

ディレグラ配合錠

2.7.6 個々の試験のまとめ

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....	1
目 次	2
表 目 次	5
図 目 次	9
略号と用語の定義	11
1 臨床試験一覧表.....	13
2 個々の試験の概要	14
2.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（評価資料）	14
2.1.1 概要.....	14
2.1.2 治験対象集団	19
2.1.3 薬物動態の評価.....	20
2.1.3.1 フェキソフェナジンの血漿中濃度.....	20
2.1.3.2 フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ	22
2.1.3.3 プソイドエフェドリンの血漿中濃度	26
2.1.3.4 プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ	27
2.1.3.5 薬物動態のまとめ	30
2.1.4 安全性の評価	30
2.1.4.1 有害事象	30
2.1.4.2 臨床検査値.....	32
2.1.4.3 バイタルサイン.....	35
2.1.4.4 標準 12 誘導心電図.....	35

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

2.1.4.5	安全性に関するまとめ.....	36
2.2	国内食事の影響試験（評価資料）.....	38
2.2.1	概要.....	38
2.2.2	治験対象集団.....	41
2.2.3	薬物動態の評価.....	42
2.2.3.1	フェキソフェナジンの血漿中濃度.....	42
2.2.3.2	プソイドエフェドリンの血漿中濃度.....	45
2.2.3.3	薬物動態評価のまとめ.....	47
2.2.4	安全性の評価.....	47
2.2.4.1	有害事象.....	47
2.2.4.2	その他の安全性項目.....	47
2.2.4.3	安全性に関するまとめ.....	47
2.3	海外薬物相互作用試験（参考資料）.....	48
2.3.1	概要.....	48
2.3.2	治験対象集団.....	50
2.3.3	薬物動態の評価.....	50
2.3.3.1	フェキソフェナジンに対するプソイドエフェドリンの影響.....	50
2.3.3.2	プソイドエフェドリンに対するフェキソフェナジンの影響.....	52
2.3.3.3	薬物動態評価のまとめ.....	54
2.3.4	安全性の評価.....	54
2.3.4.1	安全性に関するまとめ.....	56
2.4	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（評価資料）.....	57
2.4.1	概要.....	57
2.4.2	治験対象集団.....	66
2.4.3	被験者背景.....	67
2.4.4	服薬状況.....	72
2.4.5	有効性.....	72

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

2.4.5.1	主要評価項目	72
2.4.5.2	副次評価項目	74
2.4.5.3	有効性に関するまとめ.....	85
2.4.5.4	有害事象	86
2.4.5.5	比較的良好にみられる有害事象.....	87
2.4.5.6	治験薬との因果関係が否定できない TEAE.....	89
2.4.5.7	死亡及び重篤な有害事象	90
2.4.5.8	その他の重要な有害事象	90
2.4.5.9	安全性に関するまとめ.....	91
2.5	海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験（参考資料）	93
2.5.1	概要.....	93
2.5.2	治験対象集団	95
2.5.3	被験者背景.....	95
2.5.4	服薬状況	97
2.5.5	有効性の評価	97
2.5.6	安全性の評価	99
2.5.6.1	有害事象	100
2.5.6.2	比較的良好にみられる有害事象.....	100
2.5.6.3	死亡及び重篤な有害事象	101
2.5.6.4	その他の重要な有害事象	101
2.5.7	医療経済	101

表 目 次

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表.....	13
表 2 - 概要（BDR11250 試験）	14
表 3 - 被験者の内訳（BDR11250 試験）	19
表 4 - 解析対象集団（BDR11250 試験）	19
表 5 - 被験者背景- 安全性解析対象集団（BDR11250 試験）	20
表 6 - 日本人健康成人男性に FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）及び FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときの アレグラ錠 60 mg 投与時に対する血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ - 投与開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度に基づき評価 - （BDR11250 試験）	23
表 7 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を反復投与したときの 初回投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	24
表 8 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を反復投与したときの 投与開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	25
表 9 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときの初回投与後の 血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	28
表 10 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（BDR11250 試験）	29
表 11 - TEAE の要約：例数（％）- 安全性評価対象集団（BDR11250 試験）	31
表 12 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現件数（発現率）- 安全性解析集団（BDR11250 試験）	32
表 13 - 血液学的検査の PCSA の発現例数 -安全性解析対象集団（BDR11250 試験）	33
表 14 - 血液生化学的検査の PCSA の発現例数 -安全性解析対象集団（BDR11250 試験）	34

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 15 - バイタルサインの PCSA の発現例数 - 安全性解析対象集団 (BDR11250 試験)	35
表 16 - 標準 12 誘導心電図の PCSA の発現例数 - 安全性解析対象集団 (BDR11250 試験)	36
表 17 - 概要 (ALI11251 試験)	38
表 18 - 被験者の内訳 (ALI11251 試験)	41
表 19 - 解析対象集団 (ALI11251 試験)	41
表 20 - 被験者背景- 安全性解析対象集団 (ALI11251 試験)	42
表 21 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時及 び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ (ALI11251 試験)	44
表 22 - 日本人健康成人男性における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) の空腹時に 対する食後投与時のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ (ALI11251 試験)	44
表 23 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時及 び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ (ALI11251 試験)	46
表 24 - 日本人健康成人男性における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) の空腹時に 対する食後投与時のプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティ (ALI11251 試験)	46
表 25 - 概要 (PJPR0043 試験)	48
表 26 - 外国人健康成人男性に FEX 60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して 反復投与した ときの、投与開始 5 日目最終投与後における 血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ 及び単独 投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び 90%両側信頼区間 (PJPR0043 試験)	52
表 27 - 外国人健康成人男性に PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して反復投与した ときの、投与開始後 5 日目最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及び 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び 90%両側信頼区間 (PJPR0043 試験)	54
表 28 - TEAE の要約 : 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (PJPR0043 試験)	55
表 29 - 少なくとも 1 名の被験者に発現した TEAE が発現した被験者数 (発現率) - 安全性評価対象集団 (PJPR0043 試験)	55
表 30 - 概要 (EFC11243 試験)	57
表 31 - 治験完了/中止例及び中止理由 (EFC11243 試験)	67
表 32 - 人口統計学的特性- mITT 集団 (EFC11243 試験)	68
表 33 - 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)	69

2.7.6 個々の試験のまとめ

ディレグラ配合錠

表 34 - 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)	70
表 35 - 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)	71
表 36 - 治療期の治験薬服薬期間 - mITT 集団 (EFC11243 試験)	72
表 37 - 鼻閉スコア期間平均変化量 - mITT 集団 (EFC11243 試験)	73
表 38 - 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)	74
表 39 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 1 週 - mITT (EFC11243 試験)	76
表 40 - 週ごとの鼻閉スコアの期間平均変化量: 第 2 週 - mITT (EFC11243 試験)	77
表 41 - 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)	79
表 42 - 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)	80
表 43 - 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)	81
表 44 - 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)	83
表 45 - 鼻腔所見 (治療期終了時又は中止時) - mITT 集団 (EFC11243 試験)	84
表 46 - 患者の印象 (治療期終了時又は中止時) - mITT 集団 (EFC11243 試験)	85
表 47 - TEAE の要約: 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (EFC11243 試験)	86
表 48 - 因果関係が否定できない TEAE の要約: 例数 - 安全性評価対象集団 (EFC11243 試験)	87
表 49 - すべての TEAE; 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (EFC11243 試験)	88
表 50 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE; 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (EFC11243 試験)	89
表 51 - 試験の中止に至る TEAE 症例の一覧 - 安全性評価対象集団 (EFC11243 試験)	90
表 52 - 概要 (PJPR0035 試験)	93
表 53 - 人口統計学的特性 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)	96
表 54 - 治験薬服薬期間 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)	97
表 55 - 投与群別 7PM reflective TSS-NCS の期間平均変化量 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)	98
表 56 - 投与群別 7PM reflective NCS の期間平均変化量 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)	99

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 57 - 有害事象の要約：例数（％） - 安全性評価対象集団（PJPR0035 試験）	100
表 58 - すべての TEAE の発現頻度 - 安全性評価対象集団（PJPR0035 試験）	102
表 59 - 治験の中止に至った TEAE 症例の一覧 - 安全性解析対象集団（PJPR0035 試験）	110

目 次

図 1 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの初回投与後 12 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値+SD）（BDR11250 試験）	21
図 2 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値+SD）（BDR11250 試験）	22
図 3 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間までの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値+SD）（BDR11250 試験）	26
図 4 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値+SD）（BDR1125 試験）	27
図 5 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値+SD）（ALI11251 試験）	43
図 6 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を 空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値±SD）（ALI11251 試験）	45
図 7 - 外国人健康成人男性被験者に FEX 60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用し 反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後における 血漿中フェキソフェナジン濃度推移（PJPR0043 試験）	51
図 8 - 外国人健康成人男性被験者に、PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して 反復投与したときの、投与開始後 5 日目最終投与後における 血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（PJPR0043 試験）	53
図 9 - 被験者の内訳（EFC11243 試験）	66

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

図 10 - 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) 78

図 11 - 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) 82

略号と用語の定義

略語	英語（フルスペル）：日本語
$AUC(0-12)_{ss}$	Area under the concentration - time curve from 0 to 12 at steady state：定常状態に達した後の、投与開始から投与後 12 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（台形法）
AUC_{last}	Area under the concentration - time curve from 0 to the real time, t_{last} (time corresponding to the last concentration above the limit of quantification, C_{last}) ：投与開始から最終検出薬物濃度（ C_{last} 、実測値）が得られた時点（ t_{last} ）までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（台形法）
CL_{ss}/F	Oral clearance at steady state：定常状態における見かけの全身クリアランス
$C_{max,ss}$	Maximum concentration at steady state：定常状態に達した後の最高血漿中薬物濃度
C_{trough}	Trough concentration：反復投与時の投与直前の血漿中薬物濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
FC	Film-coated：フィルムコート
FDC	Fix dose combination：配合
FEX	Fexofenadine hydrochloride：フェキソフェナジン塩酸塩
IP	Investigational product：治験薬
ITT 集団	Intent-to-Treat 集団：ランダム化された被験者の全体
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LLN	Lower limit of normal range：基準範囲下限値
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
MRT	Mean residence time：定常状態における平均滞留時間
NCS	Nasal Congestion Score：鼻閉スコア
PCSA	Potentially clinically significant abnormalities：臨床的に重要な異常

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

PT	Prothrombin time : プロトロンビン時間
PSE	Pseudoephedrine hydrochloride : 塩酸プソイドエフェドリン
t_{lag}	Lag time : 吸収ラグタイム。薬剤投与から定量限界を上回る薬物濃度が検出されるまでの時間
t_{1/2z}	Half-life at terminal phase : 終末相における消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event : 治験治療下で発現した有害事象
TSS	Total Symptom Score : 総症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血、鼻閉スコア）
TSS-NCS	Total Symptom Score minus Nasal Congestion Score : 鼻閉を除く総症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血スコア）
ULN	Upper limit of normal range : 基準範囲上限値
V_z/F	Oral volume of distribution associated with terminal phase : 終末相における見かけの分布容積
7:00 PM reflective TSS-NCS	午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した鼻閉を除く総症状スコア
7:00 PM reflective NCS	午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した鼻閉症状スコア
7:00 PM reflective TSS	午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した総症状スコア
7:00 PM instantaneous TSS	午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した総症状スコア
7:00 PM instantaneous NCS	午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した鼻閉症状スコア
7:00 PM instantaneous TSS-NCS	午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した鼻閉を除く総症状スコア

1 臨床試験一覧表

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表

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

FEX：フェキシフェナジン塩酸塩、PSE：塩酸プソイドエフェドリン

2 個々の試験の概要

2.1 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（評価資料）

[Module 5.3.1.2 : BDR11250]

2.1.1 概要

日本人健康成人男性被験者を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠（FEX/PSE 配合錠）を反復投与し、アレグラ錠に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、安全性についてもあわせて検討した。

表 2 - 概要（BDR11250 試験）

治験実施計画書の識別コード : BDR11250
治験の標題 : 日本人健康成人男性被験者における FEX/PSE 配合錠反復投与時のアレグラ錠に対する相対的バイオアベイラビリティ及び安全性並びに忍容性の検討 (二重盲検、ランダム化、5 日間反復投与、用量漸増、クロスオーバー試験)
治験責任医師又は治験調整医師 : ██████████
実施医療機関 : ██████████
公表文献 : なし
治験期間 : 最初の患者の同意取得日 : █████ 年 █ 月 █ 日 最終の患者の完了日 : █████ 年 █ 月 █ 日
開発のフェーズ : 第 I 相
主要目的 : 日本人健康成人男性被験者におけるアレグラ錠に対する FEX/PSE 配合錠中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティの検討
副次目的 : 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠を反復投与したときのフェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの薬物動態の検討 日本人健康成人男性被験者に FEX/PSE 配合錠を反復投与したときの安全性及び忍容性の検討

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

治験実施計画書の識別コード : BDR11250

治験方法 : 単施設、二重盲検、ランダム化、5日間反復投与、用量漸増（2コホート）、2剤2期クロスオーバー試験（休薬期間：10日間以上）

患者数 :

予定 : 56 名

ランダム化 : 54 名

投与 : 54 名

評価 :

安全性 : 54 名

薬物動態 : 54 名

診断及び選択基準 : 20～45 歳の日本人健康成人男性

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

治験実施計画書の識別コード：BDR11250

被験薬：

剤形	配合成分/用量
フィルム コート（FC） 錠	フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（FEX60）
	プラセボ
配合（FDC） 錠	フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg/塩酸ブソイドエフェドリン 60 mg（FEX30/PSE60）
	フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg/塩酸ブソイドエフェドリン 60 mg（FEX60/PSE60）
	プラセボ

投与方法：

コホート 1: 1 回 FEX 60 mg / PSE 60 mg 1 日 2 回

投与 A:（標準製剤） プラセボ-FDC 錠 1 錠 + FEX60-FC 錠 1 錠

投与 B:（試験製剤） FEX60/PSE60-FDC 錠 1 錠 + プラセボ-FC 錠 1 錠

コホート 2: 1 回 FEX 60mg / PSE 120 mg 1 日 2 回

投与 A:（標準製剤） プラセボ-FDC 錠 2 錠 + FEX60-FC 錠 1 錠

投与 C:（試験製剤） FEX30/PSE60-FDC 錠 2 錠 + プラセボ-FC 錠 1 錠

1 日 2 回 5 日間（5 日目は朝のみ、計 9 回）投与、空腹下、被験者に治験薬を 180 mL の水で投与した。

投与順序:

コホート 1:

投与順序 1： 投与 A => 投与 B

投与順序 2： 投与 B => 投与 A

コホート 2:

投与順序 1： 投与 A => 投与 C

投与順序 2： 投与 C => 投与 A

パッチ番号：FEX60-FC 錠: [REDACTED]、プラセボ-FC 錠: [REDACTED]、FEX30/PSE60-FDC 錠: [REDACTED]、FEX60/PSE60-FDC 錠: [REDACTED]、プラセボ-FDC 錠: [REDACTED]

投与期間：5 日間（5 日目は朝のみ、計 9 回）、2 期

観察期間：33～54 日間（スクリーニング期間から最終観察日まで）

治験実施計画書の識別コード : BDR11250

評価基準 :

安全性 : 有害事象 (被験者からの自覚症状の報告、治験責任医師による他覚所見)、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査)、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン

薬物動態 :

主要評価パラメータ :

フェキソフェナジン

Day 5: C_{max} , AUC_{0-12}

副次評価パラメータ :

フェキソフェナジン

Day 1: C_{max} , AUC_{0-12} , t_{max}

Day 2-5: C_{trough}

Day 5: t_{max} , $t_{1/2z}$, MRT, λ_z , CL_{SS}/F , V_z/F

プソイドエフェドリン

Day 1: C_{max} , AUC_{0-12} , t_{max}

Day 2-5: C_{trough}

Day 5: C_{max} , AUC_{0-12} , t_{max} , $t_{1/2z}$, MRT, λ_z , CL_{SS}/F , V_z/F

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法 :

