

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析  
オノン®ドライシロップ 10%

**2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法**

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す。

**表 2.7.1-1 用語及び略号一覧**

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
IS	内標準物質
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析  
オノン®ドライシロップ10%

**目次**

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法 .....	2
2.7.1.1	背景及び概観 .....	4
2.7.1.2	個々の試験結果の要約 .....	5
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析 .....	5
2.7.1.4	付録 .....	5

**表**

表 2.7.1-1	用語及び略号一覧 .....	2
表 2.7.1.1.2-1	分析方法及びバリデーション試験 .....	4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

申請する製剤は、「気管支喘息」を効能・効果として既承認のオノン®ドライシロップ 10% であり、ONO-1078 として重量の 10%（力価）を含有するドライシロップ剤である。本申請に関わる臨床試験では市販後製品を治験薬として用いた。したがって、本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.1.1.2 分析法の概観

ヒト血漿中 ONO-1078 濃度の測定は、IS を用いた LC/MS/MS 法にて行った。血漿中の ONO-1078 及び IS は酢酸エチルを用いて液 - 液抽出を行い、測定に供した。血漿中濃度測定法のバリデーション試験結果を表 2.7.1.1.2-1 に示した。血漿中 ONO-1078 の定量下限は 2.00 ng/mL であった。また、検量線の直線性及び再現性が確認され、特異性に問題はなかった。

表 2.7.1.1.2-1 分析方法及びバリデーション試験

動物種/試料	ヒト/血漿		
試料の使用量 (μL)	100		
測定対象物質	ONO-1078		
バリデーションの種類	Full		
分析方法	LC/MS/MS		
定量下限 (LLOQ)	2.00 ng/mL		
定量範囲 (重み付け)	2.00~200 ng/mL (1/y)		
特異性	適 (6 例)		
同時再現性 (日内再現性)	真度	2.00 ng/mL 5.00~200 ng/mL	-10.1% -9.8~-1.0%
	精度	2.00 ng/mL 5.00~200 ng/mL	7.8% 3.1~6.9%
日間再現性	真度	2.00 ng/mL 5.00~200 ng/mL	0.2% -6.5~1.1%
	精度	2.00 ng/mL 5.00~200 ng/mL	12.2% 1.0~6.1%
回収率	ONO-1078	8.00~160 ng/mL : 93.9~98.8%	
	IS	50.0 ng/mL : 95.4%	
試料安定性	温度	期間	
保管安定性	-20℃	6 カ月	
凍結融解繰り返し安定性	-20℃/室温	2 回	
分析用サンプル溶液中安定性	4℃	48 時間	
実施施設	[REDACTED]		
測定法を用いた臨床試験	ONO-1078-33		
試験番号	[REDACTED] 2041		

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.1.4 付録

本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

## 2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**2.7.2 臨床薬理試験**

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示した。

**表 2.7.2-1 用語及び略号一覧**

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALAG	吸収のラグタイム
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC12h	時間 0 から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
CL/F	経口クリアランス
CV	変動係数
FIXED	固定値
Ka	吸収速度定数
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	消失半減期
Vd/F	見かけの分布容積

## 目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	2
2.7.2.1	背景及び概観.....	4
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	5
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	6
2.7.2.4	特別な試験.....	13
2.7.2.5	付録.....	13

## 表

表 2.7.2-1	用語及び略号一覧.....	2
表 2.7.2.1.1-1	PPK 解析に用いた試験の要約.....	4
表 2.7.2.1.2-1	小児と成人の PK の比較に用いた試験の要約.....	5
表 2.7.2.3.1.1-1	解析対象とした試験の一覧.....	6
表 2.7.2.3.1.1-2	PPK パラメータの共変量候補.....	7
表 2.7.2.3.1.2-1	PPK 解析における最終モデル式とパラメータ推定値.....	7
表 2.7.2.3.1.3-1	ブートストラップ法に基づくモデルバリデーションの結果.....	9
表 2.7.2.3.2-1	小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) , 成人に ONO-1078 を 225 mg 投与したときの PK パラメータ.....	11
表 2.7.2.5-1	PPK 解析の要約.....	14
表 2.7.2.5-2	小児と成人の PK を比較した結果の要約.....	15

## 図

図 2.7.2.3.1.3-1	血漿中濃度の実測値と最終モデルによる予測値の関係.....	8
図 2.7.2.3.1.3-2	血漿中濃度の実測値と最終モデルによるベイズ推定値の関係.....	9
図 2.7.2.3.2-1	小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) , 成人に ONO-1078 を 225 mg 投与したときの血漿中濃度推移図.....	11
図 2.7.2.3.2-2	小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) , 成人に ONO-1078 を 225 mg 投与したときの Cmax.....	12
図 2.7.2.3.2-3	小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) , 成人に ONO-1078 を 225 mg 投与したときの AUC.....	12

## 2.7.2 臨床薬理試験 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.2.1 背景及び概観

本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。本項では、小児（4～14 歳のアレルギー性鼻炎患者及び 3～14 歳の気管支喘息患者）に ONO-1078 ドライシロップを経口投与したときの PK を PPK 解析により評価した。また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は 10～14 歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は 10～15 歳のアレルギー性鼻炎患者を対象としていることから、これまでに得られている小児の血漿中濃度データを 3～9 歳及び 10～14 歳でサブグループ解析し、成人に ONO-1078 カプセルを経口投与したときの PK と比較した。

#### 2.7.2.1.1 PPK 解析

小児のアレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験（ONO-1078-33）及び小児の気管支喘息患者を対象とした市販後臨床試験（09-601-0001（再審査時の既提出資料））の 2 試験の成績を併合し、小児における ONO-1078 の PK を PPK 解析により評価した。なお、既提出資料の市販後臨床試験（09-601-0001）の成績は[5.3.6-3 プランルカスト水和物ドライシロップ 市販後臨床試験 小児の気管支喘息患者における血漿中薬物濃度測定試験（09-601-0001）]に示した。

PPK 解析に用いた試験の要約を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

表 2.7.2.1.1-1 PPK 解析に用いた試験の要約

治験実施計画書番号	試験	被験者の種類	被験者数* (例)	用法・用量 <sup>†</sup> , 投与経路, 投与期間	剤形	試験報告書の添付場所
ONO-1078-33	一般臨床試験	アレルギー性鼻炎患者	76	5.6～8.3 mg/kg/日, 1 日 2 回最大 20 週間経口投与（食後）	DS	5.3.3.5-1
09-601-0001	市販後臨床試験	気管支喘息患者	22	3.5 mg/kg, 1 日 2 回最大 8 週間経口投与（食後）	DS	5.3.6-3（再審査時の既提出資料）

DS：ドライシロップ

\*：解析に含めた例数

†：ONO-1078 としての用量

#### 2.7.2.1.2 小児における PK

小児のアレルギー性鼻炎患者及び気管支喘息患者を対象とした 2 試験（ONO-1078-33 及び 09-601-0001）の成績を用いて小児における PK を評価した。また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は 10～14 歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は 10～15 歳のアレルギー性鼻炎患者を対象として実施していることから、小児を対象とした上記 2 試験で得られた血漿中濃度データを 3～9 歳及び 10～14 歳でサブグループ解析した。これらの結果について、健康成人を対象とした 2 試験（ONO-1078-17（ONO-1078 ドライシロップの「気管支喘息」申請時の既提出資料）／

## 2.7.2 臨床薬理試験

オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

ONO-1078-18 (ONO-1078 カプセルの「気管支喘息」申請時の既提出資料) の成績を用いて解析した成人の PK と比較した。なお、既提出資料の健康成人を対象とした 2 試験 (ONO-1078-17, ONO-1078-18) の成績は[1.13.1.2.2 第 2 部に相当する資料 (CTD の概要 (サマリー) )]に示した。

比較に用いた試験の要約を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.2.1.2-1 小児と成人の PK の比較に用いた試験の要約

治験実施 計画書 番号	試験	被験者 の 種類	被験者 数* (例)	年齢 <sup>†</sup> (歳)	用法・用量 <sup>‡</sup> , 投与経路, 投与 期間	剤形	試験報告 書の添付 場所
ONO-1078-33	一般臨床 試験	小児アレ ルギー性 鼻炎患者 男女	76	10.0 (4~14)	5.6~8.3 mg/kg/ 日, 1 日 2 回最大 20 週間反復経口 投与 (食後)	DS	5.3.3.5-1
09-601-0001	市販後 臨床試験	小児気管 支喘息患 者男女	22	6.5 (3~14)	3.5 mg/kg, 1 日 2 回最大 8 週間反復 経口投与 (食後)	DS	5.3.6-3 (再 審査時の既 提出資料)
ONO-1078-17	吸収比較 試験	健康成人 男性	6	24.5 (21~36)	225 mg 単回経口 投与 (食後)	Cap	1.13.1.2.2 (「小児気 管支喘息」 申請時の既 提出資料)
ONO-1078-18	第 I 相 試験	健康成人 男性	5	27.0 (26~32)	225 mg 単回経口 投与 (食後)	Cap	1.13.1.2.2 (「気管支 喘息」申請 時の既提出 資料)

DS : ドライシロップ, Cap : カプセル

\* : 解析に含めた例数

† : 中央値 (範囲)

‡ : ONO-1078 としての用量

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 PPK 解析

PPK 解析の要約を表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.3.1.1 PPK 解析の対象

4～14 歳のアレルギー性鼻炎患者（季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者）を対象とした一般臨床試験（ONO-1078-33）では、治験薬投与開始 4 週後、12 週後、終了時のいずれかにおいて、血漿中薬物濃度測定用の採血が可能であった被験者 76 例について、投与後 1～3 時間、3～6 時間及び 6～10 時間のうち、いずれか 2 時点で採血を実施した。得られた血漿中濃度データ（採血点数 138 点）に加えて、3～14 歳の気管支喘息患者 22 例を対象とした市販後臨床試験（09-601-0001（ONO-1078 ドライシロップの再審査時の既提出資料））において得られた血漿中濃度データ（採血点数 54 点）を PPK 解析に用いた。解析対象とした試験の一覧を表 2.7.2.3.1.1-1 に、PPK パラメータの共変量候補として検討した項目を表 2.7.2.3.1.1-2 に示した。

表 2.7.2.3.1.1-1 解析対象とした試験の一覧

治験実施 計画書番号	対象	用法・用量*, 投与期間	例数 <sup>†</sup> (例)	採血点数 (点)
ONO-1078-33	アレルギー性鼻炎患者	5.6～8.3 mg/kg/日, 1 日 2 回最大 20 週間投与 <sup>‡</sup> （食後）	76	138
09-601-0001	気管支喘息患者	3.5 mg/kg, 1 日 2 回最大 8 週間投与（食後）	22	54
			(計 98)	(計 192)

\*: ONO-1078 としての用量

<sup>†</sup>: 解析に含めた例数

<sup>‡</sup>: スギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前を目安として開始し、スギ花粉飛散終了日を目安として終了した。

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.2.3.1.1-2 PPK パラメータの共変量候補**

項目	例数 (総例数: 98)
年齢 (歳)	3~14*
性別 (男性/女性)	70/28
気管支喘息の罹患	34 <sup>†</sup>
アレルギー性鼻炎の罹患	85 <sup>‡</sup>
気管支喘息とアレルギー性鼻炎の併発	21
総ビリルビン値の異常	4
血清クレアチニン値の異常	66
テオフィリンの併用	20

\*: 年齢範囲を示した.

<sup>†</sup>: アレルギー性鼻炎の併発を含む.

<sup>‡</sup>: 気管支喘息の併発を含む.

**2.7.2.3.1.2 PPK モデル及び共変量の影響**

PPK モデルには、ラグタイムを含み一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用いた。最終モデル式及び PPK パラメータの推定値を表 2.7.2.3.1.2-1 に示した。PPK パラメータの推定値 (95%信頼区間) は、CL/F が 0.869 (0.699~1.04) L/h/kg, Vd/F が 2.01 (1.66~2.36) L/kg, Ka が 0.493 h<sup>-1</sup>, ALAG が 0.788 (0.686~0.890) h であった。CL/F の個体間変動 (CV%) は 19.7%であり、個体内変動 (CV%) は 48.4%であった。ONO-1078 の CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として年齢が検出され、3 歳、7 歳及び 14 歳の小児における CL/F はそれぞれ 1.77, 1.47 及び 0.944 L/h/kg と推定された<sup>1)</sup>。その他の共変量 (性別、気管支喘息の罹患、アレルギー性鼻炎の罹患、気管支喘息及びアレルギー性鼻炎の併発、総ビリルビン値の異常、血清クレアチニン値の異常、テオフィリンの併用) は、ONO-1078 の PK パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

**表 2.7.2.3.1.2-1 PPK 解析における最終モデル式とパラメータ推定値**

最終モデル	パラメータ	推定値* (95%信頼区間)
CL/F (L/h/kg) = $\theta_1 + (15 - \text{AGE}) \times \theta_5$	$\theta_1$	0.869 (0.699~1.04)
	$\theta_5$	0.0753 (0.0489~0.102)
Vd/F (L/kg) = $\theta_2$	$\theta_2$	2.01 (1.66~2.36)
Ka (h <sup>-1</sup> ) = $\theta_3$	$\theta_3$	0.493 FIXED
ALAG (h) = $\theta_4$	$\theta_4$	0.788 (0.686~0.890)
個体間変動	$\omega_{\text{CL/F}}$	19.7%
個体内変動	$\sigma$	48.4%

\*: 個体間変動及び個体内変動は CV%

AGE: 年齢 (歳)

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.2.3.1.3 PPK 解析結果の妥当性の評価

血漿中濃度の予測値と実測値の関係及びベイズ推定値と実測値の関係をそれぞれ図 2.7.2.3.1.3-1 及び図 2.7.2.3.1.3-2 に示した。予測値並びにベイズ推定値と実測値の関係には、いずれも比較的良好な一致が認められた。また、ブートストラップ法に基づくモデルバリデーションの結果を表 2.7.2.3.1.3-1 に示した。ブートストラップ法により得られた各パラメータの推定値の平均値と最終モデルでのパラメータ推定値の差は、すべてのパラメータにおいて±10%以内であり、最終モデルの安定性が確認された。

以上、本 PPK モデルの予測性に問題はなく、さらにモデルは安定であることから、本モデルに基づき得られた解析結果は妥当であると考えられた。

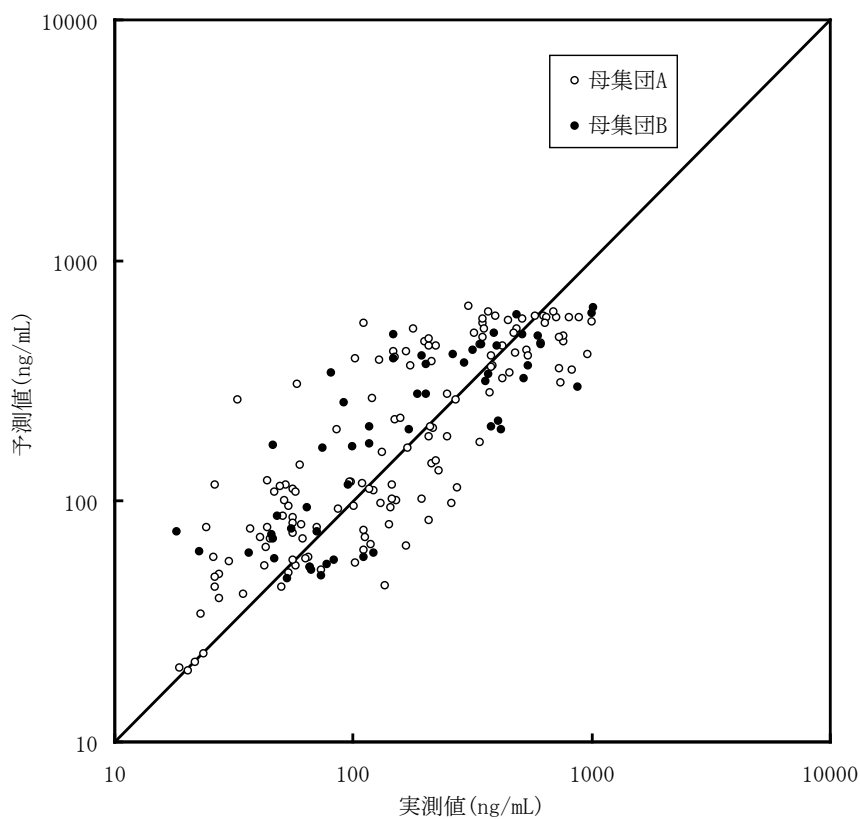


図 2.7.2.3.1.3-1 血漿中濃度の実測値と最終モデルによる予測値の関係

実線は 1 : 1 の対応を表す。

母集団 A : 小児アレルギー性鼻炎患者

母集団 B : 小児気管支喘息患者

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

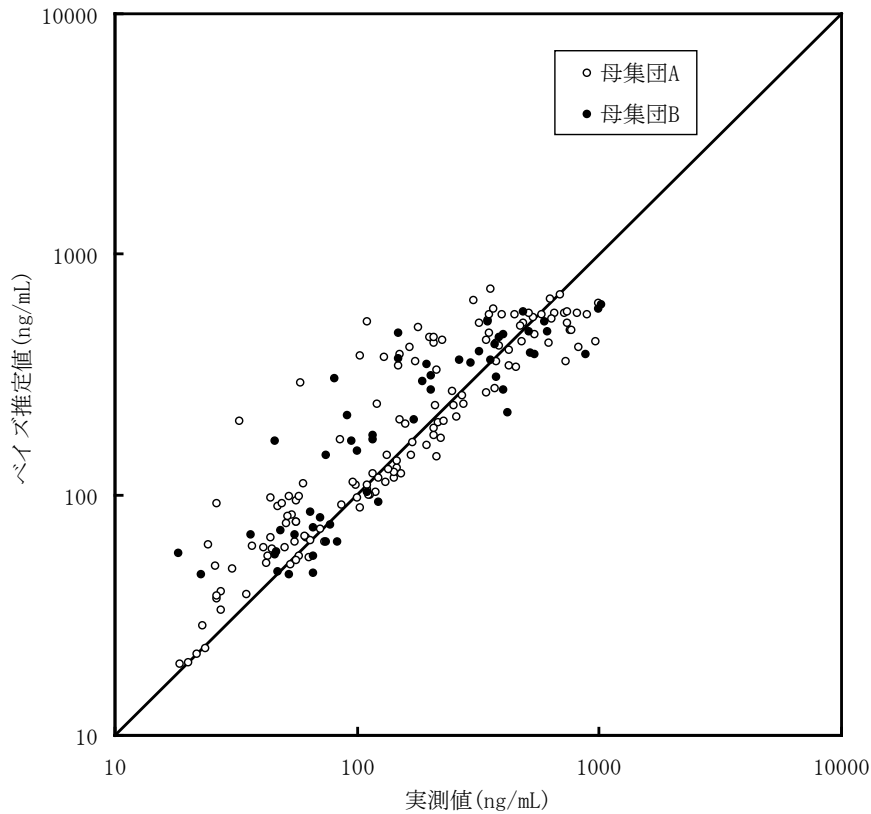


図 2.7.2.3.1.3-2 血漿中濃度の実測値と最終モデルによるベイズ推定値の関係

実線は 1 : 1 の対応を表す。

母集団 A : 小児アレルギー性鼻炎患者

母集団 B : 小児気管支喘息患者

表 2.7.2.3.1.3-1 ブートストラップ法に基づくモデルバリデーションの結果

	オリジナルデータ に基づく結果	ブートストラップ に基づく結果	推定値の 差* (%)
	推定値** (標準誤差)	平均推定値** (標準誤差)	
CL/F (L/h/kg) ( $\theta_1$ )	0.869 (0.0857)	0.878 (0.0882)	1.0
Vd/F (L/kg) ( $\theta_2$ )	2.01 (0.178)	1.99 (0.180)	-1.0
Ka ( $h^{-1}$ ) ( $\theta_3$ )	0.493	0.493	-
ALAG (h) ( $\theta_4$ )	0.788 (0.0514)	0.782 (0.0677)	-0.8
CL/F に対する AGE ( $\theta_5$ )	0.0753 (0.0133)	0.0723 (0.0142)	-4.0
$\omega_{CL/F}$ (%)	19.7	18.3 (4.97)	-7.1
$\sigma$ (%)	48.4	47.9 (4.34)	-1.0

