退	0	3 (2.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
低血糖症	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	0
精神障害	5 (4.7%)	20 (17.2%)	18 (14.6%)	3 (2.7%)	16 (15.7%)	14 (15.7%)
不眠症	5 (4.7%)	17 (14.7%)	12 (9.8%)	2 (1.8%)	11 (10.8%)	11 (12.4%)
激越	0	3 (2.6%)	3 (2.4%)	0	0	2 (2.2%)
不安	0	0	3 (2.4%)	0	3 (2.9%)	0
神経過敏	0	1 (0.9%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
多幸気分	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
中期不眠症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE 120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)
睡眠障害	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
緊張	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害	16 (15.0%)	27 (23.3%)	25 (20.3%)	13 (11.8%)	24 (23.5%)	12 (13.5%)
頭痛	15 (14.0%)	20 (17.2%)	17 (13.8%)	10 (9.1%)	18 (17.6%)	11 (12.4%)
浮動性めまい	0	3 (2.6%)	2 (1.6%)	0	4 (3.9%)	1 (1.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2 (1.6%)	0	3 (2.9%)	0
傾眠	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.6%)	1 (0.9%)	2 (2.0%)	0
労作性めまい	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
味覚異常	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0
睡眠の質低下	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0
失神	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
振戦	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
片頭痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0
錯感覚	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼障害	1 (0.9%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
羞明	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
結膜炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
眼刺激	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
耳痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (1.0%)	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE 120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)
心臓障害	0	5 (4.3%)	4 (3.3%)	0	1 (1.0%)	0
動悸	0	2 (1.7%)	4 (3.3%)	0	1 (1.0%)	0
頻脈	0	3 (2.6%)	0	0	0	0
血管障害	0	2 (1.7%)	0	0	0	1 (1.1%)
ほてり	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.1%)
高血圧	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.5%)	7 (6.0%)	6 (4.9%)	8 (7.3%)	3 (2.9%)	6 (6.7%)
口腔咽頭痛	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (1.6%)	2 (1.8%)	0	2 (2.2%)
咽喉乾燥	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
呼吸困難	0	0	0	2 (1.8%)	1 (1.0%)	2 (2.2%)
鼻出血	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	1 (1.1%)
鼻乾燥	0	0	2 (1.6%)	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
喘鳴	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
喘息	0	2 (1.7%)	0	0	1 (1.0%)	0
気管支痙攣	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	0	0
鼻閉	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0
胃腸障害	3 (2.8%)	15 (12.9%)	20 (16.3%)	3 (2.7%)	11 (10.8%)	12 (13.5%)
悪心	0	7 (6.0%)	9 (7.3%)	1 (0.9%)	4 (3.9%)	5 (5.6%)
口内乾燥	1 (0.9%)	6 (5.2%)	4 (3.3%)	0	6 (5.9%)	2 (2.2%)
消化不良	0	0	3 (2.4%)	0	0	1 (1.1%)
便秘	0	1 (0.9%)	2 (1.6%)	0	0	0
歯痛	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	0	1 (1.1%)
腹部不快感	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
下痢	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
胃酸過多	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
腹痛	0	2 (1.7%)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
舌障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
皮膚および皮膚						
下組織障害	1 (0.9%)	4 (3.4%)	3 (2.4%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
発疹	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (1.1%)
ざ瘡	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
冷汗	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	0
脂漏	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
多汗症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
寝汗	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
全身性皮疹	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
斑状丘疹状						
皮疹	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織						
障害	1 (0.9%)	0	3 (2.4%)	2 (1.8%)	3 (2.9%)	4 (4.5%)
背部痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	3 (3.4%)
関節痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
肩胛部痛	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.9%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE 120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0
排尿困難	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
尿路障害	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (2.2%)
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
膣出血	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
月経困難症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (2.6%)	4 (3.3%)	2 (1.8%)	3 (2.9%)	4 (4.5%)
疲労	0	0	1 (0.8%)	0	3 (2.9%)	3 (3.4%)
胸部不快感	0	1 (0.9%)	2 (1.6%)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
活力増進	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
易刺激性	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0
無力症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
びくびく感	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
臨床検査	3 (2.8%)	5 (4.3%)	7 (5.7%)	7 (6.4%)	0	5 (5.6%)
好酸球数増加	0	1 (0.9%)	2 (1.6%)	0	0	2 (2.2%)
臨床検査異常	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	0	5 (4.5%)	0	1 (1.1%)
心雑音	0	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	BMI					
	<25.0 kg/m ²			≥25.0 kg/m ²		
	Preferred Term n(%)	FEX60 (N=107)	PSE120 (N=116)	FEX60/PSE120 (N=123)	FEX60 (N=110)	PSE120 (N=102)
赤血球系異常	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
心拍数増加	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.7%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
体重減少	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
白血球数減少	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	0	1 (1.1%)
熱射病	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
腱断裂	0	0	1 (0.8%)	0	0	0
裂傷	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (0.9%)	0	0	0	0

