

フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸ブソイドエフェドリン配合錠

ディレグラ[®] 配合錠

使用成績調査(DEPARTURE試験)の 追加解析について

departure

Dellegra use for patients suffering from allergic rhinitis
under practical environment

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、ディレグラ[®]使用成績調査につきましては、2013年9月から2015年8月までを観察期間として、1,350例のご登録をいただき、1,343例の調査票を収集し終了しております。調査にご協力いただきましたことを改めて御礼申し上げます。

この度、本調査データの追加解析により、予定の8週間もしくはそれを超えて投与を継続した症例、中止理由で分類したサブグループ別の安全性、有効性およびQOLについて評価しましたのでご報告申し上げます。

追加解析の結果、実臨床での本剤の使用状況は、おおよそ中等～最重症鼻炎患者に対して使用され、80%以上の患者は医師により症状改善のため2週間を超えての本剤投与が必要と判断され治療が継続されましたが、2週間以上の投与によって副作用の発現頻度が増加することはなく、QOLは改善しました。一方、本剤で治療効果が認められない、もしくは副作用が発現した患者では早期に投与が中止され、漫然と投与が継続されることはありませんでした。

なお、詳細につきましては別添資料をご参照いただきますようお願い申し上げます。本剤の適正使用のためのご参考にしていただけましたら幸甚に存じます。

弊社といたしましては、本剤の特性を把握し、より安全にご使用いただくために適正使用の推進を図る所存です。引き続きご理解とご協力を賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2018年1月

サノフィ株式会社

使用成績調査

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を確認するため、2013年9月～2015年8月を調査期間とし、中央登録方式にて調査予定症例数1,000例（このうち16歳未満の小児100例）の調査を実施し、1,350例が登録され1,343例の調査票を収集して終了した。

なお、第5回安全性定期報告以降に調査票の生データに変更はなかったため、本調査の詳細については第5回安全性定期報告と同様であるが、今般、使用成績調査データの再解析を行い、本剤継続状況の詳細、並びに予定した8週間の観察期間中に投与を中止した理由を確認し、8週間の観察期間もしくはそれを超えて本剤の投与を継続した患者、中止理由で分類したサブグループ別の安全性、有効性、及びQOLを評価した。

1. 使用成績調査結果の要約

1.1. 患者内訳

本調査の安全性評価対象は912例、有効性評価対象は877例であった。

安全性評価対象集団の平均年齢は34.8歳、男女の割合は同程度であった。また、通年性アレルギー性鼻炎患者は500例（54.8%）、季節性アレルギー性鼻炎患者は412例（45.2%）で、全体の約6割（556例）は罹病期間が1年以上であった。アレルギー性鼻炎の病型では、鼻閉型（380例、41.7%）及び充全型（298例、32.7%）が多くみられた。投与前重症度は、中等症以上が804例（88.2%）で、うち最重症283例（31.0%）、重症が342例（37.5%）であった。

1.2. 安全性

安全性評価対象912例中、副作用は50例（57件）に発現し、その割合は5.48%であった。主な内訳は、口渇12例（1.32%）、頭痛並びに動悸が各4例（0.44%）、不眠症、腹部不快感、腹痛、便秘、並びに下痢が各3例（0.33%）であった。重篤な副作用は動悸が1例（1件）に認められた。重篤な動悸は本剤投与開始日2日目に認められ、本剤中止により回復した。

発現時期別の副作用発現割合は、投与開始2週以内で4.17%（38/912例）、2週超4週以内で1.19%（9/755例）、4週超6週以内で0.19%（1/529例）、6週超8週以内で0%（0/375例）、及び8週超で0.76%（2/263例）であった。副作用の多くは投与後2週以内に認められ、投与期間に伴い発現割合が高くなる副作用は認められなかった。

重点調査項目の心血管系事象は5例（0.55%）に認められ、その内訳は動悸4例（0.44%）、頻脈、血圧上昇が各1例（0.11%）とすべて既知の事象であった。また、神経系事象は15例（1.64%）に認められ、その内訳は頭痛4例（0.44%）、不眠症3例（0.33%）、傾眠2例（0.22%）、激越、初期不眠症、浮動性めまい、体位性めまい、味覚異常、嗅覚錯誤、振戦が各1例で、嗅覚錯誤以外はすべて既知の事象であった。