\* : 推定値の差 = (オリジナルデータに基づく推定値 - ブートストラップに基づく平均推定値) / オリジナルデータに基づく推定値 × 100 (%)

\*\* :  $\omega_{CL/F}$  及び  $\sigma$  は CV%

AGE : 年齢 (歳)

## 2.7.2 臨床薬理試験 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.2.3.2 小児における PK

2.7.2.3.1 項に示すように、PPK 解析において疾患の違いは ONO-1078 の CL/F に有意な影響を及ぼす共変量として検出されなかったため、小児のアレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験（ONO-1078-33）及び小児の気管支喘息患者を対象とした市販後臨床試験（09-601-0001）の 2 試験で得られた血漿中濃度データを用いて小児における PK を評価した。また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は 10～14 歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は 10～15 歳のアレルギー性鼻炎患者を対象として実施していることから、上記 2 試験（ONO-1078-33 及び 09-601-0001）で得られた血漿中濃度データを 3～9 歳及び 10～14 歳でサブグループ解析した。これらの結果について、健康成人を対象とした 2 試験（ONO-1078-17 及び ONO-1078-18）の成績を用いて解析した成人の PK と比較した。小児及び成人における ONO-1078 の血漿中濃度推移図を図 2.7.2.3.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.3.2-1 に示した。また、小児と成人の PK パラメータを比較した図を図 2.7.2.3.2-2 及び図 2.7.2.3.2-3 に、結果の要約を表 2.7.2.5-2 に示した。

小児の試験における血漿中濃度データは、投与後 12 時間にわたって 1 人あたり 1～3 点を任意の時間に採血したデータであるため、1 時間毎にデータを集計し、各時点における平均値及び標準偏差を算出した。また、平均血漿中濃度の最高値を  $C_{max}$ 、それに到達する時間を  $T_{max}$  とし、 $T_{1/2}$  は  $T_{max}$  から投与後 12 時間までの平均血漿中濃度の傾きから算出し、AUC の平均値及び標準偏差は笠井らの方法<sup>2)</sup>に従って算出した。成人の試験では、一人あたり 11～12 点の血漿中濃度データがあるため、AUC を個々に算出し、平均値及び標準偏差を算出した。 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は、小児と同様の方法で算出した。

小児に ONO-1078 ドライシロップを投与したとき、投与後 3 時間で  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 2.2 時間であった。成人に ONO-1078 カプセルを投与したときに比べて小児における血漿中濃度の立ち上がりは速やかであったが、 $T_{1/2}$  はいずれも約 2 時間であった。3～9 歳の  $C_{max}$  及び AUC は 10～14 歳の  $C_{max}$  及び AUC を下回る傾向が認められたものの、いずれの年齢層における  $C_{max}$  及び AUC の標準偏差の範囲も成人におけるそれらの標準偏差の範囲に含まれていたことから、3～14 歳の小児に ONO-1078 ドライシロップ 5.6～8.3 mg/kg/日（分 2）を投与したときの曝露量は、成人に ONO-1078 カプセルの承認用量である 225 mg を投与したときの曝露量の範囲に含まれることが示唆された。

2.7.2 臨床薬理試験  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

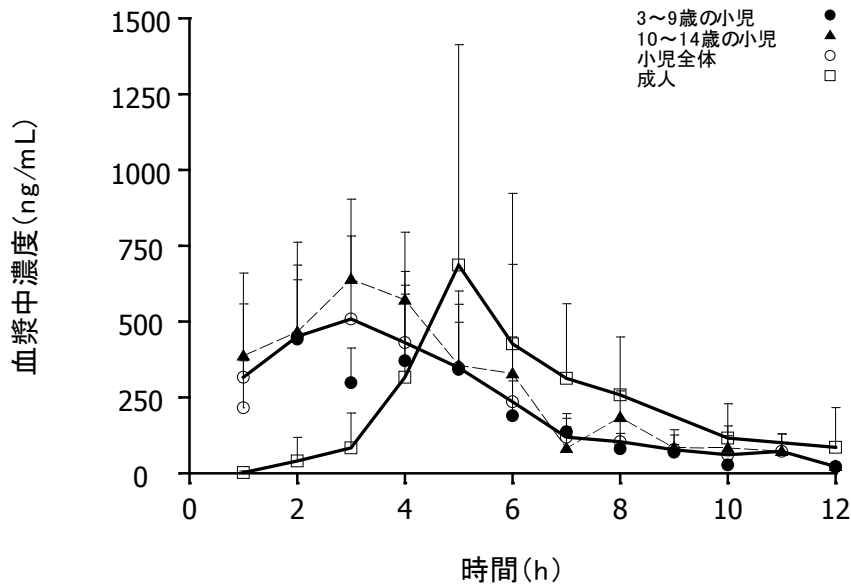


図 2.7.2.3.2-1 小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日(分 2), 成人に ONO-1078 を 225 mg

投与したときの血漿中濃度推移図

平均値+標準偏差

小児：98 例（3~9 歳：52 例，10~14 歳：46 例），ドライシロップ

成人：11 例，カプセル

表 2.7.2.3.2-1 小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日(分 2), 成人に ONO-1078 を 225 mg

投与したときの PK パラメータ

	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (ng·h/mL)	T1/2 (h)
3~9 歳の小児	52	442 (196)	2	2208 (460)	2.1
10~14 歳の小児	46	639 (264)	3	3265 (676)	2.1
小児全体	98	508 (274)	3	2736 (593)	2.2
成人	11	686 (727)	5	3217 (1599)	2.3

Cmax 及び AUC は平均値（標準偏差），Tmax 及び T1/2 は平均値を示した。

AUC（小児：AUC<sub>12h</sub>，成人：AUC<sub>inf</sub>）：1 日投与量の半量の AUC に相当する。

小児：ドライシロップ，成人：カプセル

## 2.7.2 臨床薬理試験

オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

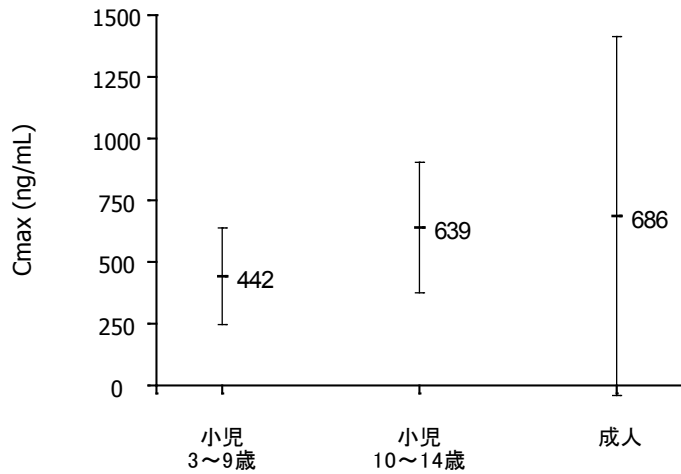


図 2.7.2.3.2-2 小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2), 成人に ONO-1078 を 225 mg

### 投与したときの Cmax

平均値±標準偏差,

小児 (3~9 歳) : 52 例, 小児 (10~14 歳) : 46 例, 成人 : 11 例

小児 : ドライシロップ, 成人 : カプセル

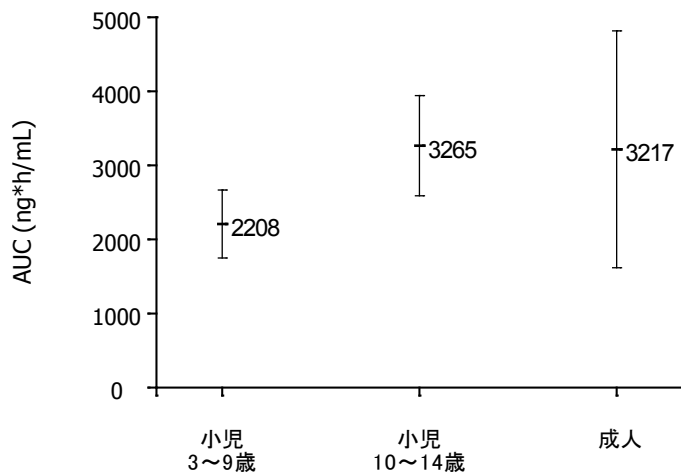


図 2.7.2.3.2-3 小児に ONO-1078 を 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2), 成人に ONO-1078 を 225 mg

### 投与したときの AUC

平均値±標準偏差

小児 (3~9 歳) : 52 例, 小児 (10~14 歳) : 46 例, 成人 : 11 例

AUC (小児 : AUC<sub>12h</sub>, 成人 : AUC<sub>inf</sub>) : 1 日投与量の半量の AUC に相当する.

小児 : ドライシロップ, 成人 : カプセル

2.7.2 臨床薬理試験  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.2.4 特別な試験

本項目について、本申請に係る記載事項はない。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 : PPK 解析の要約

表 2.7.2.5-2 : 小児と成人の PK を比較した結果の要約

表 2.7.2.5-1 PPK 解析の要約

治験実施 計画書番号	被験者の 種類	解析対象とした試験, 被験者, 例数, 採血点数		測定対象	検討した共変量	最終モデル式	試験報告書 の添付場所
		例数 <sup>†</sup>	採血 点数				
ONO-1078-33	アレルギー性 鼻炎患者	76	138	ONO-1078	年齢, 性別, 気管支喘息の罹 患, アレルギー性鼻炎の罹患, 気管支喘息とアレルギー性鼻 炎の併発, 総ビリルビン値の 異常, 血清クレアチニン値の 異常, テオファイリンの併用	$CL/F (L/h/kg) = \theta_1 + (15 - AGE) \times \theta_5$ $Vd/F (L/kg) = \theta_2$ $Ka (h^{-1}) = \theta_3$ $ALAG (h) = \theta_4$	5.3.3.5-1
<b>PPK パラメータの推定値 (標準誤差), 95%信頼区間            (個体内変動及び個体間変動は CV%)</b>							
		$\theta_1$	0.869 (0.0875), 0.699~1.04		個体内変動		
		$\theta_2$	2.01 (0.178), 1.66~2.36		$\omega_{CL/F}$ 19.7%		
		$\theta_3$	0.493 FIXED		個体内変動		
		$\theta_4$	0.788 (0.0514), 0.686~0.890		$\sigma$ 48.4%		
		$\theta_5$	0.0753 (0.0133), 0.0489~0.102				
09-601-0001	気管支喘息患者	22	54				

<sup>†</sup>: 解析に含めた例数

CL/F: 経口クリアランス, Vd/F: 見かけの分布容積, Ka: 吸収速度定数, ALAG: 吸収のラグタイム, AGE: 年齢 (歳)

表 2.7.2.5-2 小児と成人の PK を比較した結果の要約

測定対象	解析対象とした試験, 例数, 被験者の種類, 用法・用量				試験報告書の添付場所	
	治験実施計画書番号	例数 <sup>§</sup>	被験者の種類	剤形		
ONO-1078	ONO-1078-33	76	アレルギー性鼻炎患者	DS	5.3.3.3-1	
	09-601-0001	22	気管支喘息患者	DS		
	ONO-1078-17	6	健康成人	Cap		
	ONO-1078-18	5	健康成人	Cap		
PK パラメータ						
	解析対象	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sup>‡</sup> (ng·h/mL)	T1/2 (h)
	3~9 歳の小児	52	442 (196)	2	2208 (460)	2.1
	10~14 歳の小児	46	639 (264)	3	3265 (676)	2.1
	小児全体	98	508 (274)	3	2736 (593)	2.2
	成人	11	686 (727)	5	3217 (1599)	2.3

DS: ドライシロップ, Cap: カプセル, Cmax 及び AUC: 平均値 (標準偏差), Tmax 及び T1/2: 平均値

§: 解析に含めた例数, \*: ONO-1078 としての用量, ‡: 1 日投与量の半量の AUC に相当 (小児: AUC12h, 成人: AUCinf)

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

## 2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.3	臨床的有効性	8
2.7.3.1	背景及び概観	8
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	20
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	30
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	91
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	94
2.7.3.6	付録	97

## 表

表 2.7.3.1-1	臨床的有効性及び安全性試験の要約	10
表 2.7.3.1-2	各試験の対象患者, 選択基準, 除外基準	12
表 2.7.3.1-3	アレルギー性鼻炎の重症度分類 (ONO-1078-40)	16
表 2.7.3.1-4	アレルギー性の診断 (通年性)	16
表 2.7.3.1-5	アレルギー性の診断判定基準 (1) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33)	17
表 2.7.3.1-6	アレルギー性の診断判定基準 (2) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33)	18
表 2.7.3.1-7	各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-32)	18
表 2.7.3.1-8	重症度判定基準 (ONO-1078-32)	18
表 2.7.3.1-9	気管支喘息 (小児) の重症度判定基準 (ONO-1078-32, ONO-1078-33)	19
表 2.7.3.1-10	各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-36)	19
表 2.7.3.1-11	小児の気管支喘息の発作型分類基準 (ONO-1078-36)	19
表 2.7.3.1-12	アレルギー性の診断 (季節性) (ONO-1078-33)	20
表 2.7.3.2-1	臨床的有効性結果の要約	21
表 2.7.3.2-2	重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)	22
表 2.7.3.2-3	鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値, 補完あり) の曲線下面積 (ONO-1078-40)	23
表 2.7.3.2-4	投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-36)	24
表 2.7.3.2-5	投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率 (ONO-1078-32)	24
表 2.7.3.2-6	有効性評価項目の要約統計量 (変化量) (鼻症状合計スコア) (ONO-1078-33)	26

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.2-7 有効性評価項目の要約統計量(変化量)(くしゃみスコア)(ONO-1078-33)	27
表 2.7.3.2-8 有効性評価項目の要約統計量(変化量)(鼻汁スコア)(ONO-1078-33)	28
表 2.7.3.2-9 有効性評価項目の要約統計量(変化量)(鼻閉スコア)(ONO-1078-33)	29
表 2.7.3.3-1 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-41)	31
表 2.7.3.3-2 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-40)	32
表 2.7.3.3-3 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-36)	33
表 2.7.3.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-32)	34
表 2.7.3.3-5 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-33)	35
表 2.7.3.3-6 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-41)	36
表 2.7.3.3-7 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-40)	36
表 2.7.3.3-8 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-36)	37
表 2.7.3.3-9 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-32)	37
表 2.7.3.3-10 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-33)	37
表 2.7.3.3-11 重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)	39
表 2.7.3.3-12 重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)	40
表 2.7.3.3-13 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)	43
表 2.7.3.3-14 鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)	44
表 2.7.3.3-15 鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)	45
表 2.7.3.3-16 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)	47
表 2.7.3.3-17 鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-36)	47
表 2.7.3.3-18 鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-32)	48
表 2.7.3.3-19 鼻症状合計スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)	49
表 2.7.3.3-20 くしゃみスコア (ONO-1078-41)	50
表 2.7.3.3-21 くしゃみスコアの推移 (ONO-1078-41)	51

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-22 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例におけるくしゃみスコア (ONO-1078-40)	53
表 2.7.3.3-23 くしゃみスコアの変化量 (ONO-1078-36)	53
表 2.7.3.3-24 くしゃみスコアの変化量 (ONO-1078-32)	54
表 2.7.3.3-25 くしゃみスコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)	55
表 2.7.3.3-26 鼻汁スコア (ONO-1078-41)	56
表 2.7.3.3-27 鼻汁スコアの推移 (ONO-1078-41)	57
表 2.7.3.3-28 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻汁スコア (ONO-1078-40)	59
表 2.7.3.3-29 鼻汁スコアの変化量 (ONO-1078-36)	59
表 2.7.3.3-30 鼻汁スコアの変化量 (ONO-1078-32)	60
表 2.7.3.3-31 鼻汁スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)	61
表 2.7.3.3-32 鼻閉スコア (ONO-1078-41)	62
表 2.7.3.3-33 鼻閉スコアの推移 (ONO-1078-41)	63
表 2.7.3.3-34 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻閉スコア (ONO-1078-40)	65
表 2.7.3.3-35 鼻閉スコアの変化量 (ONO-1078-36)	65
表 2.7.3.3-36 鼻閉スコアの変化量 (ONO-1078-32)	66
表 2.7.3.3-37 鼻閉スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)	67
表 2.7.3.3-38 下鼻甲介粘膜の腫脹のスコアの曲線下面積 (ONO-1078-40)	68
表 2.7.3.3-39 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量 (ONO-1078-36)	68
表 2.7.3.3-40 鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値, 補完あり) の曲線下面積 (ONO-1078-40)	69
表 2.7.3.3-41 ネーザルピークフロー (鼻呼吸時における最大呼気流量の補正值, 補完あり) の曲線下面積 (ONO-1078-40)	69
表 2.7.3.3-42 音響鼻腔開存度 (最小断面積) の曲線下面積 (ONO-1078-40)	70
表 2.7.3.3-43 音響鼻腔開存度 (鼻腔容積) の曲線下面積 (ONO-1078-40)	70
表 2.7.3.3-44 年齢別 (ONO-1078-41)	73
表 2.7.3.3-45 年齢別 (ONO-1078-40)	73
表 2.7.3.3-46 年齢別 (ONO-1078-36)	74

