

再審査報告書

令和2年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ディレグラ配合錠
有 効 成 分 名	フェキソフェナジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリン
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	アレルギー性鼻炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成24年12月25日
再 審 査 期 間	6年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ディレグラ配合錠（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握すること。 1) 未知の副作用 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況 3) 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	心血管系（動悸、頻脈、高血圧、虚血性心疾患等）及び神経系（頭痛、痙攣等）有害事象の発現率
対象患者	本剤を新規に使用したアレルギー性鼻炎患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 26 年 7 月（最終登録症例の観察期間終了まで）
目標症例数 ^{*1}	1,000 例（安全性解析対象症例数）、1,250 例（登録例数） なお、安全性解析対象症例数 1,000 例のうち、16 歳未満の小児 100 例を調査症例として収集する。
観察期間	8 週間
実施施設数	307 施設
収集症例数	1,343 例
安全性解析対象症例数 ^{*1}	912 例
有効性解析対象症例数	877 例
備考	^{*1} 当初は 1,250 例の登録が確認されるまでと設定したが、脱落が増加する可能性も考慮して、登録症例が 1,250 例に到達後も 1,350 例に至るまで登録を継続した。しかしながら、症例の脱落の有無については調査票回収後でなければ把握出来なかったことから、最終的に安全性解析対象症例は 1,000 例に満たなかった。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

本剤の日本人におけるスギ抗原曝露後アレルギー性鼻炎に対する有効性評価を目的とした製造販売後臨床試験	
目的	日本人季節性アレルギー性鼻炎（Seasonal Allergic Rhinitis、以下、「SAR」）患者にスギ花粉を定量的、高濃度曝露した際の Total 鼻症状スコア（Total Nasal Symptom Score、以下、「TNSS」）の変化量を指標として、本剤経口投与の有効性を評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、単群試験
対象患者	<主な選択基準> • 日本人 SAR 患者 • 同意取得時において 20 歳以上、65 歳以下の者 <主な除外基準> • 通年性アレルギー性鼻炎患者 • 本試験結果に影響を及ぼす疾患を有する／あるいは医薬品を使用している者
実施期間	平成 26 年 6 月
用法・用量	本剤 2 錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg、塩酸ブソイドエフェドリンとして 120 mg）を 1 回、経口投与する。
観察期間	2 日間（試験薬投与の 3～9 日後に電話による安全性の後観察を行う）
予定症例数	解析対象症例として 24 例
評価項目	主要評価項目；

	本剤投与3時間後（抗原曝露5時間後）におけるTNSSのベースライン（抗原曝露2時間後）からの変化量
投与症例数	24例
安全性解析対象症例数	24例
有効性解析対象症例数	24例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象912例のうち、50例に57件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で3件以上）は表3のとおりであった。本調査での副作用発現割合は5.5%（50/912例）で、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）における副作用発現割合1.4%（5/347例）より高く、その理由は特定できなかったものの、本剤の投与期間や前治療薬の有無等の患者背景が異なっていること等が影響した可能性も考えられた。

また、小児（16歳未満）144例における副作用発現割合は2.8%（4/144例）であり、非小児（16歳以上）における副作用発現割合6.0%（46/768例）より高くはなかった。小児（16歳未満）で認められた副作用は、激越、頭痛、傾眠及び腹痛（各1例）であり、いずれも非重篤であった。

表3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
精神障害	5 (0.5)
不眠症	3 (0.3)
神経系障害	10 (1.1)
頭痛	4 (0.4)
心臓障害	5 (0.5)
動悸	4 (0.4)
胃腸障害	17 (1.9)
腹部不快感	3 (0.3)
腹痛	3 (0.3)
便秘	3 (0.3)
下痢	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (1.4)
口渇	12 (1.3)

MedDRA/J version 21.1

副作用の発現時期について、本剤投与開始から「2週以下」、「2週超4週以下」、「4週超6週以下」、「6週超8週以下」及び「8週超」の期間における副作用発現割合はそれぞれ4.2%（38/912例）、1.2%（9/755例）、0.2%（1/529例）、0%（0/375例）及び0.8%（2/263例）であった。本剤投