薬物濃度測定用血漿検体採取時間 : (31 時点/投与期間、フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンに共通)

Day1: 初回投与前,初回投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12 時間

Day2-4: 朝の投与前

Day5-8: 最終投与前,最終投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 時間

分析方法 : 血漿中フェキソフェナジン濃度及びプソイドエフェドリン濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により分析した。定量下限 (LLOQ) はそれぞれ 0.5 ng/mL 及び 3 ng/mL であった。

治験実施計画書の識別コード：BDR11250

統計手法：

- 薬物動態：

すべてのフェキソフェナジン、プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及びトラフ濃度（Day2-5）について、記述統計量を各コホートの各日付ごとに要約した。

フェキソフェナジン PK パラメータ：

対数変換した第5日の C_{max} 及び AUC_{0-12} に対して、線型混合効果モデルを用いて投与間（Test/Reference）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。 C_{max} 及び AUC_{0-12} について、幾何平均の比（試験製剤／標準製剤）の点推定値を算出し両側 90%信頼区間（CI）を構成した。

対数変換した C_{max} 、 AUC_{0-12} に対して、投与順序、時期、投与を固定効果、被験者（投与順序）、すなわち、投与順序内での被験者の影響を変量効果に用いた次の線型混合効果モデルを適用して得られた平均平方和とその期待値を同一とみなすことにより、被験者内標準偏差と total-subject SD を推定した。

これらの解析は、コホートごとに実施した。

プソイドエフェドリン PK パラメータ：

第5日の第1日に対する蓄積比について、線型固定効果モデルを用いて用量ごと及び用量併合により評価した。線型固定効果モデルの枠組みで第5日と第1日の間の平均値の差及びその両側 90%信頼区間を求めた後、対数逆変換により調整後平均値からなる蓄積比に変換した。

C_{max} 及び AUC_{0-12} に対して対数変換冪モデルを用いて用量比例性を評価した。

トラフ値に非線型混合効果モデルを用いてプソイドエフェドリンの定常状態到達時間を評価した。

- 安全性：

安全性について、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、バイタルサイン、ECG に対する記述統計量（症例数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、定量的変数の最大値及び最小値、定量的変数の絶対度数及び相対度数）及び個々の値[potentially clinically significant abnormalities（PCsAs）、基準範囲外]に基づき評価した。

結論：

薬物動態：

日本人健康男性被験者に、FEX/PSE 配合錠及びアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）投与時のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは、アレグラ錠 60 mg 1 錠投与時と同様であった。

安全性：

日本人健康男性被験者に、FEX/PSE 配合錠を 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき、FEX 60 mg / PSE 120 mg の用量まで安全であり、忍容性が良好であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

2.1.2 試験対象集団

本試験の被験者の内訳を表 3に、本試験の解析対象集団及び患者背景を表 4及び表 5にそれぞれ示す。

合計で 54 名の被験者が組入れられ、ランダム化された。そのうち、完了例は 51 名であった。コホート 1 の第 1 期の 3 日目に 1 名の被験者が有害事象のために中止となった。コホート 2 の第 2 期の 4 日目及び第 1 期の 5 日目に 1 名ずつ、計 2 名の被験者が自己都合のため中止となった。

試験薬を投与された被験者数は、コホート 1 では 26 名、コホート 2 では 28 名であった。

54 名すべての被験者が安全性解析及び薬物動態解析対象であった。薬物動態に影響を与えるような試験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

表 3 - 被験者の内訳（BDR11250 試験）

Status	Cohort 1	Cohort 2
Included	26	28
Randomized	26	28
Exposed	26	28
Completed study treatment	25	26
Discontinued study treatment	1	2
Reason for treatment discontinuation		
Adverse event	1	0
Other reason	0	2

Cohort 1: FEX60/PSE60 or FEX60, Cohort 2: FEX60/PSE120 or FEX60
PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/dis_dsover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dsover_s_t_i.rtf
(- 20:08)

表 4 - 解析対象集団（BDR11250 試験）

	Cohort 1	Cohort 2
Safety population	26	28
Pharmacokinetic population	26	28

Cohort 1: FEX60/PSE60 or FEX60, Cohort 2: FEX60/PSE120 or FEX60
PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/dis_popover_a_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_popover_a_t_i.rtf
(- 20:08)

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 5 - 被験者背景- 安全性解析対象集団 (BDR11250 試験)

	Cohort 1 (N=26)	Cohort 2 (N=28)
Sex [n (%)]		
Male	26 (100%)	28 (100%)
Race [n (%)]		
Asian/Oriental	26 (100%)	28 (100%)
Age (yrs)		
Number	26	28
Mean (SD)	30.5 (5.5)	28.6 (4.0)
Min : Max	22 : 45	21 : 37
Height (cm)		
Number	26	28
Mean (SD)	171.4 (3.9)	172.6 (7.6)
Min : Max	164 : 181	160 : 191
Weight (kg)		
Number	26	28
Mean (SD)	63.88 (6.10)	67.90 (9.05)
Min : Max	54.4 : 75.6	51.2 : 88.3
BMI (kg/m ²)		
Number	26	28
Mean (SD)	21.73 (1.84)	22.73 (2.14)
Min : Max	18.6 : 24.9	18.6 : 26.6

Note: Number corresponds to the count of subjects with non missing data used for the calculation of percentages.

Cohort 1: FEX60/PSE60 or FEX60, Cohort 2: FEX60/PSE120 or FEX60

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/dem_dmssc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmssc_s_t_i.tif

() - 20:08)

2.1.3 薬物動態の評価

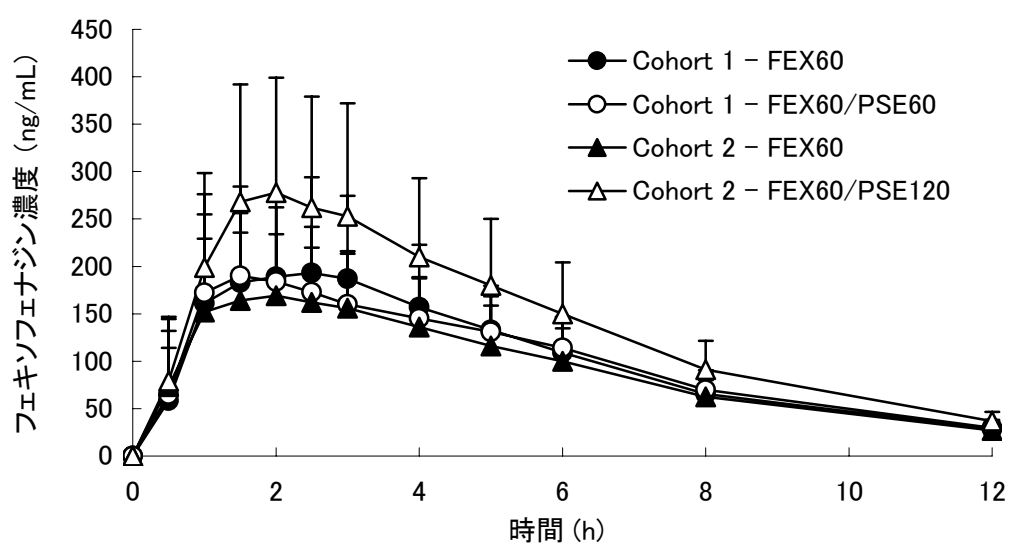
2.1.3.1 フェキソフェナジンの血漿中濃度

日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を 1 日 2 回反復経口投与したときの、初回投与

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

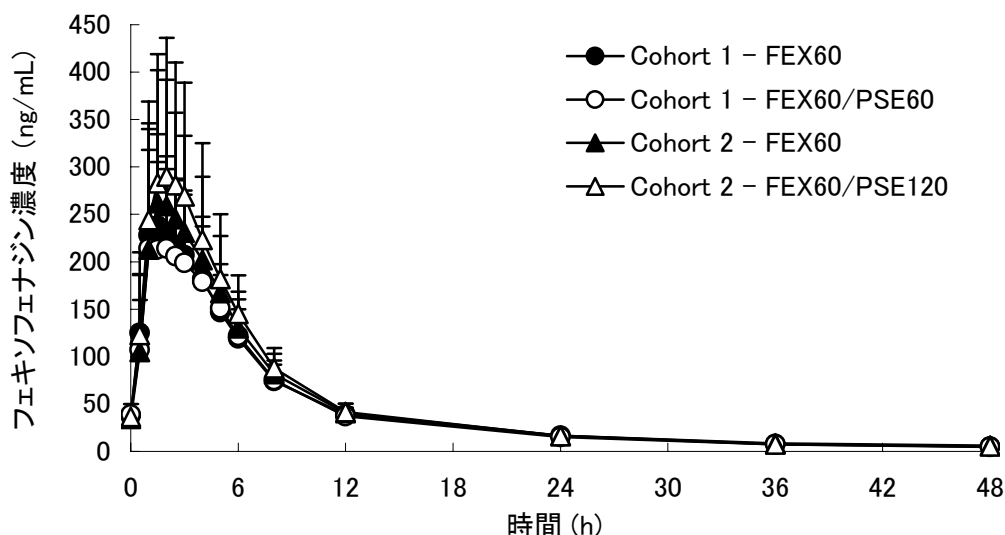
後及び投与開始5日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度推移を図1（初回投与後）及び図2（投与開始5日目最終投与後）に示す。

図1 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）又はアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの初回投与後 12 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値+SD）
（BDR11250 試験）



2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

図 2 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (平均値 + SD) (BDR11250 試験)



2.1.3.2 フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ

本試験で得られた投与開始後 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度データに基づき、FEX/PSE 配合錠投与時における血漿中フェキソフェナジンの、アレグラ錠投与時に対する相対的バイオアベイラビリティを検討した (表 6、表 7)。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 6 - 日本人健康成人男性に FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）及び
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復投与したときの
アレグラ錠 60 mg 投与時に対する血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ
- 投与開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度に基づき評価 - （BDR11250 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
Cmax	FEX60/PSE60 vs. FEX60	0.96	(0.88 to 1.05)
	FEX60/PSE120 vs. FEX60	1.12	(0.95 to 1.32)
AUC0-12	FEX60/PSE60 vs. FEX60	0.96	(0.89 to 1.03)
	FEX60/PSE120 vs. FEX60	1.10	(0.97 to 1.24)

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/pk_fex_bdr11250.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_BA_k_t_2.i.rtf (- 15:49)

日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は
FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したとき、初回投与後及び投与
開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータを表 7（初回投与後）及び
表 8（投与開始 5 日目最終投与後）に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 7 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復投与したときの初回投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ (BDR11250 試験)

	Cohort 1 - FEX60	Cohort 1 - FEX60/PSE60	Cohort 2- FEX60	Cohort 2 - FEX60/PSE120
N	25	26	27	28
C _{max}	224 ± 91.6	218 ± 102	207 ± 92.5	315 ± 126
(ng/mL)	(207) [40.9]	(199) [46.6]	(189) [44.6]	(293) [40.0]
AUC ₀₋₁₂	1240 ± 435	1230 ± 388	1120 ± 345	1690 ± 580
(ng•h/mL)	(1170) [35.1]	(1170) [31.6]	(1070) [30.9]	(1610) [34.3]
t _{max} ^a	2.50	2.00	2.00	1.75
(h)	(0.50 - 4.00)	(1.00 - 6.00)	(1.00 - 6.00)	(1.00 - 5.00)

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max)

Source = PKS Study : BDR11250; Scenario: P-D-A-EV-BID-E06, Version 4

Date/Time = 11/11/2014 4:04:06 PM

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 8 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) 又はアレグラ錠 60 mg を反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ (BDR11250 試験)

	Cohort 1 - FEX60	Cohort 1 - FEX60/PSE60	Cohort 2 - FEX60	Cohort 2 - FEX60/PSE120
N	25	25	26	28
C_{max}	266 ± 104	259 ± 120	286 ± 133	328 ± 148
(ng/mL)	(247) [39.1]	(237) [46.6]	(261) [46.5]	(296) [45.1]
AUC_{0-12}	1490 ± 419	1450 ± 472	1610 ± 589	1790 ± 613
(ng•h/mL)	(1440) [28.1]	(1380) [32.6]	(1520) [36.5]	(1690) [34.3]
t_{max}^a	1.50	1.50	1.50	1.75
(h)	(1.00 - 4.00)	(1.00 - 4.02)	(1.00 - 4.00)	(1.00 - 4.00)
$t_{1/2z}$	15.1 ± 8.43	15.6 ± 10.2	15.3 ± 10.7	18.4 ± 8.58
(h)	(13.7) [55.9]	(13.7) [65.5]	(13.1) [69.9]	(16.7) [46.5]
MRT	10.3 ± 2.83	10.5 ± 2.92	10.3 ± 2.63	10.0 ± 3.00
(h)	(10.0) [27.3]	(10.1) [27.9]	(10.0) [25.5]	(9.62) [30.0]
λ_z	0.0541 ± 0.0180	0.0555 ± 0.0221	0.0591 ± 0.0262	0.0457 ± 0.0217
(1/h)	(0.0506) [33.2]	(0.0506) [39.8]	(0.0527) [44.3]	(0.0414) [47.4]
CL_{ss}/F	43300 ± 12300	46100 ± 17300	41700 ± 13700	37600 ± 12900
(mL/h)	(41800) [28.4]	(43600) [37.5]	(39500) [32.9]	(35500) [34.4]
V_z/F	964000 ± 663000	1090000 ± 1030000	877000 ± 581000	1020000 ± 713000
(mL)	(826000) [68.8]	(860000) [94.7]	(748000) [66.2]	(857000) [69.6]

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max)

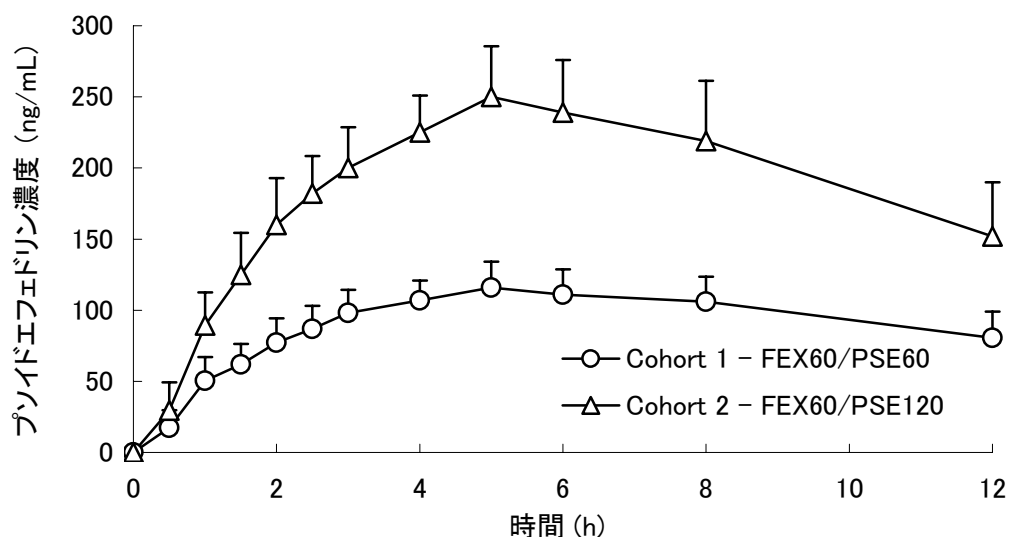
Source = PKS Study : BDR11250; Scenario: P-D-B-EV-BID-E01, Version 4