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-47	年齢別 (ONO-1078-32)	75
表 2.7.3.3-48	年齢別 (ONO-1078-33)	75
表 2.7.3.3-49	性別 (ONO-1078-41)	76
表 2.7.3.3-50	性別 (ONO-1078-40)	76
表 2.7.3.3-51	性別 (ONO-1078-36)	77
表 2.7.3.3-52	性別 (ONO-1078-32)	77
表 2.7.3.3-53	性別 (ONO-1078-33)	78
表 2.7.3.3-54	病型 (ONO-1078-41)	78
表 2.7.3.3-55	病型 (ONO-1078-40)	79
表 2.7.3.3-56	病型 (ONO-1078-36)	80
表 2.7.3.3-57	病型 (ONO-1078-32)	81
表 2.7.3.3-58	病型 (ONO-1078-33)	82
表 2.7.3.3-59	鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)	83
表 2.7.3.3-60	鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)	83
表 2.7.3.3-61	鼻症状合計スコア (ONO-1078-36)	84
表 2.7.3.3-62	鼻症状合計スコア (ONO-1078-32)	85
表 2.7.3.3-63	鼻症状合計スコア (ONO-1078-33)	85
表 2.7.3.3-64	鼻閉スコア (ONO-1078-41)	86
表 2.7.3.3-65	鼻閉スコア (ONO-1078-40)	86
表 2.7.3.3-66	鼻閉スコア (ONO-1078-36)	87
表 2.7.3.3-67	鼻閉スコア (ONO-1078-32)	88
表 2.7.3.3-68	鼻閉スコア (ONO-1078-33)	88
表 2.7.3.3-69	重症度スコア (ONO-1078-41)	89
表 2.7.3.3-70	重症度スコア (ONO-1078-40)	89
表 2.7.3.3-71	重症度スコア (ONO-1078-36)	90
表 2.7.3.3-72	重症度スコア (ONO-1078-32)	90
表 2.7.3.3-73	重症度スコア (ONO-1078-33)	91
表 2.7.3.4-1	4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用発現率	93
表 2.7.3.4-2	4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用の程度別発現頻度(臨床試験)	94
表 2.7.3.4-3	4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用の程度別発現頻度(市販後調査)	94

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

図

図 2.7.3.3-1	重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41) .....	42
図 2.7.3.5-1	鼻症状合計スコアの変化量の推移 (平均値+標準偏差) .....	95
図 2.7.3.5-2	症状スコア (くしゃみ) の変化量の推移 (平均値+標準偏差) .....	96
図 2.7.3.5-3	症状スコア (鼻汁) の変化量の推移 (平均値+標準偏差) .....	96
図 2.7.3.5-4	症状スコア (鼻閉) の変化量の推移 (平均値+標準偏差) .....	97

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
A 群	ONO-1078DS 群
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
IgE	免疫グロブリン E
MAST	Multiple antigen simultaneous test
MS	Medication Score
N.S.	有意差無し
P 群	プラセボ群
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set
RAST	Radioallergosorbent test
SS	Symptom Score
SMS	Symptom Medication Score
T1/2	消失半減期

### 2.7.3 臨床的有効性

#### 2.7.3.1 背景及び概観

本剤の臨床的有効性の検討における評価資料は、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）、一般臨床試験（ONO-1078-33）の計 5 試験で構成した。

各試験の要約の一覧表を表 2.7.3.1-1 に示し、各試験の対象患者、選択基準、除外基準の一覧表を表 2.7.3.1-2 に示した。

##### 2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の患者、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）では通年性アレルギー性鼻炎の患者、一般臨床試験（ONO-1078-33）では季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象とした。

対象患者の年齢は、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）及び一般臨床試験（ONO-1078-33）では、アレルギー性鼻炎の診断が可能と考えられる 4 歳以上、及び小児であることから 14 歳以下とし、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）も同様とした。一方、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では、花粉曝露を伴う試験デザインであることから被験者への倫理的配慮により、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は 10～15 歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は 10～14 歳とした。また、すべての試験に共通して、被験者（ONO-1078-32 及び ONO-1078-33 では保護者でも可）が記入した症状日記から算出した鼻症状スコアを評価するため、症状を日記に適切に表現することができる患者を選択するための選択基準、若しくは不可能な患者を除外するための除外基準を設定した。

対象患者の体重は、各年齢層の平均体重（試験立案当時）及び「気管支喘息」の添付文書に記載されている体重別の標準投与量を参考に、成人の 450mg/日を超えない用量として、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では、対象患者の年齢下限である 10 歳の平均体重を参考にして 25 kg 以上 65 kg 未満とした。また、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）及び一般臨床試験（ONO-1078-33）では 12 kg 以上 65 kg 未満とし、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）では 12 kg 以上 55 kg 未満とした。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では、季節性アレルギー性鼻炎の患者を対象としたため、選択基準として皮膚テスト（スギ）又は血清 IgE 抗体定量（スギ）が陽性であることを設定した。また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）では、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）において、くしゃみスコア、鼻汁スコア又は鼻閉スコアのいずれかの値が、花粉曝露室入室前（入室前 30 分間の症状）と比較して花粉曝露開始 30～180 分後までのいず

### 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

れかの時点で、1 点以上上昇することを選択基準に含めた。一方、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）では、主要評価項目の鼻腔通気度について、成人の陽性基準や正常値（小児では正常値が設定されていないため成人の正常値を用いた）を参考に、スギ花粉による鼻誘発テストにおいて鼻腔通気度が花粉曝露前と比較して 1.5 倍以上、かつ測定値が  $0.25 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$  以上であることを選択基準に含めた。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）及び一般臨床試験（ONO-1078-33）では、通年性アレルギー性の診断基準として、下記の 3 項目のうち 2 つ以上が陽性であることを選択基準に設定した。

1. 皮膚テスト（ハウスダスト，ダニ）又は血清 IgE 抗体定量（ハウスダスト，ダニ）
2. 鼻誘発テスト（ハウスダスト）
3. 鼻汁中好酸球数

さらに、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）では重症度に関する基準を設け、くしゃみ（発作回数）、鼻汁（鼻みず、こう鼻回数）、鼻閉（鼻づまり）の 3 項目から算出した鼻症状合計スコアが 4 点以上の患者を選択した。一方、一般臨床試験（ONO-1078-33）では、季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象としたため、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）の通年性アレルギー診断基準を満たし、かつ季節性アレルギーの診断基準として皮膚テスト（スギ）又は血清 IgE 抗体定量（スギ）が陽性であることを選択基準とした。

「急性鼻炎、単純性鼻炎、うっ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患者」などは薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため、5 試験（ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32 及び ONO-1078-33）すべてで除外基準とした。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験名 (試験番号)	試験 報告書 添付場所	施設数 組入れ例数	試験期間	試験の目的 試験デザイン	投与群	投与期間	対象患者	主要評価項目
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	5.3.5.1-1	1 施設 84 例	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	有効性、安全性の検 討 試験デザイン 有効性、安全性の検 討 単一施設二重盲検無 作為化クロスオー バー比較試験	ONO-1078DS→プラ セボ群→ プラセボ→ ONO-1078DS 群； 両群共にプラナルカ スト水和物として 5.7～8.0 mg/kg/日及 びプラセボ	14 日間 (7 日間×2 期)	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者 (10 歳以上 15 歳以下)	花粉曝露室内中の重み付き鼻 症状合計スコア (くしゃみ、鼻 汁、鼻閉を 1:1:2 の割合で構 成した鼻症状合計スコア)
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	5.3.5.1-2	1 施設 42 例	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	有効性、安全性の検 討 試験デザイン 有効性、安全性の検 討 単一施設二重盲検無 作為化クロスオー バー比較試験	ONO-1078DS→プラ セボ群→ プラセボ→ ONO-1078DS 群； 両群共にプラナルカ スト水和物として 5.7～8.0 mg/kg/日及 びプラセボ	14 日間 (7 日間×2 期)	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者 (10 歳以上 14 歳以下)	花粉曝露室退室後の鼻腔通気度
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	5.3.5.1-3	25 施設 213 例	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	有効性、安全性の検 討 試験デザイン 有効性、安全性の検 討 多施設共同二重盲検 無作為化並行群間比 較試験	プラナルカスト水和 物として 1.1～1.7 mg/kg/日 H 群； プラナルカスト水和 物として 5.6～8.3 mg/kg/日 プラセボ群	28 日間	通年性アレルギー性鼻炎患者 (4 歳以上 14 歳以下)	投与終了時と対照観察期におけ る鼻症状合計スコアの変化量

2.7.3 臨床的有効性

オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験名 (試験番号)	試験 報告書 添付場所	施設 数	試験期間	試験の目的 試験デザイン	投与群	投与期間	対象患者	主要評価項目
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	5.3.5.1-4	64 施設 組入れ例数 315 例	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	用量反応性及び安全性の検討 多施設共同二重盲検 無作為化並行群間比較試験	投与群: プラシリンカスト水和 物として 1.1~1.7 mg/kg/日 M 群: プラシリンカスト水和 物として 2.8~4.2 mg/kg/日 H 群: プラシリンカスト水和 物として 5.6~8.3 mg/kg/日	28 日間	通年性アレルギー性鼻炎患者 (4 歳以上 15 歳未満)	投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	5.3.5.2-1	11 施設 91 例	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	有効性, 安全性及び 薬物動態の検討 単一用量非盲検試験	プラシリンカスト水和 物として 5.6~8.3 mg/kg/日	最大投与期間 20 週間	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者 (4 歳以上 15 歳未満)	有効性: 各鼻症状スコア, 鼻症状合計スコア, 各眼症状スコア, 日常生活の支障度, 各症状別改善度, Symptom Score, Medication Score, Symptom Medication Score 安全性: 有害事象発現率, 副作用発現率 薬物動態: 母集団薬物動態パラメータ等 (本試験では主要評価項目を設定していないため, 各評価項目を列記)

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.3.1-2 各試験の対象患者，選択基準，除外基準

試験(試験番号)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	一般臨床試験 (ONO-1078-33)
対象患者	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者 (10歳以上15歳以下)	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者 (10歳以上14歳以下)	通年性アレルギー性鼻炎患者 (4歳以上14歳以下)	通年性アレルギー性鼻炎患者 (4歳以上15歳未満)	アレルギー性鼻炎 (季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) を合併した通年性アレルギー性鼻炎) 患者 (4歳以上15歳未満)
選択基準	年齢 (同意取得時) : 10歳以上, 15歳以下 体重 (第1期治療薬投与開始日) : 25 kg以上, 65 kg未満 身長 (第1期治療薬投与開始日) : 130 cm以上	年齢 (同意取得時) : 10歳以上, 14歳以下 体重 (第1期治療薬投与開始日) : 25 kg以上, 65 kg未満 身長 (第1期治療薬投与開始日) : 130 cm以上	年齢 (同意取得時) : 4歳以上, 14歳以下 体重 (本登録時点) : 12 kg以上, 65 kg未満	年齢 (同意取得時) : 満4歳以上, 15歳未満 体重 (本登録時点) : 12 kg以上, 55 kg未満	年齢 (同意取得時) : 満4歳以上, 15歳未満 体重 (本登録時点) : 12 kg以上, 65 kg未満
	最近2年間 (平成 年及び平成 年) にわたり, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有した患者	最近2年間 (平成 年及び平成 年) にわたり, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有した患者	—	—	対照観察期に通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状を有する患者 最近2年間 (平成 年及び平成 年) に, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有した患者
	アレルギー性の診断 : 観察期に皮膚テスト (スギ) 又は血清 IgE 抗体定量 (スギ) を実施し, 陽性の患者 なお, 第1期治療薬投与開始日直前の1年以内に実施され, 検査結果が保存されている場合は, その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とする。	アレルギー性の診断 : 観察期に皮膚テスト (スギ) 又は血清 IgE 抗体定量 (スギ) を実施し, 陽性の患者 なお, 第1期治療薬投与開始日直前の1年以内に実施され, 検査結果が保存されている場合は, その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とする。	アレルギー性の診断 (「表 2.7.3.1-4 アレルギー性の診断 (通年性)」) : 対照観察期に実施し, 皮膚テスト又は血清 IgE 抗体定量, 鼻誘発テスト, 鼻汁中好酸球数のうち2つ以上が陽性の患者	アレルギー性の診断 : アレルギー性の診断 (「表 2.7.3.1-4 アレルギー性の診断 (通年性)」) : 対照観察期に実施し, 「表 2.7.3.1-4 アレルギー性の診断 (通年性)」の検査を実施し, そのうち2つ以上が陽性の患者 (2) 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) : 対照観察期に「表 2.7.3.1-12 アレルギー性の診断 (季節性) (ONO-1078-33)」の検査を実施し, 陽性の患者	アレルギー性の診断 : (1) 通年性アレルギー性鼻炎 : 対照観察期に「表 2.7.3.1-4 アレルギー性の診断 (通年性)」①~③の検査を実施し, そのうち2つ以上が陽性の患者 (2) 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) : 対照観察期に「表 2.7.3.1-12 アレルギー性の診断 (季節性) (ONO-1078-33)」の検査を実施し, 陽性の患者
	観察期による鼻誘発テスト (花粉曝露) を実施し, くしゃみや鼻汁スコア又は鼻閉スコアのいずれかの値が, 花粉曝露室内室前 (入室前30分間の症状) と比較して花粉曝露開始30~180分後までのいずれかの時点で, 1点以上の上昇する患者	観察期による鼻誘発テスト (花粉曝露) を実施し, くしゃみや鼻汁スコア又は鼻閉スコアのいずれかの値が, 花粉曝露室内室前 (入室前30分間の症状) と比較して花粉曝露開始30~180分後までのいずれかの時点で, 1点以上の上昇する患者	対照観察期に記入された鼻アレルギー日記を参考に, 治療責任医師又は治療分担医師が問診を行い, 「表 2.7.3.1-10 各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-36)」から鼻症状スコアで4点以上と判定した患者	対照観察期のくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の鼻症状合計スコアが, 「表 2.7.3.1-7 各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-32)」の「各鼻症状の程度判定基準」から4点以上と判定された被験者 (対象症例の各鼻症状の程度と重症度との関係を, 「表 2.7.3.1-8 重症度判定基準 (ONO-1078-32)」の「重症度判定基準」に示した.)	対照観察期に「表 2.7.3.1-7 各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-32)」の「各鼻症状の程度判定基準」から4点以上と判定された被験者 (対象症例の各鼻症状の程度と重症度との関係を, 「表 2.7.3.1-8 重症度判定基準 (ONO-1078-32)」の「重症度判定基準」に示した.)

表 2.7.3.1-2 各試験の対象患者、選択基準、除外基準 (続き)

試験(試験番号)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	一般臨床試験 (ONO-1078-33)
選択基準	平成■■年及び平成■■年のスギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の病型が「鼻閉型」又は「鼻閉を主とする充全型」に該当する患児	平成■■年のスギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の病型が「鼻閉型」又は「鼻閉を主とする充全型」に該当する患児	—	—	—
除外基準	服薬日誌を正確に記入できない患児	症状・服薬日誌を正確に記入できない患児	—	鼻アレルギー日記を正確に記入できない被験者、ただし、被験者本人が記入できない場合は、保護者(同居する祖父母も含む)が記入すること。	鼻アレルギー日記を正確に記入できない患者、ただし、患者本人が記入できない場合は、保護者(同居する祖父母も含む)が記入できる患者。
	性別：不問 入院・外来：外来	性別：不問 入院・外来：外来	性別：不問 入院・外来：外来	性別：不問 入院・外来：不問	性別：不問 入院・外来：不問
	急性鼻炎*、単純性鼻炎、うつ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児 *観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は第1期へ移行しない。	急性鼻炎*、単純性鼻炎、うつ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児 *観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は治療期へ移行しない。	急性鼻炎、単純性鼻炎、うつ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している被験者	急性鼻炎*、単純性鼻炎、うつ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児 *対照観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は、治療薬を投与しないこと。	急性鼻炎*、単純性鼻炎、うつ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児 *対照観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は、治療薬を投与しないこと。
	鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児	鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児	鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児	鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する被験者	鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者
	アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症)を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児	アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症)を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児	アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症)を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児	アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症)を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる被験者	アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症)を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者
	スギ花粉以外の重複抗原を有しており、これらによりアレルギー性鼻炎症状を呈する患児	スギ花粉以外の重複抗原を有しており、これらにより「表 2.7.3.1-3 アレルギー性鼻炎の重症度分類 (ONO-1078-40)」で中等症以上のアレルギー性鼻炎症状を呈する患児	重複抗原として花粉があり、治療期間がその花粉飛散期に該当すると判断された患児	重複抗原として花粉があり、その花粉飛散期の被験者	—

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.3.1-2 各試験の対象患者，選択基準，除外基準（続き）