Columns with BMI values: . are not shown

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

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\OVERALL\QREG_2012_01\REPORT\PGM\q42_ae_socpt_subg_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\q42_ae_socpt_subg_s_t_bmi_i.rtf (- 13:32)

5.2 外因性要因

特に検討していない。

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

5.3 薬物相互作用

FEX 及び PSE の併用投与時における薬物動態学的相互作用発現の可能性については、以下のことから、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。

- 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が、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。
- 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 は尿中に大部分が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、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 3.4]。

5.4 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(1)及び Allegra-D 錠の海外 (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(1)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。

なお、■■■年■月■日までに蓄積された Allegra-D 錠の海外市販後の安全性データでは、妊娠中又は授乳中の患者 41 名に投与されたが、先天性異常は報告されていない [Module 5.3.6-1]。

5.5 過量投与

アレグラ錠の国内添付文書(1)では以下のとおり記載されている。

- 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。

2.7.4 臨床的安全性

ディレグラ配合錠

- 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、不眠症などがみられることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病がみられる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿 pH が低下すると増加する。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アレグラ錠の国内添付文書(1)及び Allegra-D の海外（米国）添付文書と同様の注意喚起を行う。

なお、■■■年■月■日までに蓄積された Allegra-D の海外市販後の安全性データでは、105 名で過量投与が報告されており、これらの患者における有害事象の多くは FEX などの抗ヒスタミン作用を主作用とする薬又は PSE など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 [Module 5.3.6-1]。

5.6 薬物乱用

■■■年■月■日までに蓄積された Allegra-D 錠の海外市販後の安全性データでは、9 名で薬物乱用 (Abuse) が報告されており、これらの患者における有害事象の多くは FEX などの抗ヒスタミン作用を主作用とする薬又は PSE など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 [Module 5.3.6-1]。

5.7 離脱症状及び反跳現象

FEX の離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

一方、 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、かえ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 [Module 2.5.1.2.2]。ディレグラ配合錠は経口投与製剤であり、点鼻用製剤にみられる反跳現象の可能性は低いものと考えられる [Module 2.5.1.2.3]。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

FEX は第 2 世代の抗ヒスタミン薬として、自動車運転及び機械操作など精神運動能に対する影響が第 1 世代の抗ヒスタミン薬に比べて少なくプラセボと同様であることが確認されている(2)(3)(4)。このため、自動車運転及び機械操作など精神運動に対する注意喚起はされていない。PSE は α 交感神経作動性薬であり、覚醒作用を有するものの、精神運動能に影響する鎮静作用を有していないことから、ディレグラ配合錠においてもアレグラ錠と同様に注意喚起は必要ないものと判断した。