薬物耐性、薬物依存の報告はなかった。また、安全性評価対象から除外された患者431例に認められた副作用は残留薬剤存在（1例1件）のみで、重篤な副作用は認められなかった。

1.3. 使用成績調査からの知見

投与期間を8週間とした本調査での副作用発現割合(5.48%)は、投与期間が2週間に設定されていた国内臨床試験での副作用発現割合(1.44%、5/347例)よりも高かったが、ほとんどが非重篤であり、投与期間の延長に伴い発現頻度が増加する事象及び安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

2. 再解析データの要約

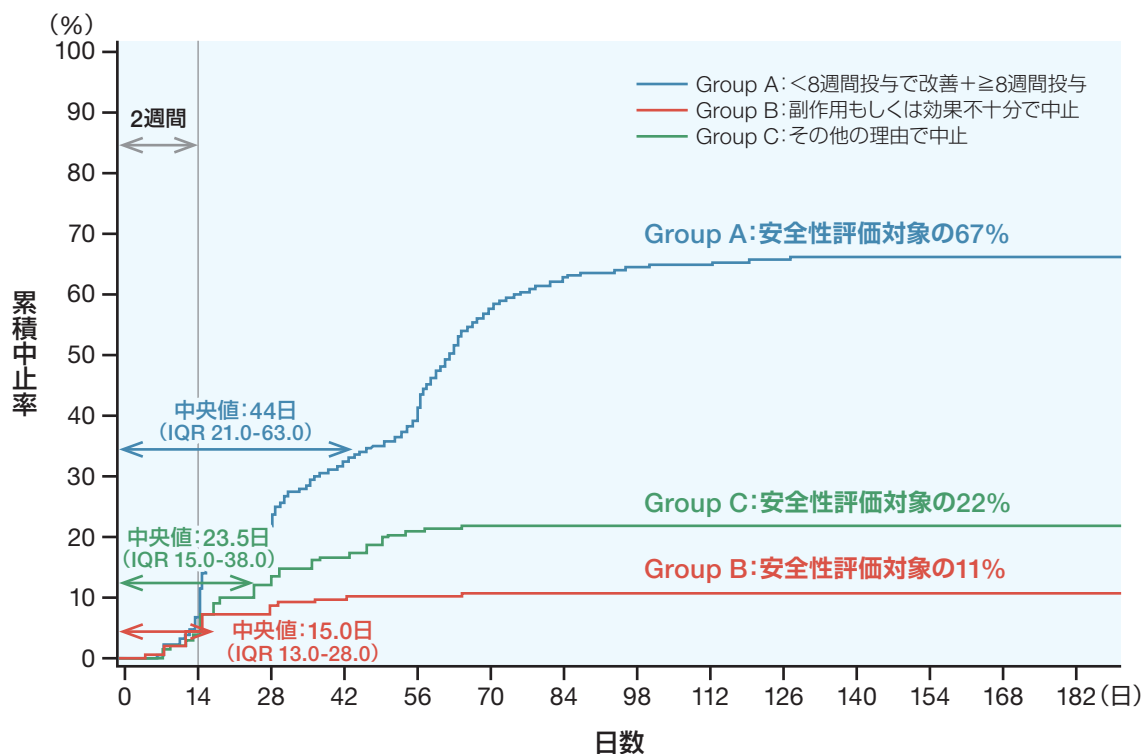
2.1. 患者内訳

安全性評価対象912例のうち、286例が観察期間の8週間もしくはそれを超えて本剤の投与を継続した。投与を中止した626例中、321例は症状の改善により8週間の観察期間を完了するより前に投与を中止し、このうち76例のみが2週間で投与を中止することができた。つまり、全体の約2/3(607例)は、症状の改善により8週間より前に本剤投与を中止したか、医師により8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断された患者であった(**Group A**、**図1**)。一方、副作用により投与を中止した患者は38例、効果不十分のため投与を中止した患者は65例で、約1割(103例)の患者は本剤による有益な効果がもたらされることなく、その約3/4(78例)が投与開始から4週間以内に本剤投与を中止した(**Group B**、**図1**)。その他の理由で本剤を中止した患者は202例で(**Group C**、**図1**)、そのうち196例は、初回来院以降来院なし(初回処方以降観察期間内に来院がない患者を含む)など、非医学的理由による中止であった(**表1**)。