試験（試験番号） 除外基準	第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）	第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）	第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）	第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）	一般臨床試験（ONO-1078-33）
	減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。ただし、観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。	減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。ただし、観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。	減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。ただし、対照観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。	減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。ただし、同意取得時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。	減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。ただし、対照観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。
	下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患者	下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患者	下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患者	下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患者	下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患者
	気管支喘息を合併している患者	気管支喘息を合併している患者	重症の気管支喘息を合併している患者。なお、重症度の判定は「表2.7.3.1-11 小児の気管支喘息の発作型分類基準（ONO-1078-36）」に基づき判定する。	重症の気管支喘息を合併する被験者。なお、重症度の判定は「表2.7.3.1-9 気管支喘息（小児）の重症度判定基準（ONO-1078-32, ONO-1078-33）」の基準に基づき判定する。	重症の気管支喘息を合併する患者。なお、重症度の判定は「表2.7.3.1-9 気管支喘息（小児）の重症度判定基準（ONO-1078-32, ONO-1078-33）」の基準に基づき判定する。
	-	-	対照観察期に記入された鼻アレルギー日記において、1日毎に「表2.7.3.1-10 各鼻症状の程度判定基準（ONO-1078-36）」に従って算出されたくしゃみ、鼻汁、鼻閉の各スコアの合計が、対照観察期を通じて最大値と最小値の差で3点以上変動する患者	-	-
	-	-	対照観察期の鼻アレルギー日記、問診並びに鼻所見を総合的に勘案し、鼻アレルギー日記に自覚症状を正確に反映できないと治療責任医師又は治療分担医師が判断した患者	-	-
	第1期治療薬投与開始日前の30日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上、又はAST (GOT)、ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者	第1期治療薬投与開始日前の30日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上、又はAST (GOT)、ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者	治療期開始前の15日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上、又はAST (GOT)、ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者	治療薬投与開始前の15日以内に測定された「総ビリルビン」が3.0 mg/dL以上、「AST (GOT) 又はALT (GPT) が100 U以上」の被験者	治療薬投与開始日の15日前までに測定された総ビリルビン値が3.0 mg/dL以上、AST (GOT) 又はALT (GPT) が100 IU/L以上の患者

2.7.3 臨床的有効性

オノン<sup>®</sup> フライシロップ 10%

表 2.7.3.1-2 各試験の対象患者、選択基準、除外基準 (続き)

試験 (試験番号)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	一般臨床試験 (ONO-1078-33)
選択基準	第1期治療薬投与開始日前の30日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者 薬剤に対する重篤なアレルギー既往のある患者	第1期治療薬投与開始日前の30日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者 薬剤に対する重篤なアレルギー既往のある患者	治療期開始前の15日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者 重篤なアレルギー既往のある患者	治療薬投与開始前の15日以内に測定された「血清クレアチニン」の被験者 薬剤過敏性の既往歴のある被験者	治療薬投与開始日の15日前までに測定された血清クレアチニン値が2 mg/dL以上の患者 薬剤過敏性の既往歴のある患者
	アレルギー以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化するものが懸念される患者 観察期間までに他のすべての治療薬の投与終了後4カ月を経過していない患者	アレルギー以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患者 観察期間までに他のすべての治療薬の投与終了後4カ月を経過していない患者	アレルギー以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患者 観察期間までに他のすべての治療薬の投与終了後4カ月を経過していない患者	アレルギー以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患者 観察期間までに他のすべての治療薬の投与終了後4カ月を経過していない患者	アレルギー以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患者 観察期間までに他のすべての治療薬の投与終了後4カ月を経過していない患者
	精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者	精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者	精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者	精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者	精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
	その他、治験責任医師又は治験分担当医師が治験対象として不適当と判断した患者	その他、治験責任医師又は治験分担当医師が治験対象として不適当と判断した患者	その他、治験責任医師又は治験分担当医師が治験対象として不適当と判断した患者	その他、治験責任医師又は治験分担当医師が治験対象として不適当と判断した患者	その他、治験責任医師又は治験分担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.3.1-3 アレルギー性鼻炎の重症度分類 (ONO-1078-40)

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻漏 (くしゃみか鼻漏の強い方をとる)				
		++++	+++	++	+	-
鼻閉	++++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	+++	最重症	重症	重症	重症	重症
	++	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症
	-	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

くしゃみ・鼻汁型   
 鼻閉型   
 充全型

表 2.7.3.1-4 アレルギー性の診断 (通年性)

・ONO-1078-36

皮膚テスト <sup>注1)</sup> 又は 血清 IgE 抗体定量 (ハウスダスト, ダニ)	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準 (1) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) で (+) 以上を陽性. 表 2.7.3.1-6 アレルギー性の診断判定基準 (2) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) でクラス 2 以上を陽性. 検査法が MAST 法の場合, クラス 1 以上を陽性.
鼻誘発テスト <sup>注2)</sup> (抗原名: ハウスダスト)	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性.
鼻汁中好酸球数	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性とする.

注 1) 皮膚テストは診断用抗原抽出液 (ハウスダスト, ダニ) を使用する.

注 2) 鼻誘発テストはアレルギーディスク (ハウスダスト) を使用する.

なお, 気管支喘息を合併した患者については喘息発作を誘発する場合がありますので注意すること.

・ONO-1078-32

1. 皮膚テスト 又は 血清 IgE 抗体定量	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準 (1) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) で (+) 以上を陽性とする. 表 2.7.3.1-6 アレルギー性の診断判定基準 (2) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) でクラス 2 以上を陽性とする. なお, 検査法が MAST 法の場合, クラス 1 以上を陽性とする.
2. 鼻誘発テスト* (抗原名: ハウスダスト)	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性とする.
3. 鼻汁中好酸球数	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性とする.

1. 皮膚テストは診断用抗原抽出液を使用する.

2. 鼻誘発テストはアレルギーディスク「トリイ」ハウスダストを使用する.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

・ONO-1078-33

1. 皮膚テスト (ダニ, ハウスダスト) 又は 血清 IgE 抗体定量 (ダニ, ハウスダスト)	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準 (1) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) で (+) 以上を陽性とする. 表 2.7.3.1-6 アレルギー性の診断判定基準 (2) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) でクラス 2 以上を陽性とする. なお, 検査法が MAST 法の場合, クラス 1 以上を陽性とする.
2. 鼻誘発テスト* (抗原名: ハウスダスト)	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性とする.
3. 鼻汁中好酸球数	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準で (+) 以上を陽性とする.

1. 皮膚テストは診断用抗原抽出液を使用する.

2. 鼻誘発テストはアレルゲンディスク「トリイ」ハウスダストを使用する.

\*気管支喘息を合併した患者については喘息発作を誘発する場合がありますので注意すること.

・以下は ONO-1078-32, ONO-1078-33 が該当

なお, 対照観察期前に実施した検査結果が, 下記の基準を満たした場合は, その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とする.

1. 皮膚テスト 又は 血清 IgE 抗体定量	治験薬投与開始前の 1 年以内に実施され, 検査結果が保存されている場合
2. 鼻誘発テスト (抗原名: ハウスダスト)	治験薬投与開始前の 15 日以内に実施され, 検査結果が保存されている場合
3. 鼻汁中好酸球数	治験薬投与開始前の 15 日以内に実施され, 検査結果が保存されている場合

表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準 (1) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33)

検査法 \ 陽性度	+++	++	+	-
皮膚テスト*	紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上	紅斑 40 mm~20 mm 膨疹 15 mm~10 mm	紅斑 40 mm~20 mm 膨疹 9 mm 以下	紅斑 19 mm 以下 膨疹 9 mm 以下
鼻誘発テスト**	症状 3 つ 特にくしゃみ 6 回以上	症状 3 つ	症状 2 つ	0
鼻汁中好酸球数	群在	(+++ ) と (+) の中間	弱拡大目に つく程度	0

\*スクラッチ (プリック) テストは施行後 15~30 分に膨疹又は紅斑径が, 対照の 2 倍以上, 又は紅斑 10 mm 以上若しくは膨疹が 5 mm 以上を陽性とする.

\*\*症状 3 つ: 1) くしゃみ発作・鼻そう痒感, 2) 下鼻甲介粘膜の腫脹蒼白, 3) 水性分泌

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.1-6 アレルギー性の診断判定基準 (2) (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33)

検査法		判定基準	陽性	疑陽性・陰性
		血清 IgE 抗体定量法	RAST, CAP-RAST, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT	クラス 2 以上
	MAST	クラス 1 以上	クラス 0	

表 2.7.3.1-7 各鼻症状の程度判定基準 (ONO-1078-32)

種類	程度	+++ (3点)	++ (2点)	+(1点)	-(0点)
	くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		11回以上	10~6回	5~1回
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)		11回以上	10~6回	5~1回	0
鼻閉		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	口呼吸は全くなすが鼻閉あり	なし

表 2.7.3.1-8 重症度判定基準 (ONO-1078-32)

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻汁 (症状の程度の強い方をとる)			
		+++	++	+	-
鼻閉	+++	重症	重症	重症	重症
	++	重症	中等症	中等症 くしゃみ・鼻汁共に+	中等症
	+	重症	中等症 くしゃみ・鼻汁の軽い方が+以上	軽症	軽症
	-	重症 くしゃみ・鼻汁の軽い方が+以上	中等症 くしゃみ・鼻汁共に++	軽症	無症状

対象症例

条件付き対象症例

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.1-9 気管支喘息（小児）の重症度判定基準（ONO-1078-32, ONO-1078-33）

発作の頻度 \ 発作の程度	大発作	中発作	小発作
1年に数回以内	中等症	軽症	軽症
6カ月に数回	重症	中等症	軽症
1カ月に数回	重症	重症	中等症

- (注) 1. 観察期間は1年以上とする。  
2. 次の場合は発作のいかんにかかわらず重症とする。  
a. ステロイド依存例（吸入ステロイド薬を除く） b. 1年以内に意識障害を伴う大発作があった場合（厚生省免疫・アレルギー研究班. 喘息予防・管理ガイドライン. 1998改訂版.<sup>3)</sup>）

表 2.7.3.1-10 各鼻症状の程度判定基準（ONO-1078-36）

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
くしゃみ発作* (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
鼻汁** (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	0
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	なし

\*くしゃみが1度に何度も続いていても、くしゃみ発作は1回と数える。

\*\*1度に何回鼻をかんでもこう鼻回数は1回と数える。

表 2.7.3.1-11 小児の気管支喘息の発作型分類基準（ONO-1078-36）

発作型	症状程度並びに頻度
間欠型	・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・時に呼吸困難を伴うこともあるが、 $\beta_2$ 刺激薬の頓用で短時間で症状は改善し持続しない
軽症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週末満 ・時に呼吸困難を伴うが持続は短く、日常生活が障害されることは少ない
中等症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日は持続しない ・時に中・大発作となり日常生活が障害されることがある
重症持続型 1	・咳嗽、軽度喘鳴が毎日持続する ・週に1~2回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される
重症持続型 2	・重症持続型 1に相当する治療を行っていても症状が持続する ・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し、入退院を繰り返す、日常生活が制限される

注：1年以内に意識障害を伴う大発作があった場合には、間欠型であっても重症と判断し、相当する長期治療管理を行う。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.1-12 アレルギー性の診断（季節性）（ONO-1078-33）**

皮膚テスト（スギ） 又は 血清 IgE 抗体定量（スギ）	表 2.7.3.1-5 アレルギー性の診断判定基準（1）（ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33）で（+）以上を陽性とする。 表 2.7.3.1-6 アレルギー性の診断判定基準（2）（ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33）でクラス 2 以上を陽性とする。 なお、検査法が MAST 法の場合、クラス 1 以上を陽性とする。
------------------------------------	--

なお、対照観察期前に実施した検査結果が、下記の基準を満たした場合は、その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とする。

1. 皮膚テスト 又は 血清 IgE 抗体定量	治験薬投与開始前 1 年以内に実施され、 検査結果が保存されている場合
2. 鼻誘発テスト	治験薬投与開始前 15 日以内に実施され、 検査結果が保存されている場合
3. 鼻汁中好酸球数	治験薬投与開始前 15 日以内に実施され、 検査結果が保存されている場合

**2.7.3.2 個々の試験結果の要約**

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を対象に実施した第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）、通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施した第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）及び季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施した一般臨床試験（ONO-1078-33）の 5 試験の要約を以下に記述し、そのまとめを表 2.7.3.2-1 に示した。

2.7.3 臨床的有効性

オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.3.2-1 臨床的有効性結果の要約

試験名 (試験番号)	試験報告書添付場所	組み入れ例数	投与群又は薬剤群	用法・用量	対象患者 主解析対象集団	投与期間	鼻腔通気度	重み付き鼻症状合計スコア	投与終了時の鼻症状合計スコア		統計検定/p値
									変化量	改善率	
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	5.3.5.1-1	84例	ONO-1078DS群	ブランカスト水和物として 5.7~8.0 mg/kg/日	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症)患者(10歳以上15歳以下) PPS	14日間 (7日間×2期)	-	1.86±1.49	-	-	共分散分析 ONO-1078DS群 vs プラセボ群 p<0.0001.
			プラセボ群	ONO-1078 プラセボ ドライシロップ				2.47±1.56	-	-	
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	5.3.5.1-2	42例	ONO-1078DS群	ブランカスト水和物として 5.7~8.0 mg/kg/日	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症)患者(10歳以上14歳以下) PPS	14日間 (7日間×2期)	54.99±26.19	-	-	-	共分散分析 ONO-1078DS群 vs プラセボ群 p=0.4021
			プラセボ群	ONO-1078 プラセボ ドライシロップ				60.35±29.29	-	-	
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	5.3.5.1-3	213例	L群	ブランカスト水和物として 1.1~1.7 mg/kg/日	通年性アレルギー性鼻炎患者(4歳以上14歳以下) PPS	28日間	-	-	-1.1±1.5	-	t検定 L群 vs プラセボ群 p=0.7442 H群 vs プラセボ群 p=0.9139
			H群	ブランカスト水和物として 5.6~8.3 mg/kg/日				-	-1.2±1.6	-	
			プラセボ群	ONO-1078 プラセボ ドライシロップ				-	-1.2±1.9	-	
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	5.3.5.1-4	315例	L群	ブランカスト水和物として 1.1~1.7 mg/kg/日	通年性アレルギー性鼻炎患者(4歳以上14歳以下) PPS	28日間	-	-	-	68.6%	Cochran-Armitage 傾向検定 (対比 (-11 -2 13) ) p=0.9114 (投与前の鼻症状合計スコア4点, 5点, 6点以上の3段階で調整した検定結果)
			M群	ブランカスト水和物として 2.8~4.2 mg/kg/日				-	-	69.7%	
			H群	ブランカスト水和物として 5.6~8.3 mg/kg/日				-	-	60.7%	
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	5.3.5.2-1	91例	ONO-1078DS群	ブランカスト水和物として 5.6~8.3 mg/kg/日	季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者(4歳以上14歳以下) PPS	最大投与期間20週間	-	-	-1.4±2.1	-	対応のあるt検定 p=0.0001 Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.0001

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.3.2.1 第III相試験 (ONO-1078-41) . . . . . 添付資料 5.3.5.1-1

小児の季節性アレルギー性鼻炎を対象とした単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により、ONO-1078 ドライシロップの有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討した。主要評価項目は花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉を1：1：2の割合で構成した鼻症状合計スコア）とし，主たる解析対象集団はPPSとした。

また，本試験では全症例数の半数を目標に集積された症例を対象に開票を伴う中間解析を実施し，有効中止，無効中止又は継続の判断を行うこととした。花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析に基づき算出したt統計量が-2.202未満の時を「有効中止」，1.924以上の時を「無効中止」，その間の時を「継続」とした。PPS採用例数74例を対象に中間解析が行われた結果，t統計量は-4.498であり，第三者機関より有効中止が勧告された。

有効性の結果の要約を表2.7.3.2-2に示した。

重み付き鼻症状合計スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.62（95%信頼区間[-0.89, -0.34]）であり，有意差が認められた（共分散分析， $p < 0.0001$ ）。

表 2.7.3.2-2 重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)

解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例		74	74
花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	74
		平均値 ± 標準偏差	1.86 ± 1.49
		中央値	1.67
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.62 [-0.89, -0.34]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	$p < 0.0001$ *	

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

a) 第1期，第2期のデータを用いる。

b) くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2で構成した鼻症状合計スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差。

d) \*： $p < 0.031$ ，N.S.： $p \geq 0.031$

2.7.3.2.2 第III相試験 (ONO-1078-40) . . . . . 添付資料 5.3.5.1-2

小児の季節性アレルギー性鼻炎を対象とした単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により，ONO-1078 ドライシロップの有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討した。主要評価項目は鼻腔通気度とし，主たる解析対象集団はPPSとした。PPS採用例数は36例であった。有効性の結果の要約を表2.7.3.2-3に示した。

2.7.3 臨床の有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積の本剤群とプラセボ群との差は-3.32 (95%信頼区間[-11.56, 4.92]) であり、有意差は認められなかった (共分散分析, p=0.4021)。

**表 2.7.3.2-3 鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値, 補完あり) の曲線下面積 (ONO-1078-40)**  
解析対象集団: PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
			36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	54.99 ± 26.19	60.35 ± 29.29
		中央値	49.09	49.88
		最小値 ~ 最大値	23.9 ~ 142.5	25.1 ~ 142.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95%信頼区間	-3.32 [-11.56, 4.92]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.4021 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。欠測値の補完を行う。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

計画されていなかった解析であるが、花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び各スコアについて検討した結果、鼻症状合計スコア又は鼻閉スコアにおいて花粉曝露室入室後 150 分及び 180 分の時点で本剤群はプラセボ群に対して有意差が認められた。さらに、通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期の花粉曝露室入室中のいずれかの時点で 1 点以上上昇した集団で検討した結果、花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいて本剤群のプラセボ群に対する有意差が認められた (共分散分析, p=0.0308, p=0.0051)。その他のスコアについても、点推定値で本剤群はプラセボ群に優っていた。以上、限定された集団ではあるが、これら集団では ONO-1078 ドライシロップの有効性を示唆する傾向が認められ、全体の集団と比較して有効性を評価する上で感度が高くなることが示唆された。

2.7.3.2.3 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) . . . . . 添付資料 5.3.5.1-3

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により、ONO-1078 ドライシロップの有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討した。主要評価項目は対照観察期に対する投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量とし、主たる解析対象集団は PPS とした。PPS 採用例数は本剤 L 群 65 例, H 群 67 例及びプラセボ群 63 例であった。有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-4 に示した。

投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量は、L 群-1.1±1.5, H 群-1.2±1.6 であり、両群ともにプラセボ群-1.2±1.9 との間に有意差は認められなかった (t 検定, p=0.7442, p=0.9139)。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.2-4 投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>	要約統計量							群間比較	
	症例数	平均±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	上段：L群 vs プラセボ群 下段：H群 vs プラセボ群	
								平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
L群	65	-1.1 ± 1.5	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	[-0.5, 0.7]	p=0.7442 N.S.
H群	67	-1.2 ± 1.6	-5	-2.0	-1.0	0.0	3	[-0.6, 0.6]	p=0.9139 N.S.
プラセボ群	63	-1.2 ± 1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	4		

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.  
b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05) .