6 市販後データ

6.1 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。さらに、アレグラ錠と PSE と類似の薬効を持つ「エフェドリン及びマオウ製剤」との併用実態について、アレグラの製造販売後調査（成人使用成績調査（再審査申請資料））及び小児使用成績調査（第 12 回定期報告）でのアレルギー性鼻炎（成人：2333 名、小児：2131 名）を対象に、併用薬として「エフェドリン及びマオウ製剤（医薬品コード 2221）」に該当する薬剤の使用を抽出することにより調査した。その結果、当該薬剤が使用されていた患者は成人で 1 名（薬剤：塩酸メチルエフェドリン、使用理由：不明）のみであった。

6.2 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 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「Post-Marketing Safety Information on Allegra FDC (fexofenadine / pseudoephedrine combination)」に基づいて記載した [Module 5.3.6-1]。

6.2.1 推定使用患者数

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 データより)。

6.2.2 症例報告数

■■■■ 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、殆どが非重篤であった {97.89% (10483 件/10709 件)} そのうち 226 件が重篤であった。

6.2.3 安全性の概要

医学的に確認された有害事象の器官別大分類を表 22 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

表 22 - ■■■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
血液及びリンパ系障害	1 (1)	7 (7)	8 (8)
心臓障害	28 (22)	203 (189)	231 (207)
先天性、家族性及び遺伝性障害	0 (0)	1 (1)	1 (1)
耳及び迷路障害	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)
全身障害及び投与局所様態	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)
感染症及び寄生虫症	7 (7)	96 (91)	103 (98)
傷害、中毒及び処置合併症	6 (6)	159 (157)	165 (163)
臨床検査	14 (14)	370 (351)	384 (364)
代謝及び栄養障害	4 (3)	66 (66)	70 (69)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (1)	298 (265)	299 (266)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3 (3)	2 (2)	5 (5)
神経系障害	57 (47)	1113 (931)	1170 (970)
妊娠、産褥及び周産期の状態	3 (3)	1 (1)	4 (4)
精神障害	20 (14)	1257 (1077)	1277 (1086)
腎及び尿路障害	8 (7)	161 (143)	169 (149)
生殖系及び乳房障害	2 (2)	127 (115)	129 (117)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12 (11)	522 (435)	534 (444)
皮膚及び皮下組織障害	7 (7)	343 (290)	350 (296)
外科及び内科処置	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

市販後の安全性データにおいて特に注視した器官別事象について以下に示す[Module 5.3.6-1]。

【心臓障害】

231件（207名）の心臓障害が報告され、全件数の2.16%（231件/10709件）であった。頻度の高かった有害事象は「動悸」と「頻脈」の2事象であり、PSEなど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の可能性が示唆された。

【胃腸障害】

2.7.4 臨床的安全性 ディレグラ配合錠

胃腸障害のうち、「下痢」及び「消化不良」が 201 件（201 名）報告され、全件数の 1.88%（201 件/10709 件）であった。重篤な有害事象は 201 名中 1 名（「下痢」）のみであった。この 2 事象を含む多くの胃腸障害は、患者の基礎疾患又は併用薬による可能性が示唆された。

【肝胆道系障害】

7 件（6 名）の肝胆道系障害が報告され、全件数の 0.07%（7 件/10709 件）であった。

【神経系障害】

1170 件（970 名）の神経系障害が報告され、全件数の 10.93%（1170 件/10709 件）であった。最も頻度の高かった有害事象は「頭痛」と「浮動性めまい」の 2 事象であった。PSUR では、特に「痙攣」及び「意識消失」に注視してモニターされており、「痙攣」、「大発作痙攣」及び「部分発作」が計 20 件（19 名）（0.19%、20 件/10709 件）、「意識消失」が 11 件（10 名）（0.10%、11 件/10709 件）報告されていた。これらの事象を含む多くの神経系障害は、患者の合併症、既往症又は併用薬による可能性が示唆された。