安全性評価対象912例のうち、2週間以内に投与を中止した症例は162例であった。

本剤の投与期間(中央値)は、症状の改善により8週間より前に投与を中止した、あるいは医師により8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断された患者で44日(interquartile range、IQR:21.0-63.0)、副作用もしくは効果不十分で投与中止した患者では15日(IQR:13.0-28.0)で、その他の理由で8週間以前に投与中止した患者では23.5日(IQR:15.0-38.0)であった(**図1**)。

図1 中止理由別継続的中止状況(使用成績調査・安全性評価対象集団)



IQR: interquartile range

表1 投与中止状況の内訳(使用成績調査・安全性評価対象集団)

	安全性評価対象 n=912	
	n	(%)
投与完了(8週間以上)	286	(31.4)
投与中止	626	(68.6)
8週間の観察期間終了前に症状改善	321	(35.2)
副作用	38	(4.2)
効果不十分	65	(7.1)
その他の理由	202	(22.1)

本剤投与後に他の治療に切り替えたことが確認できた患者の割合は、8週間もしくはそれを超えて投与を継続した患者では7.0% (20/286例)、投与中止した患者では21.2% (133/626例)であった。本剤投与により症状が改善した場合には、投与を中止あるいは他の治療への切り替えがなされており、漫然と投与が継続されることはなく、実臨床の場で適切に本剤が使用されていることが示された。

アレルギー性鼻炎の種類別では、8週間もしくはそれを超えて投与を継続した患者は、季節性 (24.0%) に比べ通年性 (37.4%) で多く、逆に、8週間の観察期間終了以前に症状が改善し、投与を中止した患者は、通年性 (30.0%) に比べ季節性の方が多かった(表2)。

表2 アレルギー性鼻炎の種類別本剤投与中止状況の内訳(使用成績調査・安全性評価対象集団)

	通年性 n=500		季節性 n=412	
	n	(%)	n	(%)
投与完了(8週間以上)	187	(37.4)	99	(24.0)
投与中止	313	(62.6)	313	(76.0)
8週間の観察期間終了前に症状改善	150	(30.0)	171	(41.5)
副作用	23	(4.6)	15	(3.6)
効果不十分	42	(8.4)	23	(5.6)
その他の理由	98	(19.6)	104	(25.2)

2.2. 安全性

副作用を発現した患者は全体で50例(5.5%)であった。本剤投与期間別では、投与期間が2週以内の患者(162例)で19例、2週超4週以内の患者(229例)で16例、4週超6週以内の患者(149例)で5例、6週超8週以内の患者(111例)で4例、8週超の患者(261例)で6例であり、投与期間の延長に伴い副作用の発現頻度が増加することはないと考えられた。また、投与中止した患者での副作用発現割合(7.0%、44/626例)は8週間もしくはそれを超えて投与を継続した患者での発現割合(2.1%、6/286例)に比べて高かった。副作用を発現した50例のうち、約4/5(39例)が副作用/効果不十分(36例)あるいはその他の理由(3例)により投与を中止した患者であり、そのうち36例は投与後3週間以内(うち31例は投与後2週間以内)に副作用を発現した。副作用を発現した患者の約1/5(11例)が、症状の改善により8週間より前に本剤投与を中止、又は8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断された患者で、副作用の発現時期は1例を除き投与後3週間以内であった。

2.3. QOL

QOL評価対象376例のうち、症状の改善により8週間より前に投与を中止した、あるいは医師により8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断された患者(**Group A**)は264例、副作用もしくは効果不十分で投与中止した患者(**Group B**)は37例で、その他の理由で8週間以前に投与中止した患者(**Group C**)は75例であった(表3)。

表3 投与中止理由別のQOL(使用成績調査・QOL評価対象集団)