2.7.3.2.4 第II相試験 (ONO-1078-32) . . . . . 添付資料 5.3.5.1-4

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により, ONO-1078 ドライシロップの用量反応性及び安全性について検討した. 主要評価項目は, 投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率 (投与終了時の鼻症状合計スコアが 3点以下となった症例の割合) とし, 主たる解析対象集団は PPS とした. PPS 採用例数は本剤 L群 93 例, M群 92 例及び H群 93 例であった. 有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-5 に示した.

投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率は, L群 68.6%, M群 69.7%及び H群 60.7%であり, 投与前のスコアにより調整した Cochran-Armitage 傾向検定を行ったが, 用量反応性は認められなかった (p=0.9114) .

表 2.7.3.2-5 投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率 (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

時期	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコア		計	対比	Cochran-Armitage傾向検定 (調整あり <sup>b,c)</sup> )
		改善例 (3点以下)	非改善例 (4点以上)			
投与 終了時	L群	59 (68.6)	27 (31.4)	86	(-11 -2 13)	p=0.9114 N.S.
	M群	62 (69.7)	27 (30.3)	89		
	H群	51 (60.7)	33 (39.3)	84		

() 内は%を示す.  
a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群,  
H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.  
b) 片側検定 (\* : p<0.025, N.S. : p≥0.025) .  
c) 投与前の鼻症状合計スコア (4点, 5点, 6点以上の3段階) で調整した検定結果.

2.7.3.2.5 一般臨床試験 (ONO-1078-33) . . . . . 添付資料 5.3.5.2-1

小児の季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした非盲検試験により, ONO-1078 ドライシロップの有効性, 安全性及び薬物動態を検討した. 有効性評価項目は, 1) 鼻症状の評価 (鼻症状合計スコア, 各鼻症状スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉), 鼻症状重症度スコア (鼻症状 Symptom Score (SS), 鼻症状に対する Medication Score (MS), Symptom Medication Score (SMS) ) ), 2) 眼症状の評価 (眼症状スコア (眼のかゆみ, 流涙), 眼症状重症度スコア (眼症状 Symptom Score (SS), 眼症状に対する Medication

### 2.7.3 臨床的有効性

#### オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

Score (MS) , Symptom Medication Score (SMS) ) ) , 3) 日常生活の支障度, 4) 鼻アレルギー日記の一週間平均スコア, 5) 症状別改善度とし, 主たる解析対象集団は PPS とした. PPS 採用例数は 85 例であった.

鼻症状合計スコア, 各鼻症状スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) について, 有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-6~表 2.7.3.2-9 に示した. その他の評価項目については, [5.3.5.2-1 治験総括報告書]に示した.

鼻症状合計スコアは, 投与前と比較して投与 2~6, 12~16 週後, 投与終了時で有意に低下した (対応のある t 検定,  $p<0.05$ ). くしゃみスコアは, 投与前と比較して投与 4 週後で有意に低下した (対応のある t 検定,  $p<0.05$ ). 鼻汁スコアは, 投与前と比較して投与 4~6, 14~16 週後, 投与終了時で有意に低下した (対応のある t 検定,  $p<0.05$ ). 鼻閉スコアは, 投与前と比較して投与 2~6, 10~16 週後, 投与終了時で有意に低下した (対応のある t 検定,  $p<0.05$ ).

鼻症状の評価において, 本剤を花粉飛散開始前から投与することにより, 花粉飛散開始前後を通じて鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) の合計スコアは投与前を上回ることはなく, 有効性が認められた.

2.7.3 臨床の有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.2-6 有効性評価項目の要約統計量 (変化量) (鼻症状合計スコア) (ONO-1078-33)**  
解析対象集団 : PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	3.9±2.0	1	3.0	10	
投与2週後	実測値	72	3.3±2.0	0	3.0	8	
	変化量	72	-0.6±1.6	-4	0.0	3	p=0.0023 *
投与4週後	実測値	69	2.9±2.0	0	3.0	11	
	変化量	69	-1.1±1.8	-4	-1.0	4	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	3.1±2.0	0	3.0	8	
	変化量	74	-0.8±2.1	-5	-1.0	7	p=0.0012 *
投与8週後	実測値	80	3.7±2.0	0	3.5	10	
	変化量	80	-0.2±2.2	-5	-0.5	7	p=0.4830 N.S.
投与10週後	実測値	76	3.4±2.0	0	3.0	10	
	変化量	76	-0.5±2.6	-4	-1.0	9	p=0.1081 N.S.
投与12週後	実測値	83	3.2±2.1	0	3.0	8	
	変化量	83	-0.7±2.5	-7	-1.0	7	p=0.0109 *
投与14週後	実測値	64	2.5±1.7	0	2.5	8	
	変化量	64	-1.4±2.2	-6	-2.0	4	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	2.6±1.5	0	3.0	8	
	変化量	36	-1.3±2.6	-6	-1.5	6	p=0.0046 *
投与18週後	実測値	11	1.9±1.3	0	2.0	4	
	変化量	11	-0.8±1.7	-3	-1.0	2	p=0.1337 N.S.
投与20週後	実測値	2	2.0±0.0	2	2.0	2	
	変化量	2	-1.0±1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	2.5±1.7	0	2.0	8	
	変化量	78	-1.4±2.1	-6	-1.0	6	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≧0.05)

2.7.3 臨床の有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.2-7 有効性評価項目の要約統計量 (変化量) (くしゃみスコア) (ONO-1078-33)  
 解析対象集団: PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.1±0.7	0	1.0	3	
投与2週後	実測値	72	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.1±0.7	-2	0.0	2	p=0.0958 N.S.
投与4週後	実測値	69	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	69	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0210 *
投与6週後	実測値	74	1.0±0.8	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.1±1.0	-2	0.0	3	p=0.4163 N.S.
投与8週後	実測値	80	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	80	0.1±0.9	-2	0.0	2	p=0.5562 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	76	0.1±0.9	-2	0.0	3	p=0.6203 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	0.0±1.0	-2	0.0	2	p=0.7313 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.0±0.7	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1094 N.S.
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.2794 N.S.
投与18週後	実測値	11	0.7±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.2±0.8	-1	0.0	1	p=0.4405 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	0.9±0.7	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1220 N.S.

a) ONO-1078DS群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.3 臨床の有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.2-8 有効性評価項目の要約統計量（変化量）（鼻汁スコア）（ONO-1078-33）

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.5±1.0	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	72	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0628 N.S.
投与4週後	実測値	69	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	1.2±1.0	0	1.0	4	
	変化量	74	-0.2±1.0	-2	0.0	3	p=0.0355 *
投与8週後	実測値	80	1.5±0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	0.0±0.9	-2	0.0	2	p=0.8991 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.4±0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.1±1.1	-2	0.0	3	p=0.3379 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.2±1.1	-3	0.0	3	p=0.0582 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0003 *
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.5±1.0	-2	-1.0	2	p=0.0039 *
投与18週後	実測値	11	0.8±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.4±0.7	-1	0.0	1	p=0.1039 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	1.0±0.9	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.3 臨床の有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.2-9 有効性評価項目の要約統計量 (変化量) (鼻閉スコア) (ONO-1078-33)

解析対象集団: PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.3 ± 0.9	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.1 ± 1.0	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.3 ± 0.8	-2	0.0	1	p=0.0017 *
投与4週後	実測値	69	0.9 ± 0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4 ± 0.7	-2	0.0	1	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	0.8 ± 0.9	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.5 ± 0.8	-3	0.0	1	p=0.0001 *
投与8週後	実測値	80	1.1 ± 0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	-0.2 ± 1.0	-3	0.0	4	p=0.0545 N.S.
投与10週後	実測値	76	0.9 ± 0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.4 ± 1.2	-3	-1.0	4	p=0.0024 *
投与12週後	実測値	83	0.8 ± 0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.5 ± 1.1	-3	-1.0	4	p=0.0001 *
投与14週後	実測値	64	0.5 ± 0.6	0	0.0	2	
	変化量	64	-0.8 ± 0.9	-3	-1.0	1	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	0.6 ± 0.7	0	0.0	2	
	変化量	36	-0.6 ± 1.2	-3	-1.0	2	p=0.0025 *
投与18週後	実測値	11	0.4 ± 0.5	0	0.0	1	
	変化量	11	-0.3 ± 0.6	-1	0.0	1	p=0.1921 N.S.
投与20週後	実測値	2	0.0 ± 0.0	0	0.0	0	
	変化量	2	-1.0 ± 1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	0.6 ± 0.7	0	0.0	2	
	変化量	78	-0.8 ± 1.0	-3	-1.0	2	p=0.0001 *

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) ONO-1078DS群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全試験における試験対象集団

2.7.3.1.1 対象患者及び選択・除外基準に示したように、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）では通年性アレルギー性鼻炎患者、一般臨床試験（ONO-1078-33）では季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）では、季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象とし、適切に季節性アレルギー性鼻炎患者を選択するために、スギ花粉症に対する診断、並びに「最近 2 年間にわたり、季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有した患児」を選択基準に加えて、対象集団を選定した。第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）は共に通年性アレルギー性鼻炎を対象としており、選択・除外基準によって鼻症状を主体として評価することを踏まえた対象集団を選定した。一般臨床試験（ONO-1078-33）では、通年性抗原に加えて季節性抗原にも陽性のアレルギー性鼻炎に対する ONO-1078 ドライシロップの有効性の検討を目的として季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象とした。

各試験における人口統計学的データ及び他の基準値を表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-5 に示した。10 歳以上の患者を対象とした第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）は他の 3 試験（ONO-1078-36, ONO-1078-32 及び ONO-1078-33）に比べて平均年齢は高く、平均体重は重かった。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）及び他の 3 試験（ONO-1078-36, ONO-1078-32 及び ONO-1078-33）のそれぞれにおいて、各試験で患者背景の分布に大きな差異は認められなかった。なお、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）においては、選択基準によりくしゃみ・鼻汁型の集団は除外した。また、一般臨床試験（ONO-1078-33）においては軽症の集団が含まれた。

2.7.3 臨床の有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-1 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-41)

解析対象集団：RND

項目	分類	A→P 群		P→A 群	
対象例数		42		42	
性別	男	21	( 50.0)	17	( 40.5)
	女	21	( 50.0)	25	( 59.5)
年齢 (歳)	10	5	( 11.9)	4	( 9.5)
	11	8	( 19.0)	10	( 23.8)
	12	8	( 19.0)	8	( 19.0)
	13	5	( 11.9)	9	( 21.4)
	14	10	( 23.8)	5	( 11.9)
	15	6	( 14.3)	6	( 14.3)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	12.6 ± 1.7 12.5 10 ~ 15	12.5 ± 1.6 12.0 10 ~ 15		
身長 (cm)	130.0 - <140.0	4	( 9.5)	1	( 2.4)
	140.0 - <150.0	7	( 16.7)	11	( 26.2)
	150.0 - <160.0	21	( 50.0)	19	( 45.2)
	>=160.0	10	( 23.8)	11	( 26.2)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	154.20 ± 9.25 154.95 135.9 ~ 171.4	154.21 ± 9.88 152.55 131.3 ~ 175.8		
体重 (kg)	<35.0	7	( 16.7)	5	( 11.9)
	35.0 - <45.0	15	( 35.7)	13	( 31.0)
	45.0 - <55.0	18	( 42.9)	19	( 45.2)
	>=55.0	2	( 4.8)	5	( 11.9)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	43.35 ± 8.27 43.55 27.8 ~ 64.3	45.01 ± 8.56 45.65 27.2 ~ 62.9		
病型	鼻閉型	10	( 23.8)	11	( 26.2)
	充全型	32	( 76.2)	31	( 73.8)
重症度	軽症				
	中等症	4	( 9.5)	7	( 16.7)
	重症	24	( 57.1)	20	( 47.6)
	最重症	14	( 33.3)	15	( 35.7)

( ) 内は%を示す.

A→P 群：第 1 期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第 2 期にプラセボを投与.

P→A 群：第 1 期にプラセボを投与，第 2 期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与.

2.7.3 臨床の有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-2 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-40)

解析対象集団：RND

項目	分類	A→P 群	P→A 群
	対象例数	21	21
性別	男	8 (38.1)	7 (33.3)
	女	13 (61.9)	14 (66.7)
年齢 (歳)	10	10 (47.6)	3 (14.3)
	11	3 (14.3)	4 (19.0)
	12	1 (4.8)	5 (23.8)
	13	3 (14.3)	6 (28.6)
	14	4 (19.0)	3 (14.3)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	11.4 ± 1.7 11.0 10 ~ 14	12.1 ± 1.3 12.0 10 ~ 14
身長 (cm)	130.0 - <140.0	5 (23.8)	3 (14.3)
	140.0 - <150.0	8 (38.1)	3 (14.3)
	150.0 - <160.0	6 (28.6)	10 (47.6)
	>=160.0	2 (9.5)	5 (23.8)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	146.81 ± 9.23 144.50 132.9 ~ 167.0	153.08 ± 9.59 154.80 134.8 ~ 172.1
	体重 (kg)	<35.0	10 (47.6)
35.0 - <45.0		4 (19.0)	9 (42.9)
45.0 - <55.0		6 (28.6)	2 (9.5)
>=55.0		1 (4.8)	6 (28.6)
平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値		38.52 ± 9.97 35.30 25.1 ~ 60.3	45.20 ± 11.25 42.00 27.5 ~ 64.8
病型		くしゃみ・鼻汁型	
	鼻閉型	8 (38.1)	5 (23.8)
	充全型	13 (61.9)	16 (76.2)
重症度	軽症		
	中等症	3 (14.3)	5 (23.8)
	重症	12 (57.1)	11 (52.4)
	最重症	6 (28.6)	5 (23.8)

( ) 内は%を示す。

A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-3 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	H群	プラセボ群
項目	分類			
対象例数		69	72	71
性別	男性	47 (68.1)	45 (62.5)	47 (66.2)
	女性	22 (31.9)	27 (37.5)	24 (33.8)
年齢 (歳)	4-6	1 (1.4)	7 (9.7)	6 (8.5)
	7-11	53 (76.8)	44 (61.1)	53 (74.6)
	12-14	15 (21.7)	21 (29.2)	12 (16.9)
	平均値	10.1	10.0	9.4
	標準偏差	2.0	2.5	2.1
	最小値	6	5	5
	中央値	10.0	10.0	9.0
	最大値	14	14	14
体重 (kg)	12-<18		1 (1.4)	1 (1.4)
	18-<25	12 (17.4)	12 (16.7)	16 (22.5)
	25-<35	29 (42.0)	29 (40.3)	33 (46.5)
	35-<45	16 (23.2)	20 (27.8)	13 (18.3)
	45-<55	4 (5.8)	8 (11.1)	8 (11.3)
	55-<65	8 (11.6)	2 (2.8)	
	平均値	35.02	34.03	31.35
	標準偏差	11.50	10.04	8.86
	最小値	20.0	17.8	17.0
	中央値	31.80	32.25	29.50
最大値	64.0	64.0	54.4	
病型	くしゃみ・鼻汁型	17 (24.6)	13 (18.1)	15 (21.1)
	鼻閉型	26 (37.7)	28 (38.9)	24 (33.8)
	充全型	26 (37.7)	31 (43.1)	32 (45.1)
重症度スコア	中等症 (2点)	30 (43.5)	34 (47.2)	36 (50.7)
	重症 (3点)	34 (49.3)	31 (43.1)	32 (45.1)
	最重症 (4点)	5 (7.2)	7 (9.7)	2 (4.2)

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群， H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-32)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群
項目	分類			
対象例数		107	104	103
性別	男性	73 (68.2)	70 (67.3)	76 (73.8)
	女性	34 (31.8)	34 (32.7)	27 (26.2)
年齢 (歳)	4 - 6	20 (18.7)	22 (21.2)	23 (22.3)
	7 - 11	69 (64.5)	59 (56.7)	60 (58.3)
	12 - 14	18 (16.8)	23 (22.1)	20 (19.4)
	平均値	8.9	9.0	8.9
	標準偏差	2.4	2.7	2.7
	最小値	4.0	4.0	4.0
	中央値	9.0	9.0	9.0
体重 (kg)	12.0 <- 18.0	3 (2.8)	6 (5.8)	4 (3.9)
	18.0 <- 25.0	31 (29.0)	25 (24.0)	33 (32.0)
	25.0 <- 35.0	37 (34.6)	39 (37.5)	32 (31.1)
	35.0 <- 45.0	24 (22.4)	18 (17.3)	18 (17.5)
	45.0 <- 55.0	12 (11.2)	16 (15.4)	16 (15.5)
	平均値	30.9	31.6	30.8
	標準偏差	9.3	10.7	10.4
病型	くしゃみ・鼻汁型	33 (30.8)	37 (35.6)	29 (28.2)
	鼻閉型	30 (28.0)	27 (26.0)	36 (35.0)
	充全型	44 (41.1)	40 (38.5)	38 (36.9)
重症度スコア	中等症 (2点)	63 (59.4)	59 (57.3)	66 (64.1)
	重症 (3点)	43 (40.6)	44 (42.7)	37 (35.9)
	欠測	1	1	
	平均値	2.4	2.4	2.4
	標準偏差	0.5	0.5	0.5
	最小値	2.0	2.0	2.0
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最大値	3.0	3.0	3.0

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群,  
 H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-5 人口統計学的データ及び他の基準値 (ONO-1078-33)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群	
項目	分類		
対象例数		91	
性別	男性	66	(72.5)
	女性	25	(27.5)
年齢 (歳)	4-6	10	(11.0)
	7-11	55	(60.4)
	12-14	26	(28.6)
	平均値	9.6	
	標準偏差	2.5	
	最小値	4	
	中央値	10.0	
	最大値	14	
体重 (kg)	12.0-<18.0	3	(3.3)
	18.0-<25.0	21	(23.1)
	25.0-<35.0	27	(29.7)
	35.0-<45.0	21	(23.1)
	45.0-<55.0	14	(15.4)
	55.0-<65.0	5	(5.5)
	平均値	34.20	
	標準偏差	11.85	
	最小値	16.5	
	中央値	31.40	
最大値	64.5		
通年性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	38	(41.8)
	鼻閉型	23	(25.3)
	充全型	30	(33.0)
季節性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	26	(28.6)
	鼻閉型	13	(14.3)
	充全型	52	(57.1)
重症度スコア	無症状 (0点)		
	軽症 (1点)	43	(47.3)
	中等症 (2点)	25	(27.5)
	重症 (3点)	20	(22.0)
	最重症 (4点)	3	(3.3)
	平均値	1.8	
	標準偏差	0.9	
	最小値	1	
	中央値	2.0	
最大値	4		