【重篤な皮膚反応/光線過敏症】

重篤な皮膚反応について PSUR では、特に「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」及び「皮膚粘膜眼症候群」に注視してモニターされており、「スティーブンス・ジョンソン症候群」が 1 名のみ報告されていた。この症例の合併症、既往症、併用薬、皮膚科医の判断などに関する十分な情報はなかったが、約 ■■■■ (patient-days) に処方されていることを考慮すると極めて稀な 1 例であると考えられた。光線過敏症については、12 件（11 名）（0.11%、12 件/10709 件）の報告例があったがいずれも非重篤であった。

【全身障害及び投与局所様態】

海外 Allegra-D 錠の PSE を含むワックス成分（カルナバロウ）に関連する「薬剤残留」1846 件（1824 名）報告されていた。これはワックス自体が体液には不溶性のため、PSE が十分に溶出されているにもかかわらず、有効成分放出後の殻錠が便中に排泄される場合があるためである。報告された事象はすべて非重篤であった。また、「薬効欠如」が 1492 件（1405 名）報告されており、多くは有害事象などにより薬剤を服用しなかったことによるものであった。

国内ディレグラ配合錠についても海外製剤と同様のワックス成分を処方しており、同様の事象が起きる可能性があるため、「適用上の注意」の項で「糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。」との注意喚起を行う。

以上、■■■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 を含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、有効成分放出後の殻錠が排泄される場合があることによる。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。

7 安全性評価のまとめ

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、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 1 名 (0.6%)、FEX60/PSE60 群 1 名 (0.6%) 及び FEX60/PSE120 群 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%)、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 例ずつに「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 例 (0.6%) に「鼻咽頭炎」が、また FEX60/PSE120 群では「鼻咽頭炎」(1 例) 及び「全身性皮疹」(1 例) が 2 例 (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するとしたが、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、FEX 60 mg 又は PSE 120 mg 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、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（2.1.3項）、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。

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。

8 参考文献

1. 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:2010年12月.[資料番号 5.4-24]
2. 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]
3. 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 受容体の中樞薬理作用. アレルギー科. 2002 May;13 (5):434-42. [資料番号 5.4-9]
4. 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]

9 付録

表 23 - CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES -For Studies in healthy subjects only -(From QSD-002296 – Version 2.0 – [REDACTED] based on Content from PCSA List issued on [REDACTED])

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES		
for phase 2/3 studies (oncology excepted)		
<i>(From QSD-002295 – Version 3.0 –14-SEP-2009 based on content from PCSA List issued on 27-JAN-2009)</i>		
Parameter	PCSA	Comments
Clinical Chemistry		
ALT	By distribution analysis :	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L.
	>3 ULN	
	>5 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007.
	>10 ULN	Internal DILI WG Oct 2008.
	>20 ULN	Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.
AST	By distribution analysis :	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L.
	>3 ULN	
	>5 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007.
	>10 ULN	Internal DILI WG Oct 2008.
	>20 ULN	Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.
Alkaline Phosphatase	>1.5 ULN	Enzymes activities must be expressed in ULN, not in IU/L. Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008.
Total Bilirubin	>1.5 ULN	Must be expressed in ULN, not in $\mu\text{mol/L}$ or mg/L . Categories are cumulative.
	>2 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008.
Conjugated Bilirubin	>35% Total Bilirubin and TBILI>1.5 ULN	Conjugated bilirubin dosed on a case-by-case basis.