Date/Time = 11/11/2017 10:31:20 PM

2.1.3.3 プソイドエフェドリンの血漿中濃度

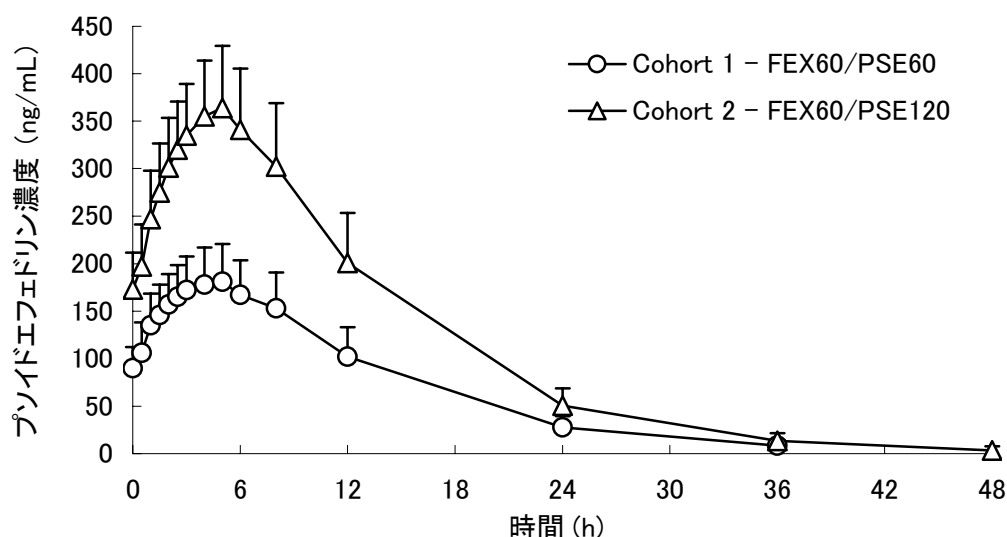
日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの、初回投与後及び投与開始 5 日目最終投与後の血漿中プソイドエフェドリン濃度推移を図 3（初回投与後）及び図 4（投与開始 5 日目最終投与後）に示す。

図 3 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を反復経口投与したときの初回投与後 12 時間までの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値+SD）（BDR11250 試験）



2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

図 4 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復経口投与したときの投与開始 5 日目最終投与後 48 時間までの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移 (平均値+SD) (BDR1125 試験)



2.1.3.4 プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ

日本人健康成人男性被験者に、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復投与したときの、初回投与後及び投与開始 5 日目最終投与後の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ表 9 (初回投与後) 及び表 10 (投与開始 5 日目最終投与後) に示す。

血漿中プソイドエフェドリン濃度は、FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を 1 日 2 回反復経口投与したとき、いずれも投与後 1 日以内に定常状態に達し、FEX 60 mg / PSE 60 mg 及び FEX 60 mg / PSE 120 mg のデータを併合した結果、 C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積比はそれぞれ 1.51 又は 1.59 倍であり、反復投与による蓄積傾向はみられなかった。

血漿中プソイドエフェドリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} には、用量比例性が認められた。FEX 60 mg / PSE 60 mg 及び FEX 60 mg / PSE 120 mg のデータを併合した結果、 $t_{1/2}$ は 6.42 時間であり、用量によらずほぼ一定であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 9 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復投与したときの初回投与後の血漿中ブソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ (BDR11250 試験)

	Cohort 1 - FEX60/PSE60	Cohort 2 - FEX60/PSE120
N	26	28
C_{max}	119 ± 17.0	251 ± 34.7
(ng/mL)	(117) [14.4]	(249) [13.8]
AUC_{0-12}	1090 ± 165	2240 ± 339
(ng•h/mL)	(1080) [15.1] ^b	(2210) [15.2]
t_{max}^a	5.00	5.00
(h)	(2.50 - 8.00)	(3.00 - 6.00)

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max); ^b n=25, Subject 392001012 not included in calculation of summary statistics

Source = PKS Study : BDR11250; Scenario: P-PSE-A-EV-BID-E03, Version 4

Date/Time = 7:05:37 AM

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 10 - 日本人健康成人男性被験者に FEX60/PSE60 配合錠 1 錠 (FEX 60 mg / PSE 60 mg) 又は FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ (BDR11250 試験)

	Group 1 - FEX60/PSE60	Group 2 - FEX60/PSE120
N	25	28
C_{max}	186 ± 38.0	371 ± 64.0
(ng/mL)	(182) [20.4]	(366) [17.2]
AUC_{0-12}	1780 ± 408	3500 ± 655
(ng•h/mL)	(1740) [22.9]	(3450) [18.7]
t_{max}^a	5.00	5.00
(h)	(2.50 - 5.00)	(2.50 - 6.02)
$t_{1/2z}$	6.76 ± 1.70	6.39 ± 1.40
(h)	(6.59) [25.1]	(6.26) [21.9]
MRT	12.9 ± 1.66	12.7 ± 1.43
(h)	(12.8) [12.8]	(12.6) [11.3]
λ_z	0.108 ± 0.0228	0.113 ± 0.0221
(1/h)	(0.105) [21.2]	(0.111) [19.6]
CL_{ss}/F	35400 ± 8060	35400 ± 6300
(mL/h)	(34500) [22.8]	(34800) [17.8]
V_z/F	332000 ± 53100	323000 ± 79200
(mL)	(328000) [16.0]	(314000) [24.5]

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max)

Source = PKS Study : BDR11250; Scenario: P-PSE-B-EV-BID-E01, Version 1

Date/Time = 11/11/2011 11:23:38 PM

2.7.6 個々の試験のまとめ

ディレグラ配合錠

2.1.3.5 薬物動態のまとめ

日本人健康男性被験者に、FEX/PSE 配合錠及びアレグラ錠 60 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき、FEX60/PSE60 配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg）又は FEX30/ PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）とアレグラ錠 60 mg の対比較により、両製剤のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは同様であることが確認された。

また、血漿中プソイドエフェドリン濃度は、FEX/PSE 配合錠を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、いずれも投与後 1 日以内に定常状態に達し、FEX 60 mg / PSE 60 mg 及び FEX 60 mg / PSE 120 mg のデータを併合した結果、 C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積比はそれぞれ 1.51 又は 1.59 倍であった。また、60 mg から 120 mg 用量の間で、用量比例性が認められた。

2.1.4 安全性の評価

2.1.4.1 有害事象

本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、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）又は Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology（MedDRA） Ver.13.0 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。

- Pre-1 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 8 日の 23 時 59 分 59 秒までの間に発現又は悪化した有害事象
- Post-treatment adverse events：各期において、第 9 日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。

TEAE（Treatment Emergent Adverse Event）の要約と器官別大分類及び基本語別の発現件数（発現率）を表 11 及び表 12 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

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%) であり、そのうち 1 名の被験者は TEAE のために治験を中止した。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。死亡、重篤な TEAE は発現しなかった。

表 11 - TEAE の要約：例数 (%) - 安全性評価対象集団 (BDR11250 試験)

	FEX60 (N=52) n (%)	FEX60/PSE60 (N=26) n (%)	FEX60/PSE120 (N=28) n (%)
Any TEAE	0	2 (7.7%)	0
Any severe TEAE	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0
Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (3.8%)	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Event

N = Number of subjects treated, n(%)= Number and % of subjects with at least one TEAE in each category

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of first investigational product (IP) administration up to 3 days (included) after the last IP administration in each period.

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (- 10:21)

本試験において発現した TEAE は軽度の体位性めまいと中等度の肝毒性であった。本試験で最も多く報告された TEAE は体位性めまい (7.7%、26 名中 2 名) であった (表 12)。

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 (基準値上限の 3 倍) を超える ALT 及び AST の上昇が認められ、これらの事象は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。また、FEX60/PSE60 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 12 - TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現件数（発現率） - 安全性解析集団（BDR11250 試験）

用量群	FEX60 n(%)	FEX60/PSE60 n(%)	FEX60/PSE120 n(%)
安全性評価例数	52	26	28
主要器官別大分類			
	基本語		
神経系障害	0	2 (7.7%)	0
体位性めまい	0	2 (7.7%)	0
肝胆道系障害	0	1 (3.8%)	0
肝毒性	0	1 (3.8%)	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Event 各期において、投与開始時から各期の最終投与後 3 日目までの間に、新たに発現又は増悪した有害事象

n(%)=1 件以上の TEAE を発現した被験者の数及び割合

MedDRA version: 13.0

2.1.4.2 臨床検査値

安全性解析対象集団を対象とした血液学的検査の PCSA（Potentially clinically significant abnormalities）の発現被験者数を表 13に示す。

ベースライン値が基準範囲内であり、On-treatment period に PCSA となった項目は好中球と白血球数であり、FEX60 群では 50 名中 1 名、FEX60/PSE60 投与群では 23 名中 2 名及び FEX60/PSE120 投与群では 28 名中 2 名が好中球の PCSA（1.5 Giga/L 未満）に該当した。

安全性解析対象集団を対象とした血液生化学的検査の PCSA の発現被験者数を表 14に示す。

On-treatment period に PCSA となった項目は 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、いずれも有害事象と判断されず、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。

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。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 13 - 血液学的検査の PCSA の発現例数 –安全性解析対象集団（BDR11250 試験）

Laboratory criteria PCSA definition	Subjects with at least one PCSA (On-treatment)/ Evaluable subjects ^a					
	FEX60 (N=52) ^b		FEX60/ PSE60 (N=26) ^b		FEX60/ PSE120 (N=28) ^b	
	Nor. bas.	Abn. bas. ^c	Nor. bas.	Abn. bas. ^c	Nor. bas.	Abn. bas. ^c
HEMOGLOBIN						
Decrease from baseline $\geq$ 20 g/L	0/52	na	0/26	na	0/28	na
PLATELET COUNT (THROMBOCYTE COUNT)						
< 100 Giga/L	0/51	0/1	0/26	0/0	0/28	0/0
WHITE BLOOD CELL COUNT (LEUKOCYTE COUNT)						
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)	0/37	1/15	0/22	0/4	1/21	0/7
NEUTROPHILS						
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)	1/50	0/2	2/23	0/3	2/28	0/0
EOSINOPHILS						
> 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN > 0.5 Giga/L)	0/51	0/1	0/25	0/1	0/25	0/3

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of September 2009).

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of first investigational product (IP) administration up to 3 days (included) after the last IP administration in each period.

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range; Nor. bas. = Normal baseline; Abn. bas. = Abnormal baseline; Miss. bas. = Missing baseline; na = not applicable.

^a Count of subjects evaluable for a given parameter; ^b Number of subjects treated;

^c Abnormal baseline : out of normal laboratory range or PCSA.

For hemoglobin, baseline values < LLN or > ULN are counted as normal; for eosinophils, baseline values < LLN are counted as normal.

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_hem_i.rtf

() - 20:09)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 14 - 血液生化学的検査の PCSA の発現例数 –安全性解析対象集団（BDR11250 試験）

Laboratory criteria PCSA definition	Subjects with at least one PCSA (On-treatment)/ Evaluable subjects ^a					
	FEX60 (N=52) ^b		FEX60/ PSE60 (N=26) ^b		FEX60/ PSE120 (N=28) ^b	
	Nor. bas.	Abn. bas. ^c	Nor. bas.	Abn. bas. ^c	Nor. bas.	Abn. bas. ^c
ALT (SGPT-ALAT)						
> 3 ULN	0/52	0/0	1/26	0/0	0/28	0/0
> 5 ULN	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
AST (SGOT-ASAT)						
> 3 ULN	0/52	0/0	1/26	0/0	0/28	0/0
> 5 ULN	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
ALKALINE PHOSPHATASE						
> 1.5 ULN	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
TOTAL BILIRUBIN						
> 1.5 ULN	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
CREATINE PHOSPHO KINASE						
> 3 ULN	0/51	0/1	0/25	0/1	0/28	0/0
CREATININE						
≥ 150 umol/L (Adults)	0/52	0/0	0/26	0/0	0/27	0/1
≥ 30% from baseline	0/52	0/0	0/26	0/0	0/27	0/1
URIC ACID						
< 120 umol/L	0/47	0/5	0/23	0/3	0/26	0/2
> 408 umol/L	2/47	4/5	2/23	1/3	3/26	1/2
SODIUM						
≤ 129 mmol/L	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
≥ 160 mmol/L	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
POTASSIUM						
< 3 mmol/L	0/50	0/2	0/24	0/2	0/28	0/0
≥ 5.5 mmol/L	0/50	0/2	0/24	0/2	0/28	0/0
TOTAL CHOLESTEROL						
≥ 7.74 mmol/L	0/51	0/1	0/24	0/2	0/25	0/3
TRIGLYCERIDES						
≥ 4.6 mmol/L	0/33	0/19	0/18	0/8	0/22	0/6
GLUCOSE						
≤ 3.9 mmol/L and < LLN	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0
≥ 11.1 mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted)	0/52	0/0	0/26	0/0	0/28	0/0

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of September 2009).

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of first investigational product (IP) administration up to 3 days (included) after the last IP administration in each period.

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range; Nor. bas. = Normal baseline; Abn. bas. = Abnormal baseline; Miss. bas. = Missing baseline.

^a Count of subjects evaluable for a given parameter; ^b Number of subjects treated;

^c Abnormal baseline : out of normal laboratory range or PCSA.

For ALT, AST, ALP, Total Bilirubin, CPK, baseline values < LLN are counted as normal.

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_bio_i.rtf
(- 20:09)

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

2.1.4.3 バイタルサイン

安全性解析対象集団を対象としたバイタルサインの PCSA の発現被験者数を表 15に示す。

バイタルサインにおいては、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。

表 15 - バイタルサインの PCSA の発現例数 –安全性解析対象集団（BDR11250 試験）

Vital signs PCSA definition	Subjects with at least one PCSA (On-treatment)/ Evaluable subjects ^a		
	FEX60 (N=52) ^b	FEX60/PSE60 (N=26) ^b	FEX60/PSE120 (N=28) ^b
HEART RATE			
≤ 40 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm	0/52	0/26	0/28
≥ 100 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	0/52	1/26	0/28
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg	4/52	0/26	0/28
≥ 140 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg	0/52	1/26	0/28
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE			
≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg	5/52	1/26	1/28
≥ 90 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg	0/52	0/26	0/28
Orthostatic SYSTOLIC BLOOD PRESSURE			
≤ -20 mmHg	15/52	10/26	11/28
Orthostatic DIASTOLIC BLOOD PRESSURE			
≤ -10 mmHg	35/52	16/26	20/28
WEIGHT			
≥ 5 % decrease from baseline	0/52	0/26	0/28
≥ 5 % increase from baseline	0/52	0/26	0/28

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormalities (version of September 2009)

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of first investigational product (IP) administration up to 3 days (included) after the last IP administration in each period.

Orthostatic = standing after 3 minutes - supine after 10 minutes

^a Count of subjects evaluable for a given parameter; ^b Number of subjects treated

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf
() - 20:10)

2.1.4.4 標準 12 誘導心電図

安全性解析対象集団を対象とした標準 12 誘導心電図の PCSA の発現被験者数を表 16に示す。

標準 12 誘導心電図においては、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 16 - 標準 12 誘導心電図の PCSA の発現例数 – 安全性解析対象集団 (BDR11250 試験)

Electrocardiogram PCSA definition	Subjects with at least one PCSA (On-treatment)/ Evaluable subjects ^a		
	FEX60 (N=52) ^b	FEX60/PSE60 (N=26) ^b	FEX60/PSE120 (N=28) ^b
HEART RATE			
≤ 40 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm	0/52	0/26	0/28
≥ 100 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	0/52	1/26	1/28
PR INTERVAL			
≥ 220 ms	2/52	1/26	1/28
QRS INTERVAL			
≥ 120 ms	5/52	2/26	2/28
QTC INTERVAL			
Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female)	4/52	2/26	4/28
Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female)	0/52	0/26	0/28
≥ 500 ms	0/52	0/26	0/28
QTC INTERVAL - Change from baseline			
Borderline: Increase from baseline 30-60 ms	5/52	3/26	1/28
Prolonged: Increase from baseline > 60 ms	0/52	0/26	0/28

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormalities (version of September 2009)

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of first investigational product (IP) administration up to 3 days (included) after the last IP administration in each period.