QOL評価項目	Group A n=264			Group B n=37			Group C n=75		
	変化平均*	標準偏差	P値	変化平均*	標準偏差	P値	変化平均*	標準偏差	P値
自覚症状 (鼻・眼症状)	-1.1	0.73	<0.001	-0.5	0.77	0.001	-0.8	0.67	<0.001
QOLドメイン									
日常生活	-1.1	0.9	<0.001	-0.3	0.71	0.015	-1	0.95	<0.001
戸外活動	-0.9	0.99	<0.001	-0.1	0.61	0.194	-0.5	1.07	<0.001
社会生活	-0.6	0.83	<0.001	0	0.5	0.813	-0.5	0.89	<0.001
睡眠	-1.2	1.14	<0.001	-0.3	0.9	0.083	-1.2	1.23	<0.001
身体活動	-0.9	1	<0.001	-0.1	0.84	0.673	-0.8	1.13	<0.001
精神生活	-1	0.94	<0.001	-0.2	0.59	0.134	-0.8	1.04	<0.001
総括的状态	-2	1.12	<0.001	-0.5	1.03	0.007	-1.6	1.12	<0.001

*: 本剤投与前及び最終観察終了時に評価したスコアの差の平均値

症状の改善により8週間より前に投与を中止した、あるいは医師により8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断された患者(**Group A**)は、鼻づまりを含む鼻と眼に関する自覚症状、QOL各ドメイン、総括的状态すべてで投与前よりスコアが減少、すなわち改善が認められ、特に自覚症状、日常生活、睡眠、精神生活、並びに総括的状态では1以上のスコア減少が認められた。副作用もしくは効果不十分で投与中止した患者(**Group B**)では、スコアの減少は0.5以内で他のGroupに比べ本剤投与によるQOL改善効果は小さかった。その他の理由で8週間以前に投与中止した患者(**Group C**)では、自覚症状、QOL各ドメイン、総括的状态すべてで投与前よりスコアが減少した(表3)。

2.4. 再解析データからの知見

使用成績調査データの再解析では、全体の約1/3(321例)が症状の改善により8週間より前に本剤投与を中止し、別の約1/3(286例)が医師の判断で8週間もしくはそれを超えて投与が必要と判断され、これらの患者が全体の約2/3(607例)を占めた。これらの患者の投与中止までの日数の中央値は44日(IQR:21.0-63.0)で、投与後2週間で認められた有効性は投与終了時でも継続され、投与終了時のQOL評価でも最もQOLの改善が認められた。副作用は11例で発現し、1例を除き投与後3週間以内に発現したことから、この患者集団にとって適切な投与期間で治療されたと考えられた。

また、8週間もしくはそれを超えて本剤を継続投与した患者における通年性・季節性アレルギー性鼻炎患者の割合は、通年性の37.4%(187例)に対し季節性では24.0%(99例)で、通年性患者で本剤の使用期間が長い傾向にあった。

副作用により投与を中止した患者は38例、効果不十分のため投与を中止した患者は65例で、約1割(103例)の患者は本剤による有益な効果もたらされることなく、その約3/4(78例)が投与開始から4週間以内に本剤投与が中止された。これらの患者の投与中止までの日数の中央値は15日(IQR:13.0-28.0)で、36例で副作用が発現し、そのほとんどが投与後3週間以内に生じた。

その他の理由で中止した患者は202例で、そのうち196例は非医学的理由による中止であった。これらの患者の投与中止までの日数の中央値は23.5日(IQR:15.0-38.0)で、副作用を発現した症例は3例であった。

発現した副作用のほとんどが投与開始後3週以内に発現したもので、投与期間の延長に伴い副作用の発現頻度が増加する傾向も認められなかった。また、患者の多くが、症状の改善が認められた段階で本剤の服用を中止するか、あるいは他の治療に切り替えており、添付文書に基づいて適切に本剤を使用していることが確認された。

3. 結論

これまでに得られた使用成績調査及びその再解析の結果から、本剤は、実臨床で概ね対象とされるべき中等症～最重症のアレルギー性鼻炎患者に対して使用されており、80%以上の患者は、医師により症状改善のため2週間を超える投与が必要と判断され治療を継続していた。また、2週間以上の投与によって副作用の発現頻度が増加することはなく、継続によりQOLが改善した。一方、本剤で治療効果が認められない、もしくは副作用が発現した患者では、早期に投与が中止され、漫然と投与が継続されていることはなかった。