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.3.3.1.2 各試験の中止・脱落理由の内訳

各試験の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-6～表 2.7.3.3-10 に示した。

中止の症例数及びその理由について、投与群別で特に偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3-6 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-41)

解析対象集団：RND

投与群 <sup>a)</sup> 症例区分 <sup>b)</sup>	A→P群			P→A群		
	第1期：A	第2期：P	計	第1期：P	第2期：A	計
登録症例	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)
対象例数	42	40	42	42	41	42
中止・脱落症例数	2 (4.8)	2 (5.0)	4 (9.5)	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.1)
治験中止の申し出						
有害事象発現						
その他の理由による同意撤回						
選択基準を満たしていなかったため						
除外基準に抵触していることが判明したため						
第1期治験薬投与開始以降、急性鼻炎などの急性感染症を発生したため	2 (4.8)	1 (2.5)	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)
第1期治験薬投与開始以降、スギ花粉以外の重複抗原によりアレルギー性鼻炎症状が発現したため						
有害事象発現により継続困難なため						
来院せず、治験薬の投与が出来なくなったため		1 (2.5)	1 (2.4)		1 (2.4)	1 (2.4)
その他、治験責任医師が継続困難と判断したため						

○ 内は%を示す。

a) A→P群：第1期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与、第2期にプラセボを投与。

P→A群：第1期にプラセボを投与、第2期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 症例区分として、「第1期」は、移行期間、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに中止・脱落した症例を含む。

表 2.7.3.3-7 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-40)

解析対象集団：RND

投与群 <sup>a)</sup> 症例区分 <sup>b)</sup>	A→P群			P→A群		
	第1期：A	第2期：P	計	第1期：P	第2期：A	計
登録症例	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)	中止・脱落率 例数 (%)
対象例数	21	21	21	21	19	21
中止・脱落症例数		1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (5.3)	3 (14.3)
治験中止の申し出						
有害事象発現						
その他の理由による同意撤回		1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)		1 (4.8)
選択基準を満たしていなかったため						
除外基準に抵触していることが判明したため						
急性鼻炎などの急性感染症を発生したため				1 (4.8)	1 (5.3)	2 (9.5)
中等症以上のアレルギー性鼻炎症状が発現したため <sup>c)</sup>						
有害事象発現により継続困難なため						
来院せず、治験薬の投与が出来なくなったため						
その他、治験責任医師が継続困難と判断したため						

○ 内は%を示す。

a) A→P群：第1期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与、第2期にプラセボを投与。

P→A群：第1期にプラセボを投与、第2期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 症例区分として、「第1期」は、移行期間、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに中止・脱落した症例を含む。

c) スギ花粉以外の重複抗原を対象とする。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.3.3-8 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-36)

解析対象集団：本登録症例

投与群 <sup>a)</sup>		L群		H群		プラセボ群	
症例区分		中止 例数	中止・ 脱落率 (%)	中止 例数	中止・ 脱落率 (%)	中止 例数	中止・ 脱落率 (%)
対象例数		70		72		71	
中止・脱落例		3 (4.3)		2 (2.8)		5 (7.0)	
中止・ 脱落 理由	治験中止の 申し出	有害事象発現	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
		症状悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
		その他の理由による申し出	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	選択基準を満たしていなかったため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	除外基準に抵触していることが判明したため		1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象発現により継続困難なため		2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)
	症状悪化により継続困難なため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	来院せず、治験薬の投与が出来なくなったため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師が継続困難と判断したため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

表 2.7.3.3-9 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-32)

解析対象集団：本登録症例

投与群 <sup>a)</sup>		L群		M群		H群	
症例区分		中止 例数	中止・ 脱落率 (%)	中止 例数	中止・ 脱落率 (%)	中止 例数	中止・ 脱落率 (%)
対象例数		108		104		103	
中止・脱落例		5 (4.6)		1 (1.0)		2 (1.9)	
中止・ 脱落 理由	同意が撤回されたため		2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
	選択基準・除外基準違反が判明したため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象発現により継続困難なため		2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
	症状の悪化により継続困難なため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	来院せず、治験薬の投与が出来なくなったため		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他、治験責任医師が継続困難と判断したため		1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

表 2.7.3.3-10 投与中止・脱落症例の理由 (ONO-1078-33)

解析対象集団：本登録症例

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群	
症例区分		中止 例数	中止・ 脱落率 (%)
対象例数		91	
中止・脱落例		2 (2.2)	
中止・ 脱落 理由	同意が撤回されたため		2 (2.2)
	選択基準・除外基準違反が判明したため		0 (0.0)
	有害事象発現により継続困難なため		0 (0.0)
	症状の悪化により継続困難なため		0 (0.0)
	来院せず、治験薬の投与が出来なくなったため		0 (0.0)
	その他、治験責任医師が継続困難と判断したため		0 (0.0)

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

## 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.3.3.1.3 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

有効性の評価対象とした第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）、及び一般臨床試験（ONO-1078-33）の試験対象集団である「季節性アレルギー性鼻炎患者」、「通年性アレルギー性鼻炎患者」及び「季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者」は、日常診療でアレルギー性鼻炎と診断される患者集団の大半を占めると考えられ<sup>4)</sup>、市販後に使用が予想される患者集団と大きな差異はないと考えられる。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）及び一般臨床試験（ONO-1078-33）ではスギ花粉を抗原とする季節性アレルギー性鼻炎の患者集団を対象としたが、市販後に使用が予想される季節性アレルギー性鼻炎の患者には、スギ花粉以外の抗原（ヒノキ花粉等）による季節性アレルギー性鼻炎の患者も含まれることが考えられる。また、通年性と季節性の主な抗原はそれぞれダニ、スギ花粉であり、原因抗原の違いがある。これら原因抗原の違いはあるものの、抗原吸入後の抗原抗体反応、症状の発現などに大きな違いはないものと考えられる。

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では評価項目別に、それぞれ第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）及び一般臨床試験（ONO-1078-33）の順に結果をまとめた。

なお、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）の鼻症状各スコアは 30 分単位で鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>4)</sup>に定められた基準を用いた。

#### 2.7.3.3.2.1 重み付き鼻症状合計スコア

##### 1) 第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）

花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点の平均スコアより算出した重み付き鼻症状合計スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉を 1:1:2 の割合で構成した鼻症状合計スコア）の共分散分析結果を表 2.7.3.3-11 に、その推移を表 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-1 に示した。

重み付き鼻症状合計スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.62（95%信頼区間[-0.89, -0.34]）であり、有意差が認められた（共分散分析,  $p < 0.0001$ ）。重み付き鼻症状合計スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後の全ての時点でプラセボ群より有意に低値を示した（共分散分析）。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-11 重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例			74	74
花粉曝露室入室中の 重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	1.86 ± 1.49	2.47 ± 1.56
		中央値	1.67	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8	
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と 95% 信頼区間	-0.62 [ -0.89 , -0.34 ]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p<0.0001 *		

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

a) 第1期，第2期のデータを用いる。

b) くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2で構成した鼻症状合計スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差。

d) \*：p<0.031，N.S.：p≥0.031

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-12 重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
PPS採用例		74	74	
治験薬 投与開始前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.5 ± 0.9	0.4 ± 0.9	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 3	
花粉曝露室 入室前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.5 ± 1.0	0.5 ± 1.0	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 4	0 ~ 4	
花粉曝露室 入室後30分	例数	74	74	p=0.0372 *
	平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 1.3	1.5 ± 1.7	
	中央値	0.0	0.5	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 4	0 ~ 7	
花粉曝露室 入室後60分	例数	74	74	p=0.0453 *
	平均値 ± 標準偏差	1.9 ± 1.8	2.4 ± 1.8	
	中央値	2.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 8	0 ~ 7	
花粉曝露室 入室後90分	例数	74	74	p=0.0017 *
	平均値 ± 標準偏差	1.9 ± 1.9	2.7 ± 1.9	
	中央値	2.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 8	0 ~ 8	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果。

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

ONO-1078DS 群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-12 重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41) (続き)**

解析対象集団 : PPS

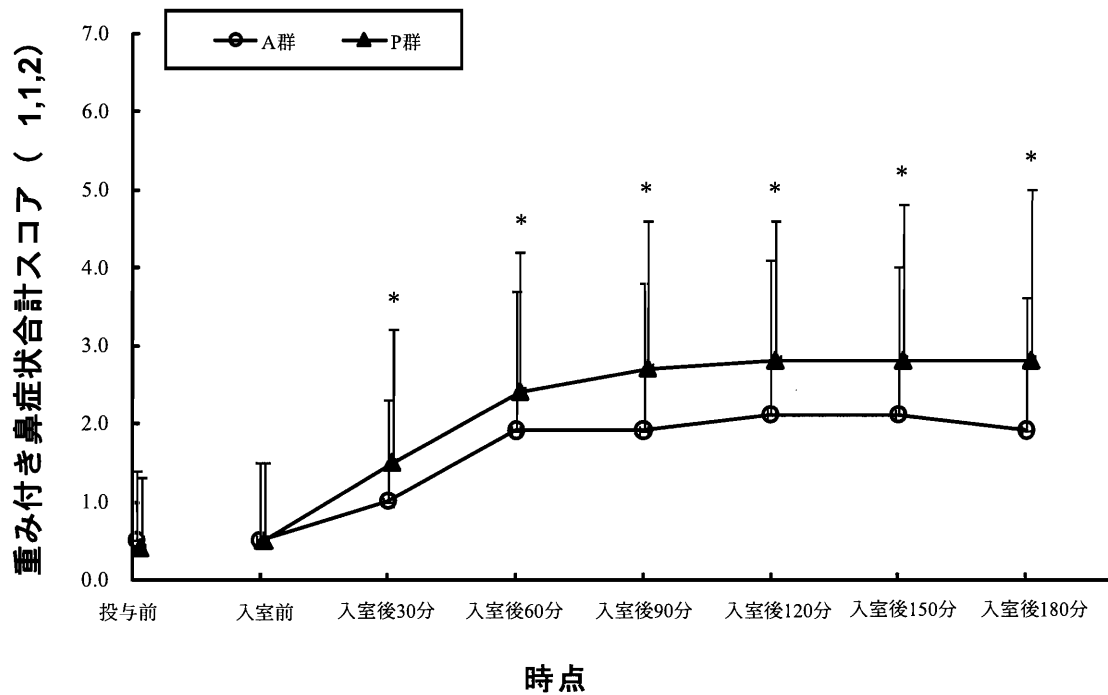
時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
花粉曝露室 入室後120分	例数	74	74	p=0.0014 *
	平均値 ± 標準偏差	2.1 ± 2.0	2.8 ± 1.8	
	中央値	2.0	2.5	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 8	0 ~ 9	
花粉曝露室 入室後150分	例数	74	74	p=0.0181 *
	平均値 ± 標準偏差	2.1 ± 1.9	2.8 ± 2.0	
	中央値	2.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 9	0 ~ 9	
花粉曝露室 入室後180分	例数	74	74	p<0.0001 *
	平均値 ± 標準偏差	1.9 ± 1.7	2.8 ± 2.2	
	中央値	2.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 7	0 ~ 9	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果。

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

ONO-1078DS 群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床の有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%



解析対象集団 : PPS

\* : p<0.05, 共分散分析

図 2.7.3.3-1 重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

通年性アレルギー性鼻炎合併例は、常に抗原に曝露されているため非合併例よりも鼻症状スコアのベースラインの値が高い傾向にあり、花粉曝露による鼻症状の一時的な変化を感度良く捉えることができない可能性がある。また、本試験の選択基準に設定しているように、花粉曝露による誘発が起こらない患児に関しては適切な評価が行えない。したがって、これら臨床的な観点より通年性アレルギー性鼻炎合併例及び観察期の花粉曝露において鼻症状が誘発されない患児を除外した患者集団について検討した。また、評価方法については、臨床的な観点より成人と小児で病態が変わらないことを踏まえると、ONO-1078 ドライシロップの有効性は、特にロイコトリエンが関与する鼻閉に期待できることから、鼻閉スコアに重み付けをした鼻症状合計スコアについて検討した。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) の通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外したサブグループ解析 (計画されていなかった解析) で、鼻閉スコアに重み付けをした重み付き鼻症状合計スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉を 1 : 1 : 2 の割合で構成した鼻症状合計スコア) によって薬剤効果を評価し、その結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

### 2.7.3 臨床的有効性

オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアの本剤群とプラセボ群との差は-1.08（95%信頼区間[-1.92, -0.25]）であり、有意差が認められた（共分散分析, p=0.0135）。

**表 2.7.3.3-13 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期にいずれかの時点で 1 点以上上昇した症例における重み付き鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)**

解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	24 4.15 ± 2.56 3.08 0.8 ~ 9.3
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-1.08 [-1.92, -0.25]
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0135 *

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状（くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉）各スコアの6時点（30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分）の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。

重みは（くしゃみ:鼻汁:鼻閉）=（1:1:2）。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

#### 2.7.3.3.2.2 鼻症状合計スコア

##### 1) 第III相試験 (ONO-1078-41)

花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの6時点の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア（くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉を1:1:1の割合で構成した鼻症状合計スコア）の共分散分析の結果及び推移をそれぞれ表2.7.3.3-14及び表2.7.3.3-15に示した。

鼻症状合計スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.37（95%信頼区間[-0.54, -0.20]）であり、有意差が認められた（共分散分析, p<0.0001）。鼻症状合計スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後の全ての時点でプラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後30, 90, 120, 180分の時点で有意差が認められた（共分散分析, p<0.05）。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-14 鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例		74	74
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数 74	74
		平均値 ± 標準偏差 1.17 ± 0.95	1.55 ± 0.98
		中央値 1.00	1.50
		最小値 ~ 最大値 0.0 ~ 4.3	0.0 ~ 3.7
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間 -0.37 [ -0.54 , -0.20 ]	
		共分散分析 <sup>c)</sup>	p<0.0001 *

ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差.

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-15 鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)

解析対象集団：PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
PPS採用例		74	74	
治験薬 投与開始前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 2	0 ~ 2	
花粉曝露室 入室前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.7	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 2	0 ~ 3	
花粉曝露室 入室後30分	例数	74	74	p=0.0379 *
	平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 0.8	0.9 ± 1.1	
	中央値	0.0	0.5	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 4	
花粉曝露室 入室後60分	例数	74	74	p=0.0871 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 1.1	1.5 ± 1.2	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 5	0 ~ 4	
花粉曝露室 入室後90分	例数	74	74	p=0.0046 *
	平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 1.2	1.7 ± 1.2	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 5	0 ~ 5	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果。

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

ONO-1078DS 群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-15 鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団: PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
花粉曝露室 入室後120分	例数	74	74	p=0.0011 *
	平均値 ± 標準偏差	1.3 ± 1.3	1.8 ± 1.2	
	中央値	1.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 5	0 ~ 5	
花粉曝露室 入室後150分	例数	74	74	p=0.0507 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	1.4 ± 1.2	1.7 ± 1.3	
	中央値	1.0	1.5	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 5	0 ~ 6	
花粉曝露室 入室後180分	例数	74	74	p=0.0001 *
	平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 1.1	1.7 ± 1.4	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 4	0 ~ 5	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

ONO-1078DS 群: ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

2.7.3.3.2.1 重み付き鼻症状合計スコアの 2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) に示したように、通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外したサブグループ解析 (計画されていなかった解析) を実施し、その結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.59 (95%信頼区間 [-1.11, -0.06]) であり、有意差が認められた (共分散分析, p=0.0308)。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-16 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)**  
解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	2.23 ± 1.49	2.59 ± 1.53
		中央値	1.75	2.08
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.5	0.5 ~ 5.5
プラセボとの差		点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.59 [ -1.11, -0.06 ]	
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0308 *	

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-17 に示した。

投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は, 本剤 L 群が $-1.1 \pm 1.5$ , H 群が $-1.2 \pm 1.6$  であり, プラセボ群の $-1.2 \pm 1.9$  と比較して有意差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-17 鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-36)**

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>			L群	H群	プラセボ群	上段:L群 vs プラセボ群 下段:H群 vs プラセボ群	
評価時期	項目	要約統計量				平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
投与 終了時	実測値	例数	65	67	63	/	p=0.7790 N.S.
		平均±標準偏差	4.6 ± 1.7	4.7 ± 1.7	4.6 ± 2.0		p=0.6491 N.S.
		中央値	5.0	5.0	4.0		
		最小値~最大値	1~9	1~9	0~9		
	変化量	例数	65	67	63	[-0.5, 0.7]	p=0.7442 N.S.
		平均±標準偏差	-1.1 ± 1.5	-1.2 ± 1.6	-1.2 ± 1.9	[-0.6, 0.6]	p=0.9139 N.S.
		中央値	-1.0	-1.0	-1.0		
		最小値~最大値	-4~2	-5~3	-5~4		

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S.: p≥0.05)

4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-18 に示した。

投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は, 本剤 L 群が $-2.4 \pm 1.7$ , M 群が $-2.5 \pm 1.7$  及び H 群が $-2.1 \pm 2.0$  であり, 用量反応性は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-18 鼻症状合計スコアの変化量 (ONO-1078-32)**

解析対象集団：PPS

評価時期	投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群	分散分析 <sup>b)</sup>
	項目	要約統計量				
投与 終了時	実測値	例数	86	89	84	p=0.6268 N.S.
		平均±標準偏差	3.1±1.5	2.9±1.7	3.2±1.6	
		中央値	3.0	3.0	3.0	
		最小値～最大値	0.0～8.0	0.0～8.0	0.0～8.0	
	変化量	例数	86	89	84	p=0.3804 N.S.
		平均±標準偏差	-2.4±1.7	-2.5±1.7	-2.1±2.0	
		中央値	-2.0	-3.0	-2.0	
		最小値～最大値	-7.0～1.0	-7.0～1.0	-9.0～2.0	

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

鼻症状合計スコアの変化量の推移を表 2.7.3.3-19 に示した.