^a Count of subjects evaluable for a given parameter; ^b Number of subjects treated

PGM=PRODOPS/M016455/BDR11250/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf
() - 20:09)

2.1.4.5 安全性に関するまとめ

死亡、重篤な TEAE は発現しなかった。FEX60 mg / PSE60 mg 投与群において、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。アレグラ錠投与群及び FEX60 mg / PSE120 mg 投与群では TEAE は認められなかった。

第 1 期の 3 日目に FEX60 mg / PSE60 mg 投与群の 1 名の被験者に中等度の肝毒性が発現し、PCSA (基準値上限の 3 倍) を超える ALT 及び AST の上昇が認められた。また、FEX60 mg / PSE60 mg 投与群 2 名の被験者に軽度の体位性めまいが報告された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に PCSA が散見されたが、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

日本人健康男性被験者に、FEX/PSE 配合錠を 1 日 2 回 5 日間反復投与したとき、FEX60 mg / PSE120 mg の用量まで安全であり、忍容性が良好であった。

2.2 国内食事の影響試験（評価資料）

[Module 5.3.3.4-1 : ALI11251]

2.2.1 概要

日本人健康成人男性被験者を対象として、FEX/PSE 配合錠を空腹時又は食後に単回投与し、FEX/PSE 配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を、非盲検、2 期クロスオーバー法により検討した。また、安全性についてもあわせて検討した。

表 17 - 概要 (ALI11251 試驗)

治験実施計画書の識別コード： ALI11251
治験の標題： 日本人健康成人男性に FEX/PSE 配合錠を単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響の検討 (非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー試験)
治験責任医師又は治験調整医師： [REDACTED]
実施医療機関： [REDACTED]
公表文献： なし
治験期間： 最初の患者の組入れ日： [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 最後の患者の完了日： [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日
開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主要目的： 日本人健康成人男性被験者を対象に FEX/PSE 配合錠を単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響の検討 副次目的： 日本人健康成人男性被験者を対象に FEX/PSE 配合錠を単回投与したときの安全性の検討
治験方法： 第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、2 投与順序、2 期クロスオーバー試験 (各投与日間に少なくとも 6 日間の休薬期間を設ける)

治験実施計画書の識別コード：ALI11251

患者数：

予定：18 名

ランダム化：18 名

投与：18 名

評価：

安全性：18 名

薬物動態：18 名

診断及び選択基準：20～45 歳の日本人健康成人男性被験者

被験薬：フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg／塩酸プソイドエフェドリン 60 mg 配合錠
(FEX30/PSE60-FDC)

用量：FEX30/PSE60-FDC 錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg)

投与方法：150 mL の水で経口投与

食事条件 A: FEX30/PSE60-FDC 錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を空腹下で各期において第 1 日に単回投与

食事条件 B: FEX30/PSE60-FDC 錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を食後に各期において第 1 日に単回投与

すべての被験者は投与前日の夜から及び投与後 4 時間絶食する。食事条件 B では、日本人標準食 (697kcal、かつ総エネルギーに対する脂質エネルギーの占める割合は 22%) を 20 分間で摂取し、食事終了後 30 分に治験薬を投与する。

バッチ番号： [REDACTED] (IP batch number： [REDACTED])

投与期間：単回投与、2 期

観察期間：17 日から 38 日間 (休薬期間が 6 日の場合、スクリーニングから最終観察日までの期間)

評価基準：

安全性：有害事象 (被験者からの自覚症状の報告、治験責任 (分担) 医師による他覚所見)、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン

薬物動態：

主要評価パラメータ：フェキソフェナジン, プソイドエフェドリン

AUC_{last} , AUC_{0-72} , C_{max}

副次評価パラメータ：フェキソフェナジン, プソイドエフェドリン

AUC , t_{lag} , t_{max} , $t_{1/2z}$, MRT

治験実施計画書の識別コード：ALI11251

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

薬物濃度測定用血漿検体採取時間：（17 時点／1 投与期、フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンに共通）pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 36, 48 及び 72 時間

分析方法：血漿中フェキソフェナジン濃度及びプソイドエフェドリン濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により分析した。定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.5 ng/mL 及び 3 ng/mL であった。

統計手法：

薬物動態：

フェキソフェナジン及びプソイドエフェドリンの薬物動態パラメータを記述統計量を用いて食事条件ごとに要約した。

対数変換後の C_{max} 、AUC、 AUC_{last} 及び AUC_{0-72} について、線型混合効果モデルを用いて食事条件間（摂食下／空腹下）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

C_{max} 、AUC、 AUC_{last} 及び AUC_{0-72} について、幾何平均の比（摂食下／空腹下）の点推定値を算出し、両側 90%信頼区間（CI）を構成した。

$\log(t_{max})$ の差（摂食下－空腹下）の中央値について、Hodges-Lehmann 法に基づいて点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出したのち、逆対数変換して比に変換することにより、 t_{max} の比（摂食下／空腹下）の中央値の点推定値を算出し、両側 90%信頼区間を構成した。

安全性：

安全性の評価は、個々の検査値〔potentially clinically significant abnormalities（PCSA）〕及び記述統計量の検討に基づいて行った：treatment emergent adverse events（TEAEs）を発現例数及びその割合により食事条件ごとに要約した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG について投与後の PCSAs の一覧表を作成した。

結論：

薬物動態：

FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）を単回投与したとき、日本人標準食は、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及ぼさなかった。しかし、フェキソフェナジンの空腹時に対する食後投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{0-72} 比の点推定値（90%両側信頼区間）は、それぞれ 0.35（0.29-0.43）、0.37（0.32-0.43）、0.37（0.33-0.43）であった。したがって、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）投与時のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは食事により低下するものと考えられた。

安全性：

本試験では TEAE（死亡、重篤な TEAE 並びに治験薬投与中止に至った TEAE を含む）は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については、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。その結果、日本人健康男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）を単回投与したとき、安全であり、忍容性が良好であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

2.2.2 治験対象集団

本試験の被験者の内訳を表 18に、本試験の解析対象集団及び被験者背景を表 19及び表 20にそれぞれ示す。

本試験では 18 名の被験者が食事条件 A（空腹群）又は食事条件 B（摂食群）にランダム化され、治験薬が投与された。

空腹群では 18 例すべての被験者が治験を完了し、第 1 期終了後に 1 名の被験者が被験者都合により中止となったため、摂食群では 17 名の被験者が治験を完了した。

18 名すべての被験者を安全性解析及び薬物動態解析対象とした。また、18 名すべての被験者において、治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

表 18 - 被験者の内訳（ALI11251 試験）

Status	All
Randomized and treated	18
Did not complete the study treatment period	1
Subject's request for treatment discontinuation	1
Reason for treatment discontinuation	
Other reason: Due to the subject's scheduling problem	1

PGM=PRODOPS/M016455/ALI11251/CSR/REPORT/PGM/dis_dsover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dsover_s_t_i.rtf
(- 17:29)

表 19 - 解析対象集団（ALI11251 試験）

	All
Safety population	18
Pharmacokinetic population	18

PGM=PRODOPS/M016455/ALI11251/CSR/REPORT/PGM/dis_popover_a_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_popover_a_t_i.rtf
(- 17:29)

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 20 - 被験者背景- 安全性解析対象集団 (ALI11251 試験)

	All (N=18)
Age (years)	
Number	18
Mean (SD)	27.7 (4.2)
Median	27.0
Min : Max	22 : 35
Sex [n (%)]	
Number	18
Male	18 (100%)
Race [n (%)]	
Number	18
Asian/Oriental	18 (100%)
Weight (kg)	
Number	18
Mean (SD)	60.76 (5.68)
Median	60.00
Min : Max	53.6 : 69.6
PGM=PRODOPS/M016455/ALI11251/CSR/REPORT/PGM/dem_dmesc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmesc_s_t.i.rtf (- 17:30)	

2.2.3 薬物動態の評価

2.2.3.1 フェキソフェナジンの血漿中濃度

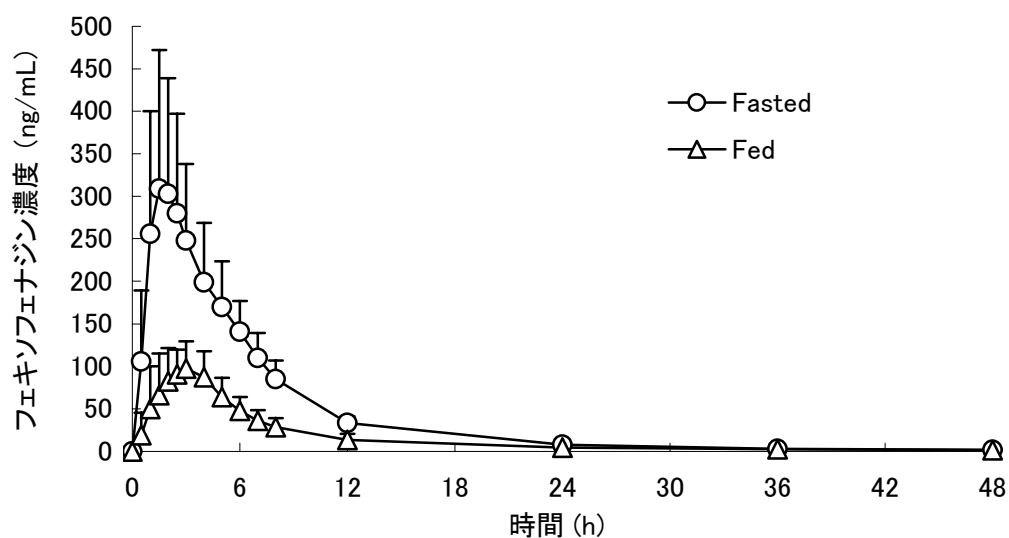
日本人健康成人男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX 60 mg / PSE 120 mg) を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度推移を図 5 に、薬物動態パラメータを表 21 示す。また、フェキソフェナジンのバイオアベイラビリティを評価するために各薬物動態パラメータの統計解析の結果をまとめて表 22 に示す。

FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を食後に単回経口投与したときの、空腹時投与に対する血漿中フェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティを検討した (表 22)。その結果、空腹時に対する食後投与時の幾何平均比の 90%信頼区間は、 $C_{\max}$ が 0.29~0.43、 AUC_{0-72} が

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

0.33～0.43 であった。したがって、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）投与時のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは食事により低下するものと考えられた。

図 5 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度推移（平均値±SD）
（ALI11251 試験）



2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 21 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）

PK parameters	FDC Fasted	FDC Fed
N	18	17
$C_{\max}$ (ng/mL)	350 ± 143 (323) [41.0]	117 ± 27.3 (114) [23.3]
$t_{\max}^a$ (h)	1.50 (0.50 - 3.00)	3.00 (1.00 - 5.00)
t_{lag}^a (h)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 1.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	2080 ± 603 (2000) [29.0]	761 ± 186 (738) [24.4]
AUC_{0-72} (ng•h/mL)	2080 ± 602 (2000) [28.9]	770 ± 185 (748) [24.0]
AUC (ng•h/mL)	2100 ± 605 (2020) [28.8]	795 ± 202 (769) [25.4]
$t_{1/2z}$ (h)	12.2 ± 6.05 (10.8) [49.4]	16.4 ± 8.29 (14.5) [50.4]
MRT (h)	8.10 ± 1.97 (7.90) [24.3]	12.8 ± 4.41 (12.0) [34.6]

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max)

Source = PKS Study : ALI11251; Scenario: P-D-A-EV-OD-E01, Version 2

表 22 - 日本人健康成人男性における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の空腹時に対する食後投与時のフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ（ALI11251 試験）

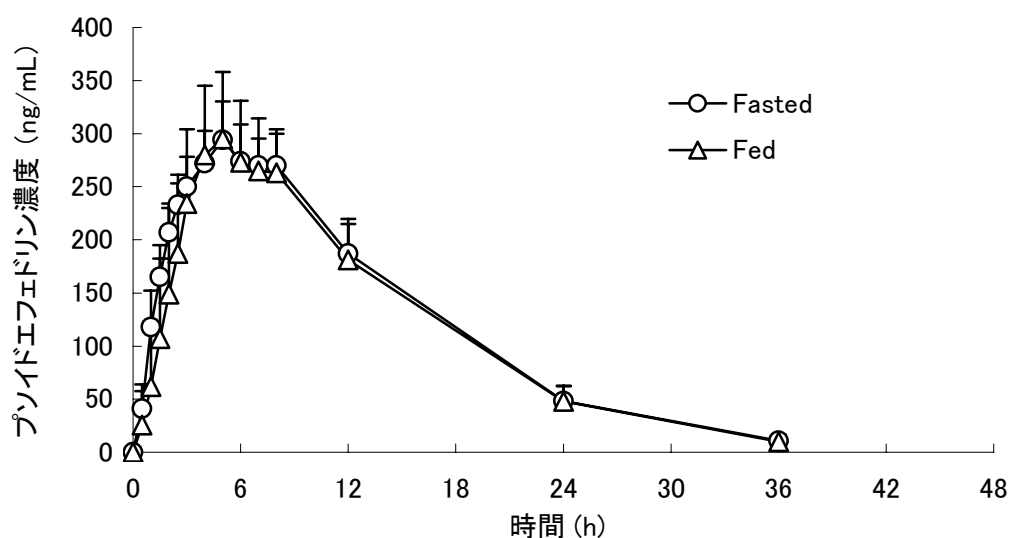
Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$C_{\max}$	Fed / Fasted	0.35	(0.29 to 0.43)
AUC	Fed / Fasted	0.38	(0.33 to 0.44)
AUC_{last}	Fed / Fasted	0.37	(0.32 to 0.43)
AUC_{0-72}	Fed / Fasted	0.37	(0.33 to 0.43)

2.2.3.2 プソイドエフェドリンの血漿中濃度

日本人健康成人男性被験者に、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移を図 6 に、薬物動態パラメータを表 23 に示す。また、プソイドエフェドリンのバイオアベイラビリティを評価するために各薬物動態パラメータの統計解析の結果をまとめて表 24 に示す。

FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）を食後に単回経口投与したときの、空腹時投与に対するプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティを検討した（表 24）。その結果、空腹時に対する食後投与時の幾何平均比の 90%信頼区間は、 C_{max} が 0.96～1.10、 AUC_{0-72} が 0.90～1.00 であった。従って、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX60 mg / PSE120 mg）投与時のプソイドエフェドリンのバイオアベイラビリティに、食事は影響しないものと考えられた。

図 6 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリン濃度推移（平均値±SD）
（ALI11251 試験）



2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 23 - 日本人健康成人男性被験者に FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ（ALI11251 試験）

PK parameters	FDC Fasted	FDC Fed
N	18	17
C _{max} (ng/mL)	299 ± 31.6 (298) [10.6]	309 ± 41.7 (306) [13.5]
t _{max} ^a (h)	5.00 (3.00 - 8.00)	5.00 (2.50 - 12.00)
t _{lag} ^a (h)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 1.00)
AUC _{last} (ng•h/mL)	4550 ± 609 (4510) [13.4]	4340 ± 695 (4290) [16.0]
AUC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	4610 ± 599 (4570) [13.0]	4400 ± 695 (4350) [15.8]
AUC (ng•h/mL)	4610 ± 601 (4580) [13.0]	4400 ± 698 (4350) [15.9]
t _{1/2z} (h)	5.98 ± 0.991 (5.90) [16.6]	5.94 ± 1.05 (5.85) [17.7]
MRT (h)	11.2 ± 1.15 (11.1) [10.2]	11.3 ± 1.34 (11.3) [11.9]

Tabulated values are Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]