与開始から 2 週までの期間に発現する副作用が多く、本剤の投与が長くなるにつれて副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。

4.1.2. 重点調査事項

安全性解析対象 912 例における心血管系（動悸、頻脈、高血圧、虚血性心疾患等）有害事象の発現割合は 0.5%（5/912 例）であり、認められた事象は、動悸 4 例、頻脈及び血圧上昇 各 1 例であった。

安全性解析対象 912 例における神経系（頭痛、痙攣等）有害事象の発現割合は 1.6%（15/912 例）であり、2 例以上に認められた事象は、頭痛 4 例、不眠症 3 例及び傾眠 2 例であった。

いずれの有害事象に関しても、承認時までの国内外の臨床試験での発現頻度を踏まえると、本調査において発現頻度の上昇傾向は認められなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験

治療期間（1 日間）において、副作用が 2 例に 2 件認められたが、いずれも非重篤な傾眠であり、発現日中に無処置のまま回復した。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に入手し、再審査申請時までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 64 例 68 件、予測できない重篤な副作用は 45 例 51 件であった。また、再審査期間中に収集した予測できない非重篤な副作用は 227 例 271 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。多汗症、咳嗽、発熱及び熱感については、併用薬による影響や、併発した上咽頭炎等に関連して発現した可能性が考えられる症例もあったが、情報不足のために因果関係を評価困難な症例が多かった。その他の副作用についても、情報不足な報告が多かったものの、本剤との関連が明確な副作用は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報収集に努める。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	265	322	45	51	227	271
胃腸障害	32	35	7	7	25	28
口内炎	4	4	1	1	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	37	39	3	3	35	36
異常感	9	9	0	0	9	9
熱感	5	5	0	0	5	5
発熱	7	7	1	1	6	6
感染症および寄生虫症	14	14	2	2	12	12
上咽頭炎	4	4	0	0	4	4
血管障害	9	9	2	2	7	7
末梢冷感	5	5	0	0	5	5

呼吸器、胸郭および縦隔障害	40	42	2	2	38	40
咳嗽	9	9	0	0	9	9
口腔咽頭痛	4	4	0	0	4	4
鼻乾燥	4	4	0	0	4	4
鼻漏	4	4	0	0	4	4
神経系障害	25	26	11	11	14	15
意識消失	5	5	5	5	0	0
生殖系および乳房障害	19	19	0	0	19	19
勃起不全	8	8	0	0	8	8
皮膚および皮下組織障害	30	32	3	3	27	29
多汗症	10	10	0	0	10	10
臨床検査	25	26	0	0	25	26
体温低下	4	4	0	0	4	4
体重減少	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査での有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始 2 週間及び観察期間終了時点での全般改善度を、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」及び「悪化」の 5 段階で評価された。本剤投与開始 2 週間及び観察期間終了時点での全般改善度、並びに有効率（「著明改善」及び「改善」と評価された症例の割合）は、表 5 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）では、患者日記を用いて患者の印象を「大変良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらない」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「とても悪くなった」の 7 段階で集計しており、治療期終了時において「大変良くなった」及び「良くなった」症例の割合は、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 投与群で 40.5%（70/173 例）であった。本調査と承認時までの臨床試験では評価方法が異なることから直接比較はできないが、本調査結果に問題はなく、特段の対応は必要ないと判断した。

表 5 全般改善度及び有効率

	評価可能 症例数	全般改善度（例）					有効率
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
本剤投与 2 週間時	651	185	293	104	61	8	73.4%
観察期間終了時	830	297	365	91	68	9	79.8%

5.2. 製造販売後臨床試験

ベースライン（抗原曝露 2 時間後）に対する本剤投与 3 時間後（抗原曝露 5 時間後）の TNSS 変化量は -5.3 ± 3.2 （平均値 ± 標準偏差）であり、TNSS 値の低下が示された。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上