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES
for phase 2/3 studies (oncology excepted)

(From QSD-002295 – Version 3.0 – [REDACTED] based on content from PCSA List issued on [REDACTED])

Parameter	PCSA	Comments
ALT and Total Bilirubin	ALT>3 ULN and TBILI>2 ULN	Concept paper on DILI – FDA draft Guidance Oct 2007. Internal DILI WG Oct 2008. To be counted within a same treatment phase, whatever the interval between measurement.
CPK	>3 ULN >10 ULN	FDA Feb 2005. Am J Cardiol April 2006. Categories are cumulative. First row is mandatory. Rows following one mentioning zero can be deleted.
Creatinine	≥150 µmol/L (Adults) ≥30% change from baseline ≥100% change from baseline	Benichou C., 1994.
Creatinine Clearance (Cockcroft's formula)	<30 ml/min (severe renal impairment) ≥30 - <50 ml/min (moderate renal impairment) ≥50 - ≤80 ml/min (mild renal impairment)	Use is optional. FDA criteria May 1998.
Uric Acid		Harrison- Principles of internal Medicine 17 th Ed., 2008.
Hyperuricemia	>408 µmol/L	
Hypouricemia	<120 µmol/L	
Blood Urea Nitrogen	≥17 mmol/L	
Chloride	<80 mmol/L >115 mmol/L	
Sodium	≤129 mmol/L ≥160 mmol/L	
Potassium	<3 mmol/L ≥5.5 mmol/L	FDA Feb 2005.
Total Cholesterol	≥7.74 mmol/L	Threshold for therapeutic intervention.
Triglycerides	≥4.6 mmol/L	Threshold for therapeutic intervention.

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES
for phase 2/3 studies (oncology excepted)

(From QSD-002295 – Version 3.0 – [REDACTED] based on content from PCSA List issued on [REDACTED])

Parameter	PCSA	Comments
Lipasemia	≥3 ULN	
Amylasemia	≥3 ULN	
Glucose		
Hypoglycaemia	≤3.9 mmol/L and <LLN	ADA May 2005.
Hyperglycaemia	≥11.1 mmol/L (unfasted); ≥7 mmol/L (fasted)	ADA Jan 2008.
HbA1c	>8%	
Albumin	≤25 g/L	
CRP	>2 ULN or >10 mg/L (if ULN not provided)	FDA Sept 2005.
Hematology		
WBC	<3.0 Giga/L (Non-Black); <2.0 Giga/L (Black) ≥16.0 Giga/L	Increase in WBC: not relevant. To be interpreted only if no differential count available.
Lymphocytes	>4.0 Giga/L	
Neutrophils	<1.5 Giga/L (Non-Black); <1.0 Giga/L (Black)	International Consensus meeting on drug-induced blood cytopenias, 1991. FDA criteria.
Monocytes	>0.7 Giga/L	
Basophils	>0.1 Giga/L	
Eosinophils	>0.5 Giga/L or >ULN (if ULN≥0.5 Giga/L)	Harrison- Principles of internal Medicine 17 th Ed., 2008.
Hemoglobin	≤115 g/L (Male); ≤95 g/L (Female) ≥185 g/L (Male); ≥165 g/L (Female) Decrease from Baseline ≥20 g/L	Criteria based upon decrease from baseline are more relevant than based on absolute value. Other categories for decrease from baseline can be used (≥30 g/L, ≥40 g/L, ≥50 g/L).
Hematocrit	≤0.37 v/v (Male) ; ≤0.32 v/v (Female) ≥0.55 v/v (Male) ; ≥0.5 v/v (Female)	
RBC	≥6 Tera/L	Unless specifically required for particular drug development, the analysis is redundant with that of Hb. Otherwise, consider FDA criteria.

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES
for phase 2/3 studies (oncology excepted)

(From QSD-002295 – Version 3.0 – [REDACTED] based on content from PCSA List issued on [REDACTED])

Parameter	PCSA	Comments
Platelets	<100 Giga/L ≥700 Giga/L	International Consensus meeting on drug-induced blood cytopenias, 1991.
Urinalysis		
pH	≤4.6 ≥8	
Vital signs		
HR	≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm ≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
SBP	≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg ≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
DBP	≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg ≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	To be applied for all positions (including missing) except STANDING.
Orthostatic Hypotension		
Orthostatic SDB ≤-20 mmHg		
Orthostatic DBP ≤-10 mmHg		
Weight	≥5% increase from baseline ≥5% decrease from baseline	FDA Feb 2007.
ECG		
Ref.: CPMP 1997 guideline.		
HR	≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm ≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	
PR	≥220 ms and increase from baseline ≥20 ms	
QRS	≥120 ms	