^a Median (Min - Max)

Source = PKS Study : ALI11251; Scenario: P-D-A-EV-OD-E01, Version 2

表 24 - 日本人健康成人男性における FEX30/PSE60 配合錠 2 錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg）の空腹時に
対する食後投与時のプソイドエフェドリンの相対的バイオアベイラビリティ（ALI11251 試験）

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C _{max}	Fed / Fasted	1.02	(0.96 to 1.10)
AUC	Fed / Fasted	0.95	(0.90 to 1.00)
AUC _{last}	Fed / Fasted	0.95	(0.90 to 1.00)
AUC ₀₋₇₂	Fed / Fasted	0.95	(0.90 to 1.00)

PGM=PRODOPS/M016455/ALI11251/CSR/REPORT/PGM/pk_ali11251.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_p_BA_k_t_2_i.rtf () -
19:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

ディレグラ配合錠

2.2.3.3 薬物動態評価のまとめ

FEX30/PSE60 錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を単回投与したとき、日本人標準食は、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及ぼさなかった。しかし、フェキソフェナジンの空腹時に対する食後投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{0-72} 比の点推定値 (90%両側信頼区間) は、それぞれ 0.35 (0.29-0.43)、0.37 (0.32-0.43)、0.37 (0.33-0.43) であった。したがって、FEX30/PSE60 配合錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) 投与時のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは食事により低下するものと考えられた。

2.2.4 安全性の評価

2.2.4.1 有害事象

本試験では TEAE (死亡、重篤な TEAE 並びに治験薬投与中止に至った TEAE を含む) は報告されなかった。

2.2.4.2 その他の安全性項目

臨床検査値、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図において、PCSA となった項目及び責任医師により臨床的に重要と判断される変動及び有害事象の報告はなかった。

2.2.4.3 安全性に関するまとめ

日本人健康男性被験者に、FEX30/PSE60 錠 2 錠 (FEX60 mg / PSE120 mg) を単回投与したとき、安全であり、忍容性が良好であった。

2.3 海外薬物相互作用試験（参考資料）

[Module 5.3.3.4-2 : PJPR0043]

2.3.1 概要

外国人健康男性被験者を対象として、FEX 60 mg（FEX60）錠単独、PSE 120 mg（PSE120）錠（徐放性製剤、Sudafed 12-Hour）単独又は両剤併用を反復投与し、フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの薬物動態学的相互作用を、非盲検、3期クロスオーバー法により検討した。また、安全性についてもあわせて検討した。

表 25 - 概要（PJPR0043 試験）

治験実施計画書の識別コード：PJPR0043 試験
治験の標題：外国人健康男性被験者におけるフェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの薬物動態学的相互作用の検討
治験責任医師又は治験調整医師：[REDACTED]
実施医療機関：[REDACTED]
公表文献：なし
治験期間： 最初の患者の組入れ日：[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 最後の患者の完了日：[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的：フェキソフェナジン単独投与、プソイドエフェドリン単独投与、又はフェキソフェナジン単剤とプソイドエフェドリン単剤の併用投与での薬物動態を検討し薬物相互作用を評価する
治験方法：単施設、オープン、3期クロスオーバー、ランダム化、反復投与試験
患者数： 予定：22 名 ランダム化：22 名 投与：22 名
評価： 安全性：22 名（FEX 単独投与：21 名、PSE 単独投与：22 名、FEX 及び PSE 併用投与：22 名） 薬物動態：21 名（FEX 単独投与：21 名、PSE 単独投与：21 名、FEX 及び PSE 併用投与：21 名）

治験実施計画書の識別コード：PJPR0043 試験

診断及び選択基準：18~43 歳の外国人健康男性被験者

被験薬（投与方法）：

投与 A（FEX 単独投与）：フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 錠（速放錠）1 回 1 錠 1 日 2 回、9 回経口投与

投与 B（PSE 単独投与）：塩酸プソイドエフェドリン 120mg 錠（徐放錠, Sudafed 12-Hour）1 回 1 錠 1 日 2 回、9 回経口投与

投与 C（FEX 及び PSE 併用投与）：フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 錠（速放錠）と塩酸プソイドエフェドリン 120mg 錠（徐放錠, Sudafed 12-Hour）1 回 1 錠 1 日 2 回、9 回経口投与

ロット番号：フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 錠: RA9543、塩酸プソイドエフェドリン 120mg 錠: 4X1968

投与期間：5 日間（5 日目は朝のみ、計 9 回）、3 期

観察期間：66 日間（各投与日間に少なくとも 16 日間の休薬期間を設ける）

評価基準：

安全性：有害事象

薬物動態：

血漿中薬物動態パラメータ： $C_{max,ss}$ 、 $AUC(0-12)_{ss}$

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの薬物動態用検体は、治験薬投与前及び最終投与後から 72 時間後まで採取した。

統計手法：FEX 及び PSE の薬物動態は、ノンコンパートメントモデルに基づき検討した。投与間の比較は、対数変換したデータに基づき、生物学的同等性試験の FDA ガイダンスにしたがって評価した。被験者、投与方法及び投与期の 3 元配置分散分析に基づき、各パラメータについて、各投与方法間の比及びその 90%信頼性区間を推定した。

結論：

薬物動態：

フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの間には、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

安全性：

FEX 60 錠を単独、PSE 120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠の併用投与では、重篤な TEAE 及び試験中止に至る TEAE を認めず、忍容性は良好であった。

2.3.2 治験対象集団

本試験では 22 名の被験者が FEX 単独群、PSE 単独群又は FEX と PSE の併用群にランダム化され、FEX 単独群では 21 名、PSE 単独群及び FEX と PSE の併用群では 22 名の被験者に治験薬が投与された。

第 2 期、PSE 単独群の 4 回投与後に 1 名の被験者が治験薬とは関連のない理由により中止となったため、薬物動態解析から除外した。

22 名すべての被験者を安全性解析対象とした。また、中止した 1 名の被験者を除く 21 名の被験者を、薬物動態解析対象とした。中止した 1 名の被験者は、投与前から PSE を含む薬剤を服用しており、除外基準に抵触していいため、薬物動態解析対象から除外した。

2.3.3 薬物動態の評価

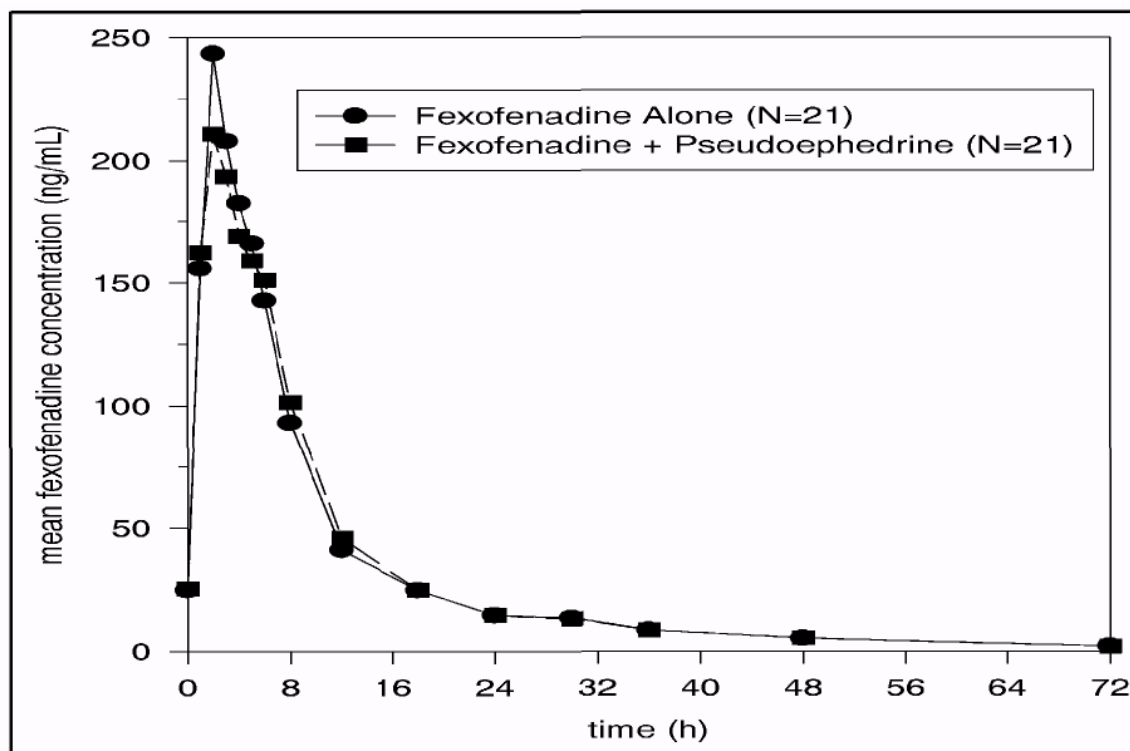
2.3.3.1 フェキソフェナジンに対するプソイドエフェドリンの影響

外国人健康成人男性被験者に、FEX60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用で 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与開始 5 日目最終投与後における血漿中フェキソフェナジン濃度推移を図 7 及びに、薬物動態パラメータ及びその統計解析の結果を表 26 に示す。

反復投与開始 5 日目最終投与後における、FEX 単独投与時に対する FEX 及び PSE 併用投与時の血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータの幾何平均比の 90% 両側信頼区間は、 AUC_{0-12} が 91.5%～117.4%、 C_{max} が 78.5%～112.3% であり、血漿中フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、PSE 併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。したがって、PSE の併用投与は、フェキソフェナジンの反復投与時における薬物動態に影響を及ぼさないものと考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

図 7 - 外国人健康成人男性被験者に FEX 60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用し
反復投与したときの投与開始 5 日目最終投与後における
血漿中フェキソフェナジン濃度推移 (PJPR0043 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 26 - 外国人健康成人男性に FEX 60 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して
反復投与したときの、投与開始 5 日目最終投与後における
血漿中フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ
及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び 90%両側信頼区間（PJPR0043 試験）

Parameter	Treatment	Mean	%CV	Adjusted mean*	Pairwise comparisons		
					Pair	Ratio (%)†	90% CI on ratio†
AUC ₀₋₁₂ (h•ng/mL)	A	1543.95	44.41	1396.22	-	-	-
	C	1530.23	33.05	1447.19	C/A	103.65	(91.5, 117.4)
C _{max,ss} (ng/mL)	A	269.67	56.19	231.68	-	-	-
	C	234.47	39.17	217.47	C/A	93.87	(78.5, 112.3)

A: One 60 mg full-scale fexofenadine HCl tablet (Lot #RA9543) BID for 9 doses - 21 subjects.
C: One 60 mg full-scale fexofenadine HCl tablet (Lot #RA9543) and one 120 mg pseudoephedrine HCl caplet (Lot #4X1968) BID for 9 doses - 21 subjects.
* Adjusted mean is the antilog of the least square mean from the analysis of log transformed data.
† Ratio (%) and 90% confidence interval (CI) on ratio were calculated from results of ANOVA on log transformed data.

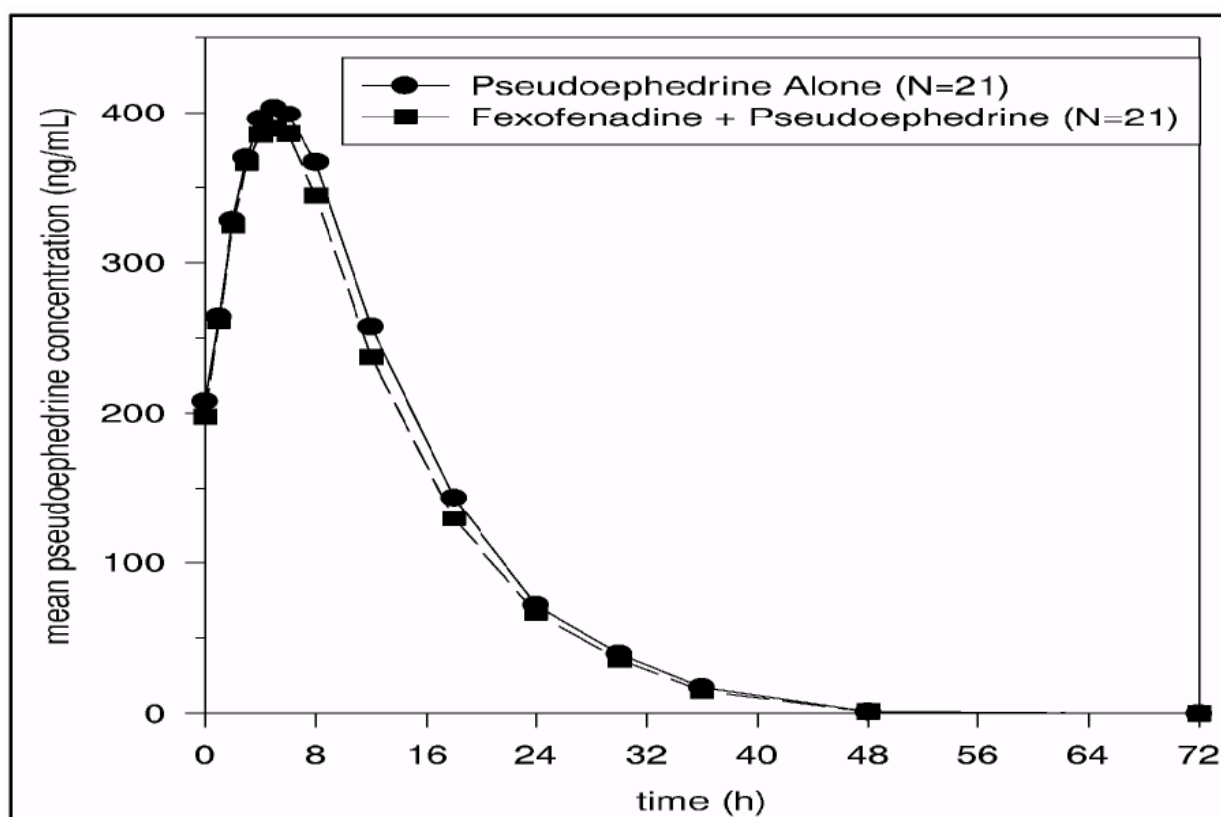
2.3.3.2 プソイドエフェドリンに対するフェキソフェナジンの影響

外国人健康成人男性被験者に、PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用で 1 日 2 回 5 日間投与したときの、投与開始 5 日目最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの濃度推移を図 8 に、薬物動態パラメータ及びその統計解析の結果を表 27 に示す。

反復投与開始後 5 日目の最終投与後における、PSE 単独投与時に対する FEX 及び PSE 併用投与時の血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%両側信頼区間は、AUC₀₋₁₂ が 93.3%～99.9%、C_{max} が 94.0%～101.4%であり、血漿中プソイドエフェドリンの C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、FEX 併用の有無にかかわらずほぼ同様であった。従って、FEX の併用投与がプソイドエフェドリンの反復投与時における薬物動態に影響を及ぼさないものと考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

図 8 - 外国人健康成人男性被験者に、PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して
反復投与したときの、投与開始後 5 日目最終投与後における
血漿中プソイドエフェドリン濃度推移 (PJPR0043 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 27 - 外国人健康成人男性に PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用して反復投与したときの、投与開始後 5 日目最終投与後における血漿中プソイドエフェドリンの薬物動態パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及び 90%両側信頼区間（PJPR0043 試験）

Parameter	Treatment	Mean	%CV	Adjusted mean*	Pairwise comparisons		
					Pair	Ratio (%)†	90% CI on ratio†
AUC _{ss} (0-12) (h•ng/mL)	B	4077.65	21.43	3980.92	-	-	-
	C	3910.74	18.96	3842.74	C/B	96.53	(93.3, 99.9)
C _{max,ss} (ng/mL)	B	415.06	22.01	404.63	-	-	-
	C	400.70	17.57	395.10	C/B	97.64	(94.0, 101.4)

B: One 120 mg pseudoephedrine HCl caplet (Lot #4X1968) BID for 9 doses - 21 subjects.
 C: One 60 mg full-scale fexofenadine HCl tablet (Lot #RA9543) and one 120 mg pseudoephedrine HCl caplet (Lot #4X1968) BID for 9 doses - 21 subjects.
 * Adjusted mean is the antilog of the least square mean from the analysis of log transformed data.
 † Ratio (%) and 90% confidence interval (CI) on ratio were calculated from results of ANOVA on log transformed data.