投与終了時の本剤群の鼻症状合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は-1.4±2.1 であり，また投与 2～6，12～16 週後，投与終了時の各時点で投与前の値と比較して有意差が認められた (対応のある t 検定，p<0.05) .

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-19 鼻症状合計スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)

解析対象集団: PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	3.9±2.0	1	3.0	10	
投与2週後	実測値	72	3.3±2.0	0	3.0	8	
	変化量	72	-0.6±1.6	-4	0.0	3	p=0.0023 *
投与4週後	実測値	69	2.9±2.0	0	3.0	11	
	変化量	69	-1.1±1.8	-4	-1.0	4	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	3.1±2.0	0	3.0	8	
	変化量	74	-0.8±2.1	-5	-1.0	7	p=0.0012 *
投与8週後	実測値	80	3.7±2.0	0	3.5	10	
	変化量	80	-0.2±2.2	-5	-0.5	7	p=0.4830 N.S.
投与10週後	実測値	76	3.4±2.0	0	3.0	10	
	変化量	76	-0.5±2.6	-4	-1.0	9	p=0.1081 N.S.
投与12週後	実測値	83	3.2±2.1	0	3.0	8	
	変化量	83	-0.7±2.5	-7	-1.0	7	p=0.0109 *
投与14週後	実測値	64	2.5±1.7	0	2.5	8	
	変化量	64	-1.4±2.2	-6	-2.0	4	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	2.6±1.5	0	3.0	8	
	変化量	36	-1.3±2.6	-6	-1.5	6	p=0.0046 *
投与18週後	実測値	11	1.9±1.3	0	2.0	4	
	変化量	11	-0.8±1.7	-3	-1.0	2	p=0.1337 N.S.
投与20週後	実測値	2	2.0±0.0	2	2.0	2	
	変化量	2	-1.0±1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	2.5±1.7	0	2.0	8	
	変化量	78	-1.4±2.1	-6	-1.0	6	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\*: p<0.05, N.S.: p≥0.05)

2.7.3.3.2.3 くしゃみ

1) 第III相試験 (ONO-1078-41)

花粉曝露室入室中のくしゃみスコアの6時点の平均スコアの共分散分析の結果を表2.7.3.3-20に、その推移を表2.7.3.3-21に示した。

くしゃみスコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.06 (95%信頼区間[-0.12, -0.00])であり、有意差が認められた (共分散分析, p=0.0339)。くしゃみスコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後120, 150, 180分の時点でプラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後120, 180分の時点で有意差が認められた (共分散分析, p<0.05)。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-20 くしゃみスコア (ONO-1078-41)

解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例		74	74
花粉曝露室入室中の くしゃみスコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数 74	74
		平均値 ± 標準偏差 0.18 ± 0.26	0.24 ± 0.29
		中央値 0.00	0.17
		最小値 ~ 最大値 0.0 ~ 1.0	0.0 ~ 1.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間 -0.06 [ -0.12 , -0.00 ]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.0339 *	

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

a) 第1期，第2期のデータを用いる。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差。

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-21 くしゃみスコアの推移 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
PPS採用例		74	74	
治験薬 投与開始前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.2	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後30分	例数	74	74	p=0.1367 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後60分	例数	74	74	p=0.6303 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後90分	例数	74	74	p=0.8156 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-21 くしゃみスコアの推移 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
花粉曝露室 入室後120分	例数	74	74	p=0.0471 *
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後150分	例数	74	74	p=0.4332 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	
花粉曝露室 入室後180分	例数	74	74	p=0.0109 *
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外したサブグループ解析 (計画されていなかった解析) の結果を表 2.7.3.3-22 に示した.

花粉曝露室入室中のくしゃみスコアにおいて、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったが、点推定値ではプラセボに優っていた.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-22 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例におけるくしゃみスコア (ONO-1078-40)  
解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24
		平均 ± 標準偏差	0.43 ± 0.43
		中央値	0.33
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 2.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.07 [-0.17, 0.03]
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.1501	N.S.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコア.

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく.

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

投与終了時のくしゃみスコアの変化量を表 2.7.3.3-23 に示した.

投与終了時のくしゃみスコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤 L 群が-0.1 ± 0.6, H 群が-0.3 ± 0.7 であり, プラセボ群の-0.1 ± 0.7 と比較して有意差は認められなかった.

表 2.7.3.3-23 くしゃみスコアの変化量 (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>			L群	H群	プラセボ群	上段：L群 vs プラセボ群 下段：H群 vs プラセボ群	
評価時期	項目	要約統計量				平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
投与 終了時	実測値	例数	65	67	63	/	p=0.5487 N.S.
		平均 ± 標準偏差	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8		p=0.3522 N.S.
		中央値	1.0	1.0	1.0		
		最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 3	0 ~ 3		
	変化量	例数	65	67	63	[-0.2, 0.3]	p=0.6691 N.S.
		平均 ± 標準偏差	-0.1 ± 0.6	-0.3 ± 0.7	-0.1 ± 0.7	[-0.4, 0.1]	p=0.2332 N.S.
		中央値	0.0	0.0	0.0		
		最小値 ~ 最大値	-2 ~ 1	-2 ~ 1	-1 ~ 2		

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\*: p<0.05, N.S.: p≥0.05)

4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

投与終了時のくしゃみスコアの変化量を表 2.7.3.3-24 に示した.

投与終了時のくしゃみスコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は本剤 L 群が-0.8 ± 0.7, M 群が-0.7 ± 0.7 及び H 群が-0.5 ± 0.8 であり, 用量反応性は認められなかった.

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-24 くしゃみスコアの変化量 (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

評価時期	投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群	分散分析 <sup>b)</sup>
	項目	要約統計量				
投与 終了時	実測値	例数	86	89	84	p=0.3930 N.S.
		平均±標準偏差	0.9±0.6	1.0±0.6	1.1±0.6	
		中央値	1.0	1.0	1.0	
		最小値～最大値	0.0～3.0	0.0～3.0	0.0～3.0	
	変化量	例数	86	89	84	p=0.0609 N.S.
		平均±標準偏差	-0.8±0.7	-0.7±0.7	-0.5±0.8	
		中央値	-1.0	-1.0	0.0	
		最小値～最大値	-2.0～1.0	-3.0～1.0	-3.0～2.0	

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

くしゃみスコアの変化量の推移を表 2.7.3.3-25 に示した。

投与終了時の本剤群のくしゃみスコアの変化量 (平均値±標準偏差) は， $-0.2 \pm 0.9$  であつた。投与 4 週後で有意差が認められた (対応のある t 検定,  $p < 0.05$ ) 。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-25 くしゃみスコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)

解析対象集団: PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.1±0.7	0	1.0	3	
投与2週後	実測値	72	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.1±0.7	-2	0.0	2	p=0.0958 N.S.
投与4週後	実測値	69	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	69	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0210 *
投与6週後	実測値	74	1.0±0.8	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.1±1.0	-2	0.0	3	p=0.4163 N.S.
投与8週後	実測値	80	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	80	0.1±0.9	-2	0.0	2	p=0.5562 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	76	0.1±0.9	-2	0.0	3	p=0.6203 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	0.0±1.0	-2	0.0	2	p=0.7313 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.0±0.7	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1094 N.S.
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.2794 N.S.
投与18週後	実測値	11	0.7±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.2±0.8	-1	0.0	1	p=0.4405 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	0.9±0.7	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1220 N.S.

a) ONO-1078DS群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\*: p<0.05, N.S.: p≥0.05)

2.7.3.3.2.4 鼻汁

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

花粉曝露室入室中の鼻汁スコアの6時点の平均スコアの共分散分析結果を表 2.7.3.3-26 に、その推移を表 2.7.3.3-27 に示した。

鼻汁スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.08 (95%信頼区間[-0.14, -0.02]) であり、有意差が認められた (共分散分析, p=0.0133)。鼻汁スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後 30, 60, 90, 120, 180 分の時点において、プラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 90 分の時点において有意差が認められた (共分散分析, p=0.0247)。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-26 鼻汁スコア (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例		74	74
花粉曝露室入室中の 鼻汁スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数 74	74
		平均値 ± 標準偏差 0.30 ± 0.34	0.39 ± 0.37
		中央値 0.17	0.33
		最小値 ~ 最大値 0.0 ~ 1.0	0.0 ~ 1.5
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間 -0.08 [ -0.14, -0.02 ]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.0133 *	

ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差.

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-27 鼻汁スコアの推移 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
PPS採用例		74	74	
治験薬 投与開始前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.2	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.3	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後30分	例数	74	74	p=0.0841 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後60分	例数	74	74	p=0.1950 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	
花粉曝露室 入室後90分	例数	74	74	p=0.0247 *
	平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\* :  $p < 0.05$ , N.S. :  $p \geq 0.05$

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-27 鼻汁スコアの推移 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
花粉曝露室 入室後120分	例数	74	74	p=0.0769 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	
花粉曝露室 入室後150分	例数	74	74	p=0.6884 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 2	
花粉曝露室 入室後180分	例数	74	74	p=0.2432 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 2	0 ~ 1	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外したサブグループ解析 (計画されていなかった解析) の結果を表 2.7.3.3-28 に示した.

花粉曝露室入室中の鼻汁スコアにおいて、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったが、点推定値ではプラセボ群に優っていた.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-28 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻汁スコア (ONO-1078-40)  
解析対象集団: PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	0.52 ± 0.48	0.56 ± 0.38
		中央値	0.42	0.58
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 1.7	0.0 ~ 1.2
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.07 [ -0.27, 0.14 ]	
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.5015 N.S.	

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

投与終了時の鼻汁スコアの変化量を表 2.7.3.3-29 に示した。

投与終了時の鼻汁スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤 L 群が -0.4 ± 0.7, H 群が -0.4 ± 0.8 であり, プラセボ群の -0.3 ± 0.9 と比較して有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-29 鼻汁スコアの変化量 (ONO-1078-36)

解析対象集団: PPS

投与群 <sup>a)</sup>			L群	H群	プラセボ群	上段: L群 vs プラセボ群 下段: H群 vs プラセボ群	
評価時期	項目	要約統計量				平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
投与 終了時	実測値	例数	65	67	63	/	p=0.9153 N.S.
		平均 ± 標準偏差	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.9		p=0.9116 N.S.
		中央値	1.0	1.0	1.0		
		最小値 ~ 最大値	0 ~ 4	0 ~ 4	0 ~ 4		
	変化量	例数	65	67	63	[-0.4, 0.2]	p=0.5013 N.S.
		平均 ± 標準偏差	-0.4 ± 0.7	-0.4 ± 0.8	-0.3 ± 0.9	[-0.4, 0.2]	p=0.4435 N.S.
		中央値	0.0	0.0	0.0		
		最小値 ~ 最大値	-2 ~ 1	-2 ~ 2	-2 ~ 2		

a) L群: ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\*: p<0.05, N.S.: p≥0.05)

4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

投与終了時の鼻汁スコアの変化量を表 2.7.3.3-30 に示した。

投与終了時の鼻汁スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤 L 群が -0.7 ± 0.7, M 群が -0.9 ± 0.8 及び H 群が -0.6 ± 0.9 であり, 用量反応性は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-30 鼻汁スコアの変化量 (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

評価時期	投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群	分散分析 <sup>b)</sup>
	項目	要約統計量				
投与終了時	実測値	例数	86	89	84	p=0.5902 N.S.
		平均±標準偏差	1.1±0.8	1.0±0.7	1.1±0.8	
		中央値	1.0	1.0	1.0	
		最小値～最大値	0.0～3.0	0.0～3.0	0.0～3.0	
	変化量	例数	86	89	84	p=0.0878 N.S.
		平均±標準偏差	-0.7±0.7	-0.9±0.8	-0.6±0.9	
		中央値	-1.0	-1.0	-1.0	
		最小値～最大値	-2.0～1.0	-3.0～1.0	-3.0～1.0	

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

鼻汁スコアの変化量の推移を表 2.7.3.3-31 に示した.

投与終了時の鼻汁スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は，本剤群で-0.5±0.9 であり，また投与 4, 6, 14, 16 週後，投与終了時の各時点で投与前の値と比較して有意に低下した (対応のある t 検定, p<0.05) .

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-31 鼻汁スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.5±1.0	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	72	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0628 N.S.
投与4週後	実測値	69	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	1.2±1.0	0	1.0	4	
	変化量	74	-0.2±1.0	-2	0.0	3	p=0.0355 *
投与8週後	実測値	80	1.5±0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	0.0±0.9	-2	0.0	2	p=0.8991 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.4±0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.1±1.1	-2	0.0	3	p=0.3379 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.2±1.1	-3	0.0	3	p=0.0582 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0003 *
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.5±1.0	-2	-1.0	2	p=0.0039 *
投与18週後	実測値	11	0.8±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.4±0.7	-1	0.0	1	p=0.1039 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	1.0±0.9	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.3.3.2.5 鼻閉

1) 第III相試験 (ONO-1078-41)

花粉曝露室入室中の鼻閉スコアの6時点の平均スコアの共分散分析結果を表 2.7.3.3-32 に、その推移を表 2.7.3.3-33 に示した。

鼻閉スコアの本剤群とプラセボ群との差は-0.25 (95%信頼区間[-0.36, -0.14]) で、有意差が認められた (共分散分析, p<0.0001)。鼻閉スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後のすべての時点でプラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 60, 90, 120, 150, 180 分後の時点で有意差が認められた (共分散分析, p<0.05)。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-32 鼻閉スコア (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例		74	74
花粉曝露室入室中の 鼻閉スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数 74	74
		平均値 ± 標準偏差 0.69 ± 0.58	0.92 ± 0.64
		中央値 0.58	0.83
		最小値 ~ 最大値 0.0 ~ 2.3	0.0 ~ 3.2
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間 -0.25 [ -0.36, -0.14 ]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p<0.0001 *	

ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差.

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-33 鼻閉スコアの推移 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
PPS採用例		74	74	
治験薬 投与開始前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 1	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室前	例数	74	74	-
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 2	0 ~ 1	
花粉曝露室 入室後30分	例数	74	74	p=0.0615 N.S.
	平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.7	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 2	0 ~ 3	
花粉曝露室 入室後60分	例数	74	74	p=0.0267 *
	平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 0.7	0.9 ± 0.7	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 3	
花粉曝露室 入室後90分	例数	74	74	p=0.0009 *
	平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 0.7	1.0 ± 0.8	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 4	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果.

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-33 鼻閉スコアの推移 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団 : PPS

時点	要約統計量	薬剤群		共分散分析 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS	プラセボ	
花粉曝露室 入室後120分	例数	74	74	p=0.0069 *
	平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 0.8	1.0 ± 0.8	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 4	
花粉曝露室 入室後150分	例数	74	74	p=0.0043 *
	平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 0.8	1.0 ± 0.8	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 4	0 ~ 4	
花粉曝露室 入室後180分	例数	74	74	p<0.0001 *
	平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 0.7	1.0 ± 0.9	
	中央値	1.0	1.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 4	

a) 花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により得られた検定結果。

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外したサブグループ解析 (計画されていなかった解析) の結果を表 2.7.3.3-34 に示した。

花粉曝露室入室中の鼻閉スコアにおいて、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた (共分散分析, p=0.0051)。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-34 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻閉スコア (ONO-1078-40)**  
解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	1.28 ± 1.04	1.56 ± 1.06
		中央値	1.00	1.00
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 3.8	0.2 ~ 3.8
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.49 [ -0.82, -0.16 ]	
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0051 *	

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

投与終了時の鼻閉スコアの変化量を表 2.7.3.3-35 に示した。

投与終了時の鼻閉スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤 L 群が $-0.7 \pm 0.8$ , H 群が $-0.6 \pm 0.8$  であり, プラセボ群の $-0.8 \pm 0.9$  と比較して有意差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-35 鼻閉スコアの変化量 (ONO-1078-36)**

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>			L群	H群	プラセボ群	上段：L群 vs プラセボ群 下段：H群 vs プラセボ群	
評価時期	項目	要約統計量				平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
投与 終了時	実測値	例数	65	67	63	/	p=0.2336 N.S.
		平均±標準偏差	1.7±0.9	1.8±0.8	1.5±0.9		p=0.0604 N.S.
		中央値	2.0	2.0	1.0		
		最小値~最大値	0~4	0~4	0~3		
	変化量	例数	65	67	63	[-0.1, 0.4]	p=0.3137 N.S.
		平均±標準偏差	-0.7±0.8	-0.6±0.8	-0.8±0.9	[-0.1, 0.5]	p=0.1247 N.S.
		中央値	-1.0	0.0	-1.0		
		最小値~最大値	-3~1	-4~1	-3~1		

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき, 1日の症状について評価を行った。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

投与終了時の鼻閉スコアの変化量を表 2.7.3.3-36 に示した。

投与終了時の鼻閉スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤 L 群が $-0.9 \pm 0.9$ , M 群が $-0.9 \pm 0.7$  及び H 群が $-1.0 \pm 0.8$  であり, 用量反応性は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-36 鼻閉スコアの変化量 (ONO-1078-32)

解析対象集団 : PPS

評価時期	投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群	分散分析 <sup>b)</sup>
	項目	要約統計量				
投与終了時	実測値	例数	86	89	84	p=0.8929 N.S.
		平均±標準偏差	1.0±0.8	0.9±0.8	1.0±0.8	
		中央値	1.0	1.0	1.0	
		最小値～最大値	0.0～3.0	0.0～3.0	0.0～3.0	
	変化量	例数	86	89	84	p=0.9549 N.S.
		平均±標準偏差	-0.9±0.9	-0.9±0.7	-1.0±0.8	
		中央値	-1.0	-1.0	-1.0	
		最小値～最大値	-3.0～1.0	-2.0～1.0	-3.0～1.0	

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) L群 : ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群, M群 : ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群,  
 H群 : ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

鼻閉スコアの変化量の推移を表 2.7.3.3-37 に示した。

投与終了時の本剤群の鼻閉スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は-0.8±1.0 であった。鼻閉スコア (変化量) は投与 2～6, 10～16 週後, 投与終了時の各時点で投与前の値と比較して有意に低下した (対応のある t 検定, p<0.05)。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-37 鼻閉スコアの変化量の推移 (ONO-1078-33)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.3±0.9	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.1±1.0	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.3±0.8	-2	0.0	1	p=0.0017 *
投与4週後	実測値	69	0.9±0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4±0.7	-2	0.0	1	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	0.8±0.9	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.5±0.8	-3	0.0	1	p=0.0001 *
投与8週後	実測値	80	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	-0.2±1.0	-3	0.0	4	p=0.0545 N.S.
投与10週後	実測値	76	0.9±0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.4±1.2	-3	-1.0	4	p=0.0024 *
投与12週後	実測値	83	0.8±0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.5±1.1	-3	-1.0	4	p=0.0001 *
投与14週後	実測値	64	0.5±0.6	0	0.0	2	
	変化量	64	-0.8±0.9	-3	-1.0	1	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	0.6±0.7	0	0.0	2	
	変化量	36	-0.6±1.2	-3	-1.0	2	p=0.0025 *
投与18週後	実測値	11	0.4±0.5	0	0.0	1	
	変化量	11	-0.3±0.6	-1	0.0	1	p=0.1921 N.S.
投与20週後	実測値	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
	変化量	2	-1.0±1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	0.6±0.7	0	0.0	2	
	変化量	78	-0.8±1.0	-3	-1.0	2	p=0.0001 *

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\*：p<0.05, N.S.：p≧0.05)

2.7.3.3.2.6 下鼻甲介粘膜の腫脹スコア

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

花粉曝露室退室後の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの曲線下面積に対する共分散分析の結果を表 2.7.3.3-38 に示した。

下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの曲線下面積において本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-38 下鼻甲介粘膜の腫脹のスコアの曲線下面積 (ONO-1078-40)**

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS 採用例			36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	148.3 ± 101.5	146.7 ± 89.4
		中央値	142.5	127.5
		最小値 ~ 最大値	0 ~ 360	0 ~ 345
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	3.0 [-33.9, 39.9]	
共分散分析 <sup>d)</sup>		p=0.8706 N.S.		
点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間		1.7 [-36.0, 39.3]		
	対応のあるt検定 <sup>d)</sup>	p=0.9289 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく.

c) 推定値は対応のあるt検定に基づく.