CRITERIA for POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITIES
for phase 2/3 studies (oncology excepted)

(From QSD-002295 – Version 3.0 – [REDACTED] based on content from PCSA List issued on [REDACTED])

Parameter	PCSA	Comments
QTc	<u>Absolute values (ms)</u>	To be applied to any kind of QT correction formula.
Borderline	Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female)	
Prolonged*	Prolonged: >450 ms (Male); >470 ms (Female)	*QTc prolonged and Δ QTc>60 ms are the PCSA to be identified in individual subjects/patients listings.
Additional	\geq 500 ms	
	<u>Increase from baseline</u>	
	Borderline: Increase from baseline 30-60 ms	
	Prolonged: Increase from baseline >60 ms	

2.7.4 臨床的安全性
ディレグラ配合錠 -

表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)

Display of adverse events

Number (%) of patients with TEAE(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)									
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
インフルエンザ (Influenza)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸炎 (Gastroenteritis)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠 -

表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) (Continued)

Display of adverse events

Number (%) of patients with TEAE(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
神経系障害 (Nervous system disorders)									
頭痛 (Headache)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
眼障害 (Eye disorders)									
緑内障性毛様体炎発症 (Glaucomatocyclitic crises)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠 -

表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) (Continued)

Display of adverse events

Number (%) of patients with TEAE(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)									
鼻出血 (Epistaxis)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
口腔咽頭痛 (Oropharyngeal pain)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
上気道の炎症 (Upper respiratory tract inflammation)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)									
便秘 (Constipation)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠 -

表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) (Continued)

Display of adverse events

Number (%) of patients with TEAE(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)									
全身性皮疹 (Rash generalised)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
発疹 (Rash)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 (General disorders and administration site conditions)									
疲労 (Fatigue)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
口渴 (Thirst)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠 -

表 24 - 重症度別の治療期の TEAE 発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験) (Continued)

Display of adverse events

Number (%) of patients with TEAE(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)									
偶発的過量投与 (Accidental overdose)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	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 PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary (table ae_socpt_s_t_i.rtf)

In case of several occurrences for the same PT (respectively SOC), the maximal intensity is used

PGM=PRODOPS\M016455\EFC11243\CSRYREPORT\PGM\ae_socpt_intensity_s_t_je.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_intensity_s_t_je_i.rtf (- 17:55)

2.7.4 臨床的安全性
 ディレグラ配合錠 -

表 25 - 重症度別の治療期の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験)

Display of adverse events

Number (%) of patients with adverse drug reaction(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
神経系障害 (Nervous system disorders)									
頭痛 (Headache)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)									
全身性皮疹 (Rash generalised)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
発疹 (Rash)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

表 25 - 重症度別の治療期の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現頻度 (PT 及び関連する SOC) - 安全性解析対象集団 (EFC11243 試験 (Continued))

Display of adverse events

Number (%) of patients with adverse drug reaction(s) for IP of treatment period by Primary SOC and PT by maximal intensity

Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=173)			FEX60/PSE60 (N=173)			FEX60/PSE120 (N=174)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
一般・全身障害および投与部位の状態 (General disorders and administration site conditions)									
疲労 (Fatigue)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
口渇 (Thirst)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	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 PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary (table ae_socpt_s_t_i.rtf)

In case of several occurrences for the same PT (respectively SOC), the maximal intensity is used

PGM=PRODOPS¥M016455¥EFC11243¥CSR¥REPORT¥PGM¥ae_socpt_intensity_adr_s_t_je.sas OUT=REPORT¥OUTPUT¥ae_socpt_intensity_adr_s_t_je_i.rtf (- 17:54)