2.3.3.3 薬物動態評価のまとめ

外国人健康成人男性被験者に、PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠を併用で 1 日 2 回 5 日間投与したとき、フェキソフェナジンとプソイドエフェドリンの間には、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

2.3.4 安全性の評価

有害事象の要約と少なくとも 1 名の被験者に発現した TEAE の被験者数（発現率）を表 28 及び表 29 に示す。

重篤な TEAE 及び試験中止に至る TEAE は報告されなかった。

少なくとも 1 件以上発現した TEAE の症例数（発現率）は、FEX 単独群、FEX と PSE の併用群及び PSE 単独群では、それぞれ 21 名中 4 名（19.0%）、22 名中 5 名（22.7%）及び 22 名中 8 名（36.4%）であった。

FEX 単独群において、最も多くの TEAE を含む器官別大分類は、神経系障害であった。FEX 単独群、FEX と PSE の併用群及び PSE 単独群では、それぞれ 3 名（14.3%）、1 名（4.5%）及び 1 名（4.5%）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

最も多く報告された TEAE は頭痛であり、FEX 単独群、FEX と PSE の併用群及び PSE 単独群では、それぞれ 3 名（14.3%）、1 名（4.5%）及び 1 名（4.5%）であった。

表 28 - TEAE の要約：例数（%） - 安全性評価対象集団（PJPR0043 試験）

Type of TEAE	No. (%) of subjects in treatment group			
	Fexofenadine HCl			Pseudophedrine
	60 mg BID (N = 21)	60 mg fex + 120 mg pseudo BID (N = 22)	Total (N = 22)	120 mg BID (N = 22)
All	4 (19.0)	5 (22.7)	7 (31.8)	8 (36.4)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 29 - 少なくとも 1 名の被験者に発現した TEAE が発現した被験者数（発現率）
- 安全性評価対象集団（PJPR0043 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=21)		PSE120 (N=22)		FEX60+PSE120 (N=22)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Any class	4 (19.0%)	2 (9.5%)	8 (36.4%)	3 (13.6%)	5 (22.7%)	2 (9.1%)
感染症および寄生虫症	2 (9.5%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
リンパ節症	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
神経系障害	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
浮動性めまい	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
頭痛	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
眼障害	0	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
結膜炎	0	0	1 (4.5%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	FEX60 (N=21)		PSE120 (N=22)		FEX60+PSE120 (N=22)	
	All	Related	All	Related	All	Related
眼充血	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (13.6%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0
鼻出血	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0
呼吸障害	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
胃腸障害	0	0	4 (18.2%)	2 (9.1%)	0	0
腹部不快感	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0
便秘	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
悪心	0	0	2 (9.1%)	1 (4.5%)	0	0
嘔吐	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
関節痛	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
臨床検査	1 (4.8%)	0	1 (4.5%)	0	2 (9.1%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
血中リン増加	1 (4.8%)	0	0	0	2 (9.1%)	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (4.5%)	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_relation_s_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_relation_s_t_pjpr0043_i.rtf (- 14:54)

2.3.4.1 安全性に関するまとめ

FEX60 錠を単独、PSE120 錠を単独、又は FEX60 錠及び PSE120 錠の併用投与では、重篤な TEAE 及び試験中止に至る TEAE を認めず、忍容性は良好であった。

2.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（評価資料）

[Module 5.3.5.1-1 : EFC11243]

2.4.1 概要

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 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 を 1 日 2 回投与したときの 2 週間の有効性及び安全性について、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を対照とし検討した。

表 30 - 概要（EFC11243 試験）

治験実施計画書の識別コード： EFC11243 試験

治験の標題： 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 回投与したときの 2 週間の有効性及び安全性の検討（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）

医学専門家： XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

実施医療機関： 多施設共同試験（日本 3 施設）

公表文献： なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日： XXXX 年 XX 月 XX 日

最後の患者の完了日： XXXX 年 XX 月 XX 日

開発のフェーズ： 第Ⅱ/Ⅲ相

治験実施計画書の識別コード： EFC11243 試験

目的：

主要目的

- 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸プソイドエフェドリン 60 mg（以下、FEX60/PSE60）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（以下、FEX60/PSE120）を 1 日 2 回 2 週間投与したときの鼻閉スコアに対する有効性を、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（以下、FEX60）を対照として比較検討する。

副次目的

有効性

- 季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）、眼症状及び日常生活の支障度について、FEX60/PSE60 又は FEX60/PSE120 を 1 日 2 回 2 週間投与したときの有効性を、FEX60 を対照として比較検討する。

安全性

- FEX60/PSE60 又は FEX60/PSE120 を 1 日 2 回 2 週間投与したときの安全性を、FEX60 を対照として比較検討する。

治験方法： 第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、FEX60 1 日 2 回投与対照、並行群間比較試験

患者数：

予定：約 520 名

ランダム化：520 名

投与：FEX60 群：173 名、FEX60/PSE60 群：173 名、FEX60/PSE120 群：174 名

評価：

有効性：mITT 集団 520 名

FEX60 群：173 名、FEX60/PSE60 群：173 名、FEX60/PSE120 群：174 名

安全性：安全性解析対象集団 520 名

FEX60 群：173 名、FEX60/PSE60 群：173 名、FEX60/PSE120 群：174 名

被験者数の設定根拠：

カナダで実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験（PJPR0035）をもとに、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 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）である。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。

治験実施計画書の識別コード：EFC11243 試験

診断及び選択基準：

選択基準

1. 季節性アレルギー性鼻炎の患者。
 - 過去少なくとも2年間にわたり、スギ花粉の飛散時期に典型的なアレルギー性鼻炎の症状を有した。
2. 12歳以上の患者（同意取得時、性別は問わない）
3. 文書による同意が得られた患者。ただし、未成年の場合は、法的保護者（代諾者）から文書による同意の取得と同時に、患者本人からも文書によるアセントを取得する。

治験方法に関連する除外基準

1. 以下の基準のいずれかを満たさない被験者。

導入期 開始時

- スギ花粉に対する血清特異的 IgE 抗体定量検査結果が陽性である。
*同意取得日前 12 か月以内のスギ花粉に対するアレルギー診断のための検査結果（血清特異的 IgE 抗体定量又は皮膚テスト）がある場合、利用可能とする。
- 鼻閉スコアが2点以上とみなされる。
- 3鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の全ての症状を有し、眼症状を含む4症状合計スコアが6点以上とみなされる。

導入期の最後の3日間

- 鼻閉スコアが3日間連続で2点以上であり、かつ4点ではない。
 - 3鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の全ての症状を有し、眼症状を含む4症状合計スコアが3日間連続で6点以上である。
 - 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症状以上ない。
2. 本剤の有効性評価の妨げとなるような鼻疾患（肥厚性鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸、急性鼻炎、鼻中隔彎曲症等）を有する患者、及び導入期の最後の3日間に風邪様症状を併発した患者。
 3. 重症の喘息、気管支拡張症、高度な肝障害（劇症肝炎、肝硬変等）、腎障害（ネフローゼ症候群、急性腎不全、尿毒症等）、心疾患（うっ血性心不全、心筋梗塞等）、血液疾患（汎血球減少症、高度な貧血・白血球減少症・血小板減少症等）等及びその他の重篤な合併症を有している患者。
 4. 本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤使用・治療を受けている被験者。

本登録日前2週間（14日）以内

- 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン剤、血管収縮性点鼻剤、抗ヒスタミン薬又はプソイドエフェドリン/メチルエフェドリン/フェニレフリン/メトキシフェナミンを含む一般用医薬品（鼻炎薬、感冒薬等）、抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤

治験実施計画書の識別コード：EFC11243 試験

（漢方薬、グリチルリチン製剤を含む）、その他アレルギー様症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状等）に対する適応を有する薬剤

- ステロイド剤、免疫抑制剤、特異的免疫療法（抗原特異的減感作療法）、非特異的変調療法（ヒスタミン加γグロブリン製剤等の使用）
- 本剤の血中濃度に与える影響が大きいと考えられる薬剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質）

本登録日前 4 週間（28 日）以内

- ステロイド・デポ剤

本登録日前 1 年以内

- 鼻症状の治療のためのレーザー治療等による凝固法や切除手術
5. 他の治験に参加している患者又は同意取得前過去 6 か月以内に他の治験に参加した患者。
 6. 治験責任医師／治験分担医師により何らかの理由で不適とみなされた場合。

例えば、

- 被験者が非協力的又は治験の手順を遵守できなくなる可能性のある場合、
- 治験薬投与中に 2 日間以上、出張、旅行等で遠隔地に行く予定がある場合、
- 治験責任医師、治験分担医師、薬剤師、治験協力者、その他の治験スタッフ又は関係者等治験の実施に直接関与している 等

化合物に関する現在の知見に関連した除外基準

7. 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬（フェキソフェナジン塩酸塩を含む）及び塩酸プソイドエフェドリンに対する過敏症の既往のある患者。
 8. てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり、てんかん発作を誘発するおそれのある患者。
 9. コントロール不能の高血圧もしくは重症の冠動脈疾患、閉塞隅角緑内障、尿閉を合併する、あるいはアドレナリン作用薬に対して過敏症の既往のある患者（徴候としては不眠症、めまい、脱力、振戦、不整脈がある）。
 10. モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬を投与中もしくは本登録日前 14 日以内に投与した患者。
 11. 妊婦、授乳婦、効果的な避妊法を取っていない女性、妊娠検査に同意しない又は検査できない女性（閉経後 3 年経過している場合及び医学的に妊娠の可能性が否定されている場合は除く）。
 12. 薬剤性肝障害を発現するおそれのある以下の患者。
 - 基礎疾患として肝胆道系疾患がある患者
 - ALT が正常基準値範囲の上限の 3 倍を超える患者
-

治験実施計画書の識別コード：EFC11243 試験

被験薬（投与方法）：

使用製剤：

- フェキソフェナジン塩酸塩を 30 mg と塩酸プソイドエフェドリンを 60 mg 含有する配合錠（FEX 30 mg / PSE 60 mg 錠）
- フェキソフェナジン塩酸塩を 60 mg と塩酸プソイドエフェドリンを 60 mg 含有する配合錠（FEX 60 mg / PSE 60 mg 錠）
- フェキソフェナジン塩酸塩を 60 mg 含有する錠剤（FEX 60 mg 錠）
- FEX 30 mg / PSE 60 mg 錠及び FEX 60 mg / PSE 60 mg 錠と識別不能なプラセボ錠（FEX / PSE-P 錠）
- FEX 60 mg 錠と識別不能なプラセボ錠（FEX-P 錠）

用量：

導入期（単盲検）：

- FEX-P 錠 1 錠及び FEX / PSE-P 錠 2 錠
（投与 1 回あたりの投与量：プラセボ錠のみ）

治療期（二重盲検）：

- FEX60/PSE60 群：FEX 60 mg / PSE 60 mg 錠、FEX/PSE-P 錠及び FEX-P 錠各 1 錠
（投与 1 回あたりの投与量：FEX 60 mg / PSE 60 mg）
- FEX60/PSE120 群：FEX 30 mg / PSE 60 mg 錠 2 錠及び FEX-P 錠 1 錠
（投与 1 回あたりの投与量：FEX 60 mg / PSE 120 mg）
- FEX60 群：FEX 60 mg 錠 1 錠及び FEX/PSE-P 錠 2 錠
（投与 1 回あたりの投与量：FEX 60 mg）

投与方法：

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 回経口投与した。

バッチ番号：

導入期（単盲検）： XXXXXXXXXX

治療期（二重盲検）： XXXXXXXXXX

治験実施計画書の識別コード： EFC11243 試験

治験期間：

導入期間（単盲検）：1 週間

治療期（二重盲検）：2 週間

投与後観察期（二重盲検）：治験薬最終服薬後 3 日目まで

評価基準：

主要評価項目：

- 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

副次評価項目：

有効性：

- 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

安全性：

- 有害事象、臨床検査、バイタルサイン
-

有効性の評価方法及び評価時期：

鼻症状、眼症状及び日常生活の支障度のスコア：

3 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）、眼症状（眼のかゆみ、流涙）及び、日常生活の支障度のスコアは、被験者が記入する患者日誌より得た。

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 まで）及び夜間（PM7:00 以降 AM7:00 まで）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以下の評価基準に従ってスコアを患者日誌に記入した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11243 試験

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 年版より改変)

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—スコア化の試み— 奥田 稔ら アレルギーの領域 4(11):97より改変)

治験実施計画書の識別コード： EFC11243 試験

鼻腔所見：

治験責任医師／治験分担医師は、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以下の評価基準に従って評価した。

局所所見の程度分類

種類 \ 程度	+++	++	+	—
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 年版より）

患者の印象：

被験者は、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、効果等に対する「患者の印象」を下記の 7 段階で患者日誌に記載した。

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
-

治験実施計画書の識別コード： EFC11243 試験

統計手法：

解析対象集団：

有効性の主要解析対象集団：

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) 集団とした。

安全性の解析対象集団：

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の全体を安全性解析対象集団とした。

主要解析：

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。

副次解析：

有効性：

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）に対応した対比係数（1, 0, -1）、（2, -1, -1）、（1, 1, -2）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、経時推移を表す図を作成した。

安全性：

安全性解析対象集団を対象として、治療期の TEAE（Treatment Emergent Adverse Event）を投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサインにおいて PCSA（Potentially Clinically Significant Abnormality）又は臨床検査の基準範囲外について、投与群ごとに要約し、一覧表を作成した。

結論：

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。

2.4.2 治験対象集団

被験者の内訳、治験完了/中止例及び中止理由について、図 9 及び表 31に示す。

スクリーニングされた 734 名のうち、520 名が本治験に登録され、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。ランダム化されたすべての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 mITT 集団及び安全性解析対象集団となった。

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 名ずつ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事前の中止、であった。

図 9 - 被験者の内訳（EFC11243 試験）

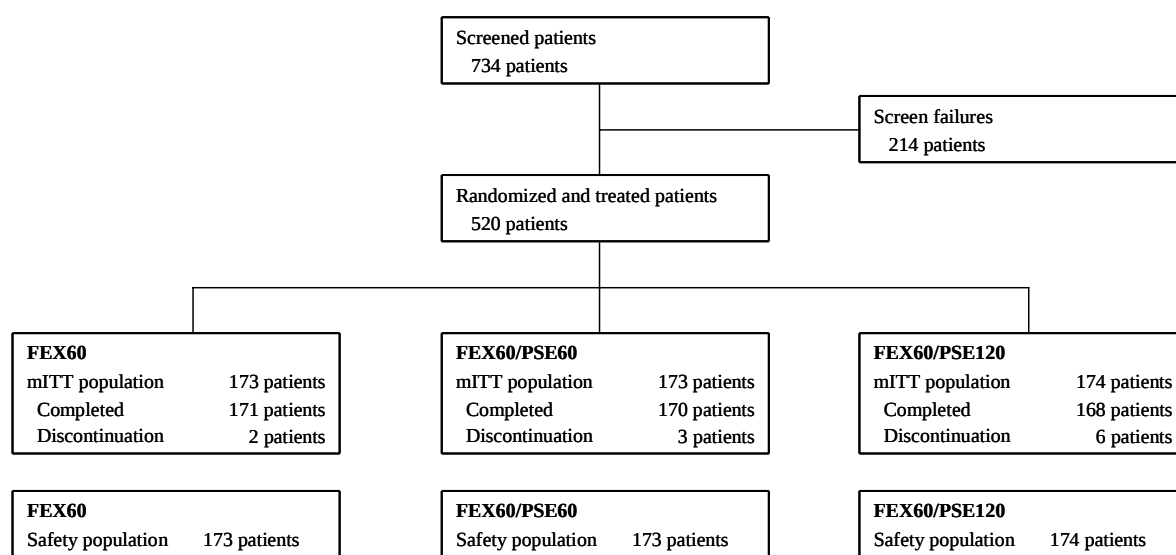


表 31 - 治験完了/中止例及び中止理由（EFC11243 試験）

	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)

2.4.3 被験者背景

mITT 集団の人口統計学的特性を表 32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 33、表 34、表 35に示す。

ベースラインの人口統計学的特性及び原疾患（季節性アレルギー性鼻炎）に関する特性は、3 投与群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。ベースラインの鼻閉スコアの全体の平均は 2.43 であり、FEX60 群 2.40、FEX60/PSE60 群 2.43、FEX60/PSE120 群 2.46 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 32 - 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
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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 33 - 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 34 - 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

- 19:18)

表 35 - 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%)

2.4.4 服薬状況

治療期の治験薬服薬期間を表 36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。

表 36 - 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_i.rtf (- 19:14)			

2.4.5 有効性

2.4.5.1 主要評価項目

mITT 集団を対象として、主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量（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 37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 38に示す。

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。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

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, 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大きく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。

表 37 - 鼻閉スコア期間平均変化量 - 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 38 - 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)

2.4.5.2 副次評価項目

mITT 集団を対象として、副次評価項目である鼻閉スコアの経時推移（表 39、表 40、図 10）、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（表 41）及び経時推移（表 42、表 43、図 11）、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（表 44）、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）（表 45）、及び、患者の印象（表 46）を示す。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）の経時推移については、[Module2.7.3 図 5] [Module2.7.3 図 6] [Module2.7.3 図 7] [Module2.7.3 図 8] 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、用量が増えるに従って大きく減少した。第 2 週の期間平均スコアについては、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 $p = 0.5570$ 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。

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、

2.7.6 個々の試験のまとめ

ディレグラ配合錠

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。週ごとの評価についても、第 1 週及び第 2 週ともに FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群において FEX60 群よりも合計スコアの減少が認められ（FEX60 群、FEX60/PSE60 群、FEX60/PSE120 群の LS mean の点推定値：第 1 週それぞれ -0.94、-1.16、及び -1.12、第 2 週それぞれ -1.14、-1.44、及び -1.60）、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。しかしながら、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。

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

鼻腔所見の変化に関しては、FEX60 群に比較して FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で鼻腔粘膜の腫脹を改善する等の効果が認められた。また、患者の印象では、治療期終了時には各群とも患者の印象が良い方向に増える傾向が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 39 - 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 40 - 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)

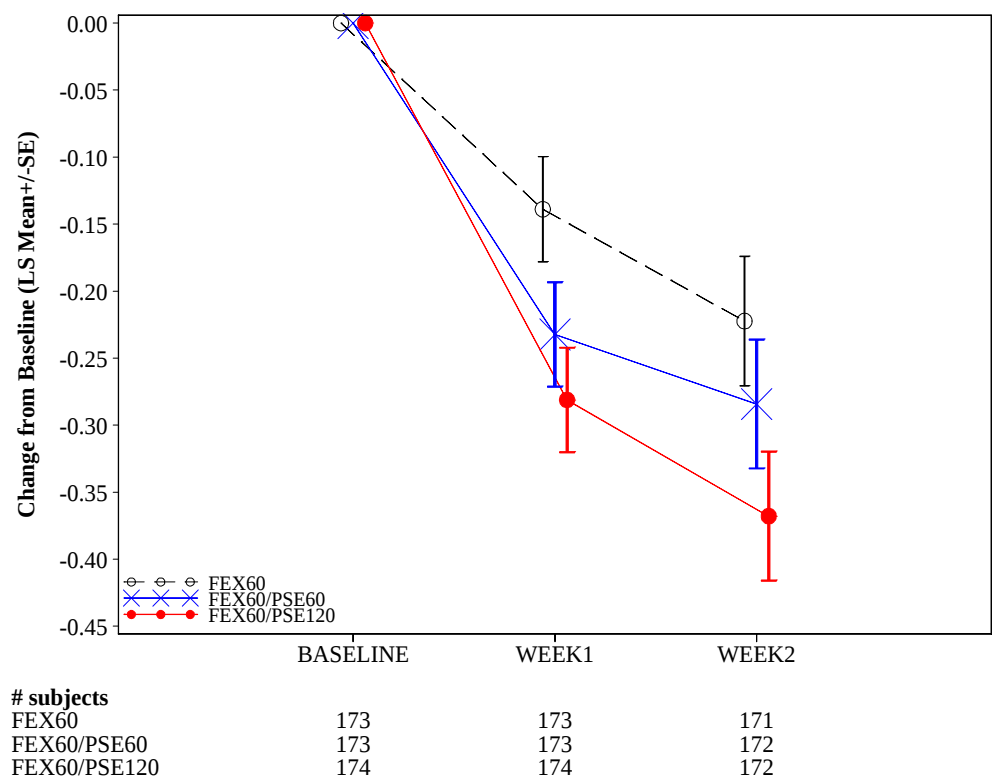
^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, nasal congestion score at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates, multiple comparison adjustment is performed for two pairwise comparisons with FEX60 group using Dunnett's method.

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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

図 10 - 鼻閉スコアの期間平均変化量：LS mean の推移（Weekly） - mITT 集団（EFC11243 試験）



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

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 41 - 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 42 - 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 43 - 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)

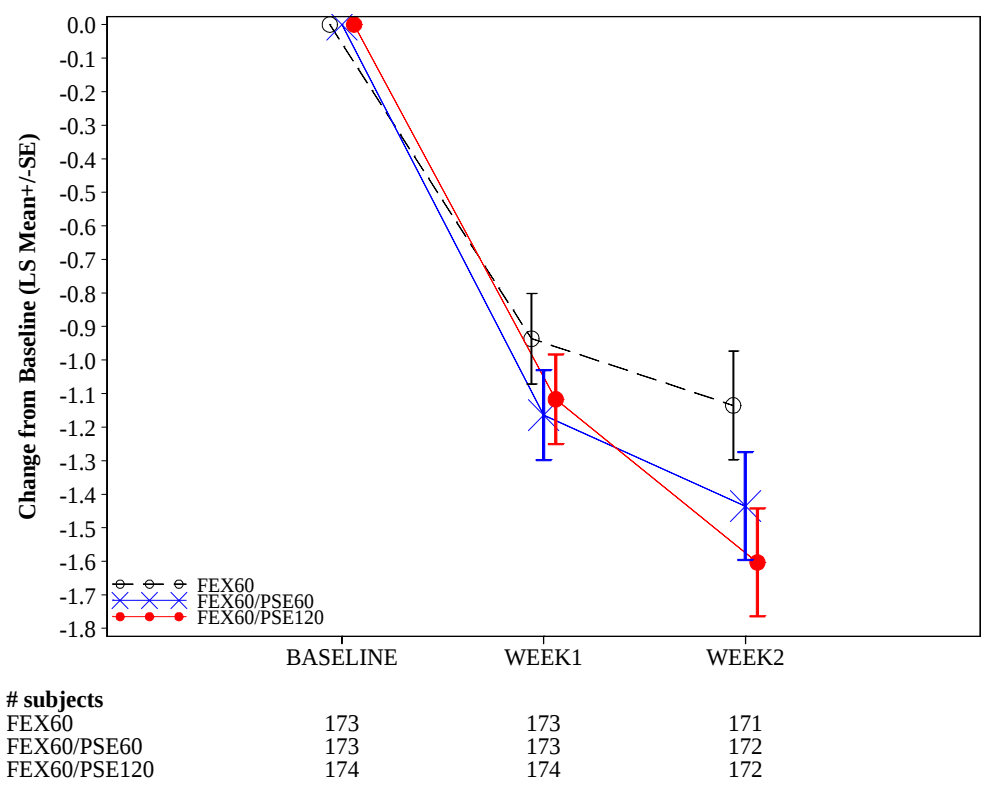
^a Using analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as independent variable, total score of 4 symptoms (TSS) at baseline and region (Tokyo, Osaka) as covariates, multiple comparison adjustment is performed for two pairwise comparisons with FEX60 group using Dunnett's method.

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 [REDACTED] - 19:24)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 ディレグラ配合錠

図 11 - 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)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 44 - 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.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 45 - 鼻腔所見（治療期終了時又は中止時） - mITT 集団（EFC11243 試験）

Nasal Findings	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
Swelling of the inferior turbinate mucosa			
+++	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%)
Color of the inferior turbinate mucosa			
+++	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%)
Amount of watery mucus			
+++	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%)
Properties of the nasal mucus			
+++	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%)

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.

表 46 - 患者の印象（治療終了時又は中止時） - mITT 集団（EFC11243 試験）

Patient's impression	FEX60 (N=173)	FEX60/PSE60 (N=173)	FEX60/PSE120 (N=174)
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

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.

2.4.5.3 有効性に関するまとめ

主要評価項目である鼻閉スコアの期間平均変化量について、FEX60/PSE120 群で 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。

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。4 症状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、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、いずれの群も FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。各症状別にスコアの期間平均変化量を比較した結果、くしゃみ及び鼻汁に関しては FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で、FEX60 群よりもスコアの減少がみられたが、いずれの症状別スコアも、FEX60 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。眼症状及び日常生活支障度については点推定値から一定の傾向がみられなかった。鼻腔所見、患者の印象については、FEX60 群に比較して FEX60/PSE60 群及び FEX60/PSE120 群で改善する傾向が認められた。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

安全性

2.4.5.4 有害事象

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 47 及び表 48 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 (Treatment Emergent SAE) 及び死亡例は認められなかった。FEX60/PSE60 群の 1 名 (0.6%) 及び FEX60/PSE120 群の 2 名 (1.1%) に、治験薬投与中止に至る TEAE (鼻咽頭炎、全身性皮疹) が認められた。このうち、FEX60/PSE120 群の 1 名 (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。

表 47 - TEAE の要約：例数 (%) - 安全性評価対象集団 (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)

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 48 - 因果関係が否定できない TEAE の要約：例数- 安全性評価対象集団（EFC11243 試験）

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

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

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

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

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

2.4.5.5 比較的良好にみられる有害事象

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 49 に、TEAE の重症度別、器官別大分類及び基本語別の発現率（[Module2.7.4 表 21]）に示す。

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%）に認められた。最も発現頻度が高かった治療期の TEAE は「鼻咽頭炎」であり、FEX60 群の 1 名（0.6%）、FEX60/PSE60 群の 4 名（2.3%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。次いで、「頭痛」が FEX60 群の 2 名（1.2%）及び FEX60/PSE120 群の 2 名（1.1%）に認められた。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（0.5%）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。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 49 - すべての TEAE ; 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (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=PRODOPSM016455\EFC11243\CSR\REPORT\PGM\ae_socpt_s_t_je.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae_socpt_s_t_je_i.rtf
(- 17:55)

2.4.5.6 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

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 50、重症度別、器官別大分類及び基本語別の発現率 ([Module2.7.4 表 22]) 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 が FEX60/PSE60 群の 1 件に「発疹」、FEX60/PSE120 群の 1 件に「頭痛」が認められたが、その他はすべて軽度であった。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE はすべて回復が確認された。

表 50 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE ; 例数 (%) - 安全性評価対象集団 (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)

2.4.5.7 死亡及び重篤な有害事象

本治験では、死亡例及び重篤な TEAE は認められなかった。

2.4.5.8 その他の重要な有害事象

2.4.5.8.1 治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った TEAE 症例の一覧を表 51 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（被験者番号 392002189）、FEX60/PSE120 群 1 名（被験者番号 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 51 - 試験の中止に至る TEAE 症例の一覧 - 安全性評価対象集団（EFC11243 試験）

症例番号 投与群	年齢 性別	発現日 ^a 期間（日）	器官別大分類器 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 1	神経系障害 頭痛	軽度 有 変更なし	有 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

2.4.5.8.2 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインは Potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSAs)により評価した。

臨床検査値について、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。これら変化の臨床的に重要でないと考えられた。

バイタルサインについて、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症例はなかった。

2.4.5.9 安全性に関するまとめ

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%) が因果関係が否定できない TEAE (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。また、最も発現頻度の高かった副作用は「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、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

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 2 部 表 2.7.4-12]）。

以上より、FEX60 群、FEX60/PSE60 群、及び FEX60/PSE120 群のいずれも忍容性は良好であった。

2.5 海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験（参考資料）

[Module5.3.5.1-2 : PJPR0035]

2.5.1 概要

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

表 52 - 概要（PJPR0035 試験）

治験実施計画書の識別コード : PJPR0035 試験
治験の標題 : A comparative study of the safety and efficacy of a twice-daily fexofenadine HCl 60 mg - pseudoephedrine HCl 120 mg combination versus its components alone in the management of ragweed seasonal allergy
治験責任医師 : XXXXXXXXXX 他
実施医療機関 : 17 施設（カナダ）
公表文献 : Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Ricard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1999 Jul;104(1):100-6.
治験期間 :
最初の患者の組入れ日 : XXXX 年 XX 月 XX 日
最後の患者の完了日 : XXXX 年 XX 月 XX 日
開発のフェーズ : 第Ⅲ相
目的 :
主要目的
ブタクサ季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg / 塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 配合錠（以下、FEX60/PSE120）を 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（以下、FEX60）及び 塩酸プソイドエフェドリン 120mg（以下、PSE120）を対照として比較検討する。
副次目的
- FEX 及び PSE のポピュレーションファーマコキネティクス（PPK）を検討する。 - 日常生活の支障度（仕事や学業）に対する効果を検討する。 - 被験者の健康状態を検討する。

治験実施計画書の識別コード：PJPR0035 試験

治験方法：

本治験は、ブタクサ花粉の時期に 600 名のブタクサアレルギー患者を対象とし、有効性及び安全性を検討した、多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験である。試験期間は約 3 週間で来院は 4 回であった〔スクリーニング及びベースライン確認の為に来院（Week1,2）、治療の為に来院（week3,4）〕。被験者は、試験登録への適格性及びベースラインのアレルギー症状の確認の為に単盲検下プラセボ導入期間（3～5 日間）の後、二重盲検下各治療群（FEX60 群、PSE120 群、FEX60/PSE120 群）へランダムに割付けられ、2 週間の治療が行われた。

患者数： 予定：600 ランダム化：652 投与：651

評価： 有効性：611 安全性：651

被験薬：

用量：フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 含有する配合錠（FEX 60 mg / PSE 120 mg 錠）

投与方法：1 日 2 回〔7:00 AM（±1 時間）及び 7:00 PM（±1 時間）〕2 週間、経口投与する。

プラセボ導入期： 3～5 日間

治療期： 2 週間

対照薬：

用量：フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 含有する錠剤（FEX 60 mg 錠）

塩酸プソイドエフェドリン 120 mg 含有する錠剤（PSE 120 mg 錠）

投与方法：1 日 2 回（7:00 AM 及び 7:00 PM）2 週間、経口投与する。

評価項目：

有効性：

くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血、鼻閉の 5 症状について、5 段階の患者評価により行われ、総症状スコア（TSS）、鼻閉スコア（NCS）及び鼻閉を除く総症状スコア（TSS-NCS）が有効性として評価された。被験者は、試験期間中毎日午後 7 時（±1 時間）の治験薬服薬前にアレルギー症状を記録した。アレルギー症状について、前 12 時間（Reflective）及び前 1 時間（instantaneous）を反映したスコアを記入した。

また、被験者は、単盲検期及び二重盲検期の初回投薬時の午後 7 時より 1 時間～3 時間の就寝前の症状についても記録した。

主要評価項目

- PSE に対する FEX/PSE の 7:00 PM reflective TSS-NCS のベースラインからの変化量
- FEX に対する FEX/PSE の 7:00 PM reflective NCS のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 日ごとの 7:00 PM reflective TSS 平均のベースラインからの変化量
 - 日ごとの 7:00 PM instantaneous TSS, NCS, TSS-NCS 平均のベースラインからの変化量
-

治験実施計画書の識別コード：PJPR0035 試験

- 就寝前 instantaneous TSS, NCS, TSS-NCS 平均のベースラインからの変化量
- 日ごとの 7:00 PM reflective 各症状スコア平均の ベースラインからの変化量

安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学所見及び 12 誘導心電図

薬物動態：血漿中 FEX/PSE 濃度

医療経済：仕事及び学業の生産性指数（WPAI）及び被験者の健康状態

統計手法：

有効性の主要評価項目である 7:00 PM reflective TSS-NCS 及び NCS のベースラインからの変化量の解析では、ベースラインの TSS-NCS 又はベースラインの NCS、施設、及び投与群を説明変数に用いた共分散分析（ANCOVA）モデルを適用した。主要解析については、intent-to-treat（ITT）集団と治験実施計画書適合 [protocol correct（PC）] 集団の両方を対象とした解析を行った。

仕事の生産性、学習の支障度について投与群ごとに記述的に示し、群間比較のために共分散分析モデルと Mantel-Haenszel 法を適用した。

有害事象は、MedDRA Version 5.1 を用いコード化し、MedDRA Version 6.1 を用いて報告した。

結論：

FEX/SPE 配合剤（FEX 60 mg / SPE 120 mg）の 1 日 2 回投与は、安全であり、忍容性もよく、ヒスタミンが介在する症状（鼻閉を除く総症状スコア）に対し PSE 単剤（PSE 120 mg BID）より効果的であり、ヒスタミンが介在しない症状（鼻閉スコア）に対し FEX 単剤（FEX 60 mg BID）より効果的であることが確認された。さらに、FEX/SPE 配合剤は、日常生活と仕事生産性において単剤（PSE あるいは FEX）より高い改善を示した。安全性データからも FEX 単剤の安全プロファイルと差はなかった。

2.5.2 治験対象集団

17 施設で 710 名がスクリーニングされ、そのうち 652 名がランダム化された。1 名が治験薬投与前に中止したため、652 名のうち 651 名が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 名全例を安全性評価対象集団とした。651 名が投与前及び投与開始後の 7:00PM Reflective 症状の評価が行われ、ITT 集団とした。ITT 集団の 651 名のうち、重要な治験計画書からの逸脱がなかった 611 名を主要な有効性評価項目の治験計画書適合（PC）集団とした。

2.5.3 被験者背景

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 72.47 kg 及び 168.15 cm であ

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

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 53）。

表 53 - 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
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)

2.5.4 服薬状況

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 54）。

表 54 - 治験薬服薬期間 - ITT 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)			

2.5.5 有効性の評価

主要評価項目の主要解析の結果（ITT 集団）の結果を表 55、表 56 示す。

FEX60/PSE120 群は、PSE120 群に比べ 7:00 PM reflective TSS-NCS（午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した鼻閉を除く総症状スコア）のベースラインからの変化量に有意なスコア減少を示した（ $p < 0.0001$ ）。また、FEX60/PSE120 群は、FEX60 群に対し 7:00 PM reflective NCS（午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した鼻閉症状スコア）のベースラインからの変化量に有意なスコア減少を示した（ $p = 0.0005$ ）。同様の結果が、PC 集団でも得られた。

有効性の副次評価項目である 7:00 PM reflective TSS（午後 7 時の服薬前 12 時間を反映した総症状スコア）、7:00 PM instantaneous TSS（午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した総症状スコア）、7:00 PM instantaneous NCS（午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した鼻閉症状スコア）及び 7:00 PM instantaneous TSS-NCS（午後 7 時の服薬前 1 時間を反映した鼻閉を除く総症状スコア）のベースラインからの変化量において、FEX60/PSE120 群は PSE120 群に比べ有意なスコア減少を示した。

表 55 - 投与群別 7PM reflective TSS-NCS の期間平均変化量 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)

Variable	Treatment group		
	Fexofenadine (n=218)	Pseudoephedrine (n=218)	Combination (n=215)
Baseline			
Mean $\pm$ SE ¹	8.19 $\pm$ 0.137	7.97 $\pm$ 0.138	7.84 $\pm$ 0.135
Double-blind Period			
Mean $\pm$ SE ¹	6.00 $\pm$ 0.147	6.51 $\pm$ 0.162	5.54 $\pm$ 0.165
Change from Baseline			
Mean $\pm$ SE ²	-2.05 $\pm$ 0.137	-1.42 $\pm$ 0.137	-2.32 $\pm$ 0.139
<u>Comparisons:</u>		p-values	
Overall treatment differences		0.0001 ³	
Fexofenadine vs Combination		0.1579 ³	
Pseudoephedrine vs Combination		0.0001 ³	
Treatment-by-site interaction		0.3078 ⁴	
Treatment-by-baseline interaction		0.2444 ⁵	

1 Within group mean and standard error

2 Least square mean and pooled standard error from ANCOVA model containing site, treatment and baseline

3 P-value from ANCOVA model containing site, treatment and baseline

4 P-value from ANCOVA model containing site, treatment, baseline and treatment-by-site interaction

5 P-value from ANCOVA model containing site, treatment, baseline, treatment-by-site interaction and treatment-by-baseline interaction

* TSS-NCS: Total Symptom Score, excluding Nasal Congestion Score

2.7.6 個々の試験のまとめ ディレグラ配合錠

表 56 - 投与群別 7PM reflective NCS の期間平均変化量 - ITT 集団 (PJPR0035 試験)

Variable	Treatment group		
	Fexofenadine (n=218)	Pseudoephedrine (n=218)	Combination (n=215)
Baseline			
Mean $\pm$ SE ¹	2.36 $\pm$ 0.030	2.34 $\pm$ 0.029	2.32 $\pm$ 0.031
Double-blind Period			
Mean $\pm$ SE ¹	1.98 $\pm$ 0.041	1.88 $\pm$ 0.041	1.76 $\pm$ 0.046
Change from Baseline			
Mean $\pm$ SE ²	-0.36 $\pm$ 0.040	-0.45 $\pm$ 0.040	-0.56 $\pm$ 0.040
<u>Comparisons:</u>	p-values		
Overall treatment differences	0.0023 ³		
Fexofenadine vs Combination	0.0005 ³		
Pseudoephedrine vs Combination	0.0590 ³		
Treatment-by-site interaction	0.1090 ⁴		
Treatment-by-baseline interaction	0.4171 ⁵		

1 Within group mean and standard error

2 Least square mean and pooled standard error from ANCOVA model containing site, treatment and baseline

3 P-value from ANCOVA model containing site, treatment and baseline

4 P-value from ANCOVA model containing site, treatment, baseline and treatment-by-site interaction

5 P-value from ANCOVA model containing site, treatment, baseline, treatment-by-site interaction and treatment-by-baseline interaction

* NCS: Nasal Congestion Score

2.5.6 安全性の評価

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ていた。その後、MedDRA Version 5.1 を用いて再コード化し、MedDRA Version 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、本申請では、これを CTD 第五部の添付資料とした。また、CTD 第二部では MedDRA/J 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。

2.5.6.1 有害事象

有害事象（TEAE）の要約を表 57に示す。

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

表 57 - 有害事象の要約：例数（%） - 安全性評価対象集団（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)

2.5.6.2 比較的良好にみられる有害事象

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 58 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、「神経系障害」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%）、

2.7.6 個々の試験のまとめ

ディレグラ配合錠

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。

2.5.6.3 死亡及び重篤な有害事象

本試験で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.6.4 その他の重要な有害事象

2.5.6.4.1 試験の中止に至る有害事象

試験の中止に至る TEAE 症例の一覧を表 59 に示す。

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（表 57）。試験の中止に至る TEAE として「不眠症」、「悪心」が多くみられた。

2.5.6.4.2 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査値は、3 群間で差はなかった。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。

2.5.7 医療経済

日常生活支障度の改善率、群間に差はなかった。すべての群で、仕事時間の損失の顕著な低下はみられなかった。仕事の生産性は、PSE120 群に比べ、FEX60/PSE120 群で有意な改善が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 58 - すべての TEAE の発現頻度 - 安全性評価対象集団 (PJPR0035 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%)
感染症および寄生虫症	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
血液およびリンパ系障害	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
代謝および栄養障害	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
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%)
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%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	Preferred Term	n (%)	All	Related	All	Related
嗜眠	0		0	1 (0.5%)	0	0
片頭痛	1 (0.5%)		1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0
錯感覚	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼障害	1 (0.5%)		0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)
眼乾燥	0		0	0	0	1 (0.5%)
羞明	0		0	0	0	1 (0.5%)
霧視	0		0	0	0	1 (0.5%)
結膜炎	1 (0.5%)		0	1 (0.5%)	0	0
眼刺激	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼部腫脹	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)		0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
耳そう痒症	0		0	0	0	1 (0.5%)
耳不快感	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
耳痛	1 (0.5%)		0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
心臓障害	0		0	6 (2.8%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)
動悸	0		0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)
頻脈	0		0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0
血管障害	0		0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ほてり	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高血圧	0		0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term n(%)						
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
皮膚および皮下組織障害	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
筋骨格系および結合組織障害	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
鼠径部痛	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋痙攣	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
排尿困難	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
尿路障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
膣出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
月経困難症	1 (0.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	8 (3.7%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
疲労	0	0	3 (1.4%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
胸部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
活力増進	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
冷感	0	0	0	0	1 (0.5%)	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%)	1 (0.5%)
無力症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

Primary System Organ Class	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
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
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、中毒および処置合併症	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

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

	FEX60 (N=218)		PSE120 (N=218)		FEX60/PSE120 (N=215)	
	All	Related	All	Related	All	Related
肉離れ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0

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

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=PRODOPSI\016455\OVERALL\CTD_2011_FDC\REPORT\PGM\ae_socpt_relation_s_t.sas

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
ディレグラ配合錠

表 59 - 治験の中止に至った TEAE 症例の一覧- 安全性解析対象集団（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
0567/0036 FEX60	29 F Caucasian	1 6	眼障害 結膜炎	重症 有 AE のため中止	無 回復 非重篤
		4 2	呼吸器、胸郭及び縦隔 障害 鼻閉	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
		7 1	心臓障害 頻脈	軽度 無 AE のため中止	有 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
		4 1	筋骨格系及び結合組織 障害 背部痛	中等度 有 変更なし	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
		1 5	呼吸器、胸郭及び縦隔 障害 咽喉乾燥	重度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		1 5	心臓障害 頻脈	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		1 5	精神障害 不眠症	重度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
		2 1	耳及び迷路障害 耳痛	軽度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		2 4	代謝及び栄養障害 食欲減退	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	耳及び迷路障害 耳痛	軽度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	皮膚及び皮下組織障害 冷汗	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		4 1	耳及び迷路障害 耳痛	軽度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		5 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		5 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
		5 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		5 1	一般・全身障害及び投 与部位の状態 無力症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		5 1	皮膚および皮下組織障 害 冷汗	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		1 .	精神障害 不眠症	中等度 無 AE のため中止	有 軽快 非重篤
		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
		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
		3 .	眼障害 眼刺激	中等度 無 AE のため中止	有 軽快 非重篤
		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
		7 9	臨床検査 好酸球数増加	中等度 無 AE のため中止	無 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
		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
0570/0006 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
		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
0570/0020 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
		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
		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
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
		7 9	臨床検査 好酸球数増加	中等度 無 AE のため中止	無 回復 非重篤
		7 9	臨床検査 好酸球数増加	中等度 無 AE のため中止	無 回復 非重篤
		7 9	臨床検査 好酸球数増加	中等度 無 AE のため中止	無 回復 非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
0574/0518 PSE120	19 M Asian	8	胃腸障害	中等度	有
		2	腹痛	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		8 2	胃腸障害 腹痛	中等度 無	有 回復
				AEのため中止	非重篤
0574/0527 PSE120	28 F Caucasian	2	精神障害	重度	有
		7	不眠症	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		2 8	胃腸障害 口内乾燥	重度 無	有 回復
				AEのため中止	非重篤
0576/0029 PSE120	46 M Black	2	腎及び尿路障害	中等度	有
		4	尿路障害	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		2 4	腎及び尿路障害 尿路障害	中等度 無	有 回復
				AEのため中止	非重篤
0577/0013 PSE120	36 M Caucasian	9	感染症及び寄生虫症	重度	無
		9	鼻咽頭炎	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		26 .	臨床検査 アラニン・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	軽度 無 変更なし	無 軽快 非重篤
0579/0002 PSE120	36 M Caucasian	2	神経系障害	中等度	有
		2	浮動性めまい	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		2 2	精神障害 不眠症	中等度 無	有 回復
				AEのため中止	非重篤
		3 1	皮膚及び皮下組織障害 多汗症	中等度 無	有 回復
				AEのため中止	非重篤
0583/0028 PSE120	16 M MultiRaci	3	胃腸障害	軽度	有
		5	悪心	無	回復
				AEのため中止	非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
	al	3 5	胃腸障害 腹痛	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
		2 1	神経系障害 頭痛	重度 有 変更なし	有 回復 非重篤
		2 10	神経系障害 睡眠の質低下	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		3 1	胃腸障害 悪心	中等度 有 変更なし	有 回復 非重篤
		3 1	神経系障害 頭痛	重度 有 変更なし	有 回復 非重篤
		5 1	神経系障害 頭痛	中等度 有 変更なし	有 回復 非重篤
		7 1	神経系障害 頭痛	中等度 有 変更なし	有 回復 非重篤
		9 1	神経系障害 頭痛	中等度 無 変更なし	有 回復 非重篤
		10 1	神経系障害 頭痛	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
		1 2	精神障害 不眠症	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
		1	臨床検査	重度	有
		2	心拍数増加	無	回復
				AEのため中止	非重篤
0567/0066	31	2	心臓障害	重度	有
FEX60/PSE120	F	3	動悸	無	回復
	Caucasian			AEのため中止	非重篤
		2	精神障害	中等度	有
		3	不眠症	無	回復
				その他の理由のため中止	非重篤
0570/0027	46	3	神経系障害	中等度	有
FEX60/PSE120	F	.	頭痛	有	軽快
	Caucasian			AEのため中止	非重篤
		3	精神障害	中等度	有
		5	不眠症	無	回復
				AEのため中止	非重篤
0576/0018	38	6	一般・全身障害及び投与部位の状態	中等度	有
FEX60/PSE120	F	8		無	回復
	Caucasian		易刺激性	AEのため中止	非重篤
		9	胃腸障害	中等度	有
		1	消化不良	無	回復
				変更なし	非重篤
0576/0022	58	3	精神障害	中等度	有
FEX60/PSE120	F	9	激越	無	回復
	Caucasian			AEのため中止	非重篤
		3	精神障害	重度	有
		9	不眠症	無	回復
				AEのため中止	非重篤
0576/0030	64	2	胃腸障害	中等度	有
FEX60/PSE120	F	8	悪心	無	回復
	Caucasian			AEのため中止	非重篤
		3	神経系障害	中等度	有
		4	頭痛	無	回復
				AEのため中止	非重篤
		3	精神障害	中等度	有
		4	不眠症	無	回復
				AEのため中止	非重篤

2.7.6 個々の試験のまとめ
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
		3 7	一般・全身障害及び投 与部位の状態 胸部不快感	中等度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
0579/0003 FEX60/PSE120	26 F Caucasian	3 10	精神障害 激越	重度 無 AE のため中止	有 回復 非重篤
		8 1	胃腸障害 悪心	中等度 有 AE のため中止	有 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