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2) 第II相試験 (ONO-1078-36)

投与終了時の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量を表 2.7.3.3-39 に示した.

投与終了時の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は, 本剤L群が-0.5±0.8, H群が-0.7±0.9であり, プラセボ群の-0.6±0.9と比較して有意差は認められなかった.

**表 2.7.3.3-39 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量 (ONO-1078-36)**

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>			L群	H群	プラセボ群	上段：L群 vs プラセボ群 下段：H群 vs プラセボ群	
評価時期	項目	要約統計量				平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
投与 終了時	実測値	例数	64	65	62	/	p=0.6262 N.S.
		平均±標準偏差	1.8±0.8	1.5±0.8	1.7±0.8		p=0.1909 N.S.
		中央値	2.0	1.0	2.0		
		最小値~最大値	0~3	0~3	0~3		
	変化量	例数	64	65	62	[-0.2, 0.4]	p=0.3383 N.S.
		平均±標準偏差	-0.5±0.8	-0.7±0.9	-0.6±0.9	[-0.4, 0.2]	p=0.6139 N.S.
		中央値	0.0	-1.0	-1.0		
		最小値~最大値	-3~1	-2~1	-3~1		

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.3.3.2.7 鼻腔通気度の曲線下面積

1) 第III相試験 (ONO-1078-40)

鼻腔通気度の曲線下面積を表 2.7.3.3-40 に示した.

花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積の本剤群とプラセボ群との差は-3.32 (95%信頼区間[-11.56, 4.92])であり, 有意差は認められなかった (共分散分析, p=0.4021) .

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-40 鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値，補完あり）の曲線下面積（ONO-1078-40）

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
			36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	54.99 ± 26.19	60.35 ± 29.29
		中央値	49.09	49.88
		最小値 ~ 最大値	23.9 ~ 142.5	25.1 ~ 142.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	-3.32 [-11.56, 4.92]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.4021 N.S.		

a) 第1期，第2期のデータを用いる。欠測値の補完を行う。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2.7.3.3.2.8 ネーザルピークフロー

ネーザルピークフローの曲線下面積を表 2.7.3.3-41 に示した。

花粉曝露室退室後のネーザルピークフローの曲線下面積の本剤群とプラセボ群との差は -0.86(95%信頼区間[-4.72, 3.00])であり，有意差は認められなかった(共分散分析, p=0.6526)。

表 2.7.3.3-41 ネーザルピークフロー（鼻呼吸時における最大呼気流量の補正值，補完あり）の曲線下面積（ONO-1078-40）

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS 採用例			36	36
花粉曝露室入室中の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	99.55 ± 15.62	102.48 ± 15.11
		中央値	100.30	100.84
		最小値 ~ 最大値	63.3 ~ 123.5	65.7 ~ 129.1
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	-1.51 [-4.77, 1.74]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.3496 N.S.		
	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-2.93 [-6.27, 0.41]		
	対応のあるt検定 <sup>d)</sup>	p=0.0840 N.S.		
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	74.46 ± 15.43	77.00 ± 15.07
		中央値	73.95	76.59
		最小値 ~ 最大値	41.9 ~ 105.7	38.6 ~ 113.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	-0.86 [-4.72, 3.00]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.6526 N.S.		
	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-2.54 [-6.77, 1.69]		
	対応のあるt検定 <sup>d)</sup>	p=0.2305 N.S.		

a) 第1期，第2期のデータを用いる。欠測値の補完を行う。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) 推定値は対応のあるt検定に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.3.3.2.9 音響鼻腔開存度

音響鼻腔開存度（最少断面積）及び音響鼻腔開存度（鼻腔容積）の曲線下面積をそれぞれ表 2.7.3.3-42 及び表 2.7.3.3-43 に示した。

花粉曝露室退室後の音響鼻腔開存度（最少断面積）の曲線下面積の本剤群とプラセボ群との差は 318.74（95%信頼区間[-372.18, 1009.66]）であり、有意差は認められなかった（共分散分析,  $p=0.3529$ ）。花粉曝露室退室後の音響鼻腔開存度（鼻腔容積）の曲線下面積の本剤群とプラセボ群との差は 209.87（95%信頼区間[-199.07, 618.81]）であり、有意差は認められなかった（共分散分析,  $p=0.3018$ ）。

表 2.7.3.3-42 音響鼻腔開存度（最少断面積）の曲線下面積（ONO-1078-40）

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS 採用例			36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	12468.15 ± 1957.16	12159.31 ± 1886.36
		中央値	12138.60	12175.32
	最小値 ~ 最大値	6727.3 ~ 16815.8	8500.0 ~ 16261.9	
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	318.74 [-372.18, 1009.66]	
共分散分析 <sup>d)</sup>		p=0.3529 N.S.		
点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間		308.84 [-456.78, 1074.47]		
	対応のある t 検定 <sup>d)</sup>	p=0.4184 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) 推定値は対応のある t 検定に基づく。

d) \*:  $p<0.05$ , N.S.:  $p\geq 0.05$

表 2.7.3.3-43 音響鼻腔開存度（鼻腔容積）の曲線下面積（ONO-1078-40）

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS 採用例			36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	12649.27 ± 1375.49	12463.36 ± 1251.88
		中央値	12604.35	12614.27
	最小値 ~ 最大値	9530.4 ~ 15361.6	10032.9 ~ 14193.6	
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と95%信頼区間	209.87[-199.07, 618.81]	
共分散分析 <sup>d)</sup>		p=0.3018 N.S.		
点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間		185.91[-343.70, 715.52]		
	対応のある t 検定 <sup>d)</sup>	p=0.4808 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) 推定値は対応のある t 検定に基づく。

d) \*:  $p<0.05$ , N.S.:  $p\geq 0.05$

## 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.3.3.2.10 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) , 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) , 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36, ONO-1078-32) における有効性評価の結果について

一般的に小児は成人に比べ自覚症状を的確に訴える能力が低く、訴える症状にバラツキが生じやすい等、鼻アレルギー日記の精度が低いと考えられる。そのため、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) では鼻症状の説明や鼻アレルギー日記の記入方法について年齢に応じた説明文書を準備・活用するという対策を講じたが、用量反応性を示す結果を得ることは出来なかった。その原因として、対照観察期における鼻症状の変動の大きさ、被験者本人あるいは保護者等の鼻アレルギー日記記入者の違いによる鼻症状の捉え方の影響を考えた。そこで、これらの原因を除外し、また医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談の助言を踏まえ、有効性及び安全性の検討を目的に第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) を実施した。しかしながら、最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量においてプラセボ群に対する ONO-1078 群の有効性を確認することはできなかった。

鼻症状に対する患児の自覚は乏しい旨が報告されていること<sup>4) 5)</sup>に加え、日頃の口呼吸に慣れている患児では鼻閉を理解し難い旨も報告<sup>6)</sup>されている。くしゃみ・鼻汁の評価基準となる「回数」による定量的な評価、鼻閉の評価基準となる「鼻閉の有無・口呼吸の時間の程度」による定性的な評価は、患児にとって理解が困難であったと考えられ、鼻症状に対する患児の訴えの信頼性が評価に影響したことが一因であると推察された。

そこで、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) では季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者を対象とし、スギ花粉非飛散時期に、花粉曝露室においてスギ花粉曝露前後における鼻閉の変化を客観的に評価する鼻腔通気度を主要評価項目に設定した。その結果、主要評価項目である鼻腔通気度の曲線下面積において本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) では、抗原曝露により誘発される鼻症状の悪化に対する薬効を確認するために、選択基準で「観察期にスギ花粉による鼻誘発テストを実施し、鼻腔通気度の値が花粉曝露前と比較して花粉曝露後に 1.5 倍以上の患児」を設定した。一方、治験薬投与後の花粉曝露において、プラセボ投与時の鼻腔通気度の値が花粉曝露前と比較して花粉曝露後に 1.5 倍以上となった被験者の割合は 11.1% (4/36 例) であり、観察期に実施した鼻誘発テストの結果が治験薬投与後の花粉曝露において再現できなかった。その要因としては、花粉曝露終了後速やかに鼻閉スコアが花粉曝露前の水準まで戻ったことが考えられ、このことが鼻腔通気度を指標とした薬効を検出できなかった原因の 1 つと考えられた。

一方、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) では計画されていなかった解析であるが、通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外してサブグループ解析を実施した結果、花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいて、

### 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められ、薬効が確認された。これまでに第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）において自覚症状で明確な有効性が確認できなかったにもかかわらず、本試験において有効性が確認できた理由は、1) 過去の2つの試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）においては通年性アレルギー性鼻炎患児を対象に実施したため、日常的に鼻症状が現れている状態から症状の変化を捉えることが難しかったのに対し、本試験においては季節性アレルギー性鼻炎患児を対象に花粉非飛散期に花粉曝露試験を実施したため、無症状に近い状態から花粉曝露による症状の変化を捉えることができた、2) 第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）においては1日の症状を振り返って患児や保護者が症状日誌をつけていたのに対し、本試験においては花粉曝露室入室中の30分毎に医師等の管理下で患児が症状を記録しており、本試験の方がより精度良く評価を行えた、と推測された。

そこで、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）の計画されていなかった解析で得られた結果を検証するために実施した。その結果、有効性の主要評価項目である花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアにおいて、本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められ、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれの症状にも有効性が示された。

#### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項では部分集団として、内因性要因は年齢、性別、病型、鼻症状合計スコア、鼻閉スコア及び重症度スコアについて検討し、それぞれの要因について、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）、一般臨床試験（ONO-1078-33）の順に結果をまとめた。いずれの要因についても一定の傾向が見られず、本剤の有効性に大きく影響しないと考えられた。なお、外因性要因については本剤の有効性への影響が懸念される部分集団は特になく、検討しなかった。

##### 2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性および内因性要因

###### 1) 年齢

###### (1) 第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）

年齢別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-44 に示した。

本剤群及びプラセボ群のいずれも、数値上、13-15歳の有効性が上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-44 年齢別 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

年齢	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
10 - 12	例数	40	40
	平均値 ± 標準偏差	1.96 ± 1.49	2.64 ± 1.36
	中央値	1.92	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.8	0.2 ~ 5.7
13 - 15	例数	34	34
	平均値 ± 標準偏差	1.74 ± 1.50	2.27 ± 1.76
	中央値	1.67	2.08
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

年齢別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-45 に示した.

本剤群では, 数値上, 13-14 歳の有効性が上回った. プラセボ群では, 両集団の有効性はほぼ同じであった.

表 2.7.3.3-45 年齢別 (ONO-1078-40)

解析対象集団 : PPS

年齢 (歳)	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
10 - 12	例数	22	22
	平均値 ± 標準偏差	3.84 ± 2.21	3.77 ± 1.85
	中央値	3.08	3.58
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 8.0
13 - 14	例数	14	14
	平均値 ± 標準偏差	2.58 ± 2.11	3.81 ± 3.00
	中央値	2.17	2.58
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 7.0	0.2 ~ 9.3

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

年齢別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-46 に示した.

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

4-6 歳については症例数が少なく、他の集団との比較ができなかった。L 群及び H 群では、数値上、12-14 歳の有効性が上回った。プラセボ群では、数値上、7-11 歳の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-46 年齢別 (ONO-1078-36)**  
**解析対象集団 : PPS**

年齢 (歳)	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
4 - 6	例数	1	7	5
	平均値±標準偏差	-2.0	-2.1 ± 1.5	-0.6 ± 1.1
	中央値	-2.0	-2.0	-1.0
	最小値～最大値		-5～-1	-2～1
7 - 11	例数	49	40	48
	平均値±標準偏差	-1.0 ± 1.5	-1.0 ± 1.6	-1.3 ± 1.8
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～2	-5～3	-5～3
12 - 14	例数	15	20	10
	平均値±標準偏差	-1.4 ± 1.6	-1.3 ± 1.7	-1.1 ± 2.8
	中央値	-1.0	-1.0	-1.5
	最小値～最大値	-4～1	-5～1	-4～4

a) L群 : ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群, H群 : ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

年齢別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-47 に示した。  
 いずれの投与群も、数値上、4-6 歳の有効性が他の集団を上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-47 年齢別 (ONO-1078-32)**

解析対象集団：PPS

年齢	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善対象 例数 例数	改善率 (%)
4 - 6	L群	8 / 11	( 72.7)
	M群	15 / 21	( 71.4)
	H群	10 / 16	( 62.5)
7 - 11	L群	40 / 57	( 70.2)
	M群	35 / 50	( 70.0)
	H群	30 / 50	( 60.0)
12 - 14	L群	11 / 18	( 61.1)
	M群	12 / 18	( 66.7)
	H群	11 / 18	( 61.1)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，

M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群．

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合．

(5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

年齢別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-48 に示した．  
数値上，10-14 歳の有効性が上回った．

**表 2.7.3.3-48 年齢別 (ONO-1078-33)**

解析対象集団：PPS

年齢 (歳)	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS群
4 - 9	例数	36
	平均値±標準偏差	-1.1±2.1
10 - 14	例数	42
	平均値±標準偏差	-1.7±2.1

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群．

2) 性別

(1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

性別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-49 に示した．  
本剤群及びプラセボ群のいずれも，性別間の比較では数値上，女兒の有効性が上回った．

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-49 性別 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : PPS

性別	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
男	例数	29	29
	平均値 ± 標準偏差	2.01 ± 1.65	2.72 ± 1.59
	中央値	1.83	2.50
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.8	0.0 ~ 6.8
女	例数	45	45
	平均値 ± 標準偏差	1.76 ± 1.38	2.31 ± 1.53
	中央値	1.67	2.17
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.2

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

性別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-50 に示した.

本剤群及びプラセボ群のいずれも、性別間の比較では数値上、女兒の有効性が上回った.

表 2.7.3.3-50 性別 (ONO-1078-40)

解析対象集団 : PPS

性別	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
男	例数	14	14
	平均値 ± 標準偏差	3.76 ± 2.12	4.77 ± 2.61
	中央値	3.00	4.67
	最小値 ~ 最大値	1.0 ~ 8.0	0.0 ~ 9.3
女	例数	22	22
	平均値 ± 標準偏差	3.09 ± 2.30	3.16 ± 1.92
	中央値	2.58	2.75
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.2 ~ 7.7

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

性別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-51 に示した.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

L 群及び H 群は、性別間の比較では数値上、男児の有効性が上回った。一方、プラセボ群は女児の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-51 性別 (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

性別	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
男	例数	44	42	40
	平均値±標準偏差	-1.2±1.5	-1.3±1.7	-0.9±2.0
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～2	-5～3	-4～4
女	例数	21	25	23
	平均値±標準偏差	-1.0±1.4	-1.1±1.5	-1.7±1.5
	中央値	-1.0	-1.0	-2.0
	最小値～最大値	-3～2	-5～2	-5～1

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

性別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-52 に示した。

L 群及び M 群は、性別間の比較では数値上、女児の有効性が上回った。一方、H 群は男児の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-52 性別 (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

性別	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善対象 例数 例数	改善率 (%)
男	L群	38 / 56	( 67.9)
	M群	36 / 57	( 63.2)
	H群	38 / 60	( 63.3)
女	L群	21 / 30	( 70.0)
	M群	26 / 32	( 81.3)
	H群	13 / 24	( 54.2)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，  
M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

性別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-53 に示した。  
性別間の比較では数値上、女兒の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-53 性別 (ONO-1078-33)

解析対象集団：PPS

性別	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS群
男	例数	57
	平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 2.1
女	例数	21
	平均値 ± 標準偏差	-1.6 ± 2.1

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

3) 病型

(1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

病型別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-54 に示した。  
本剤群及びプラセボ群のいずれも、数値上、鼻閉型の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-54 病型 (ONO-1078-41)

解析対象集団：PPS

病型	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
鼻閉型	例数	18	18
	平均値 ± 標準偏差	1.74 ± 1.01	2.24 ± 0.96
	中央値	1.83	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 4.5	0.0 ~ 4.3
充全型	例数	56	56
	平均値 ± 標準偏差	1.90 ± 1.62	2.55 ± 1.71
	中央値	1.67	2.25
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

(2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

病型別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-55 に示した。  
本剤群及びプラセボ群のいずれも、数値上、充全型の有効性が上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-55 病型 (ONO-1078-40)**  
**解析対象集団 : PPS**

病型	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
鼻閉型	例数	12	12
	平均値 ± 標準偏差	3.57 ± 2.54	4.58 ± 2.92
	中央値	3.25	4.00
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.0	0.8 ~ 9.3
充全型	例数	24	24
	平均値 ± 標準偏差	3.24 ± 2.10	3.39 ± 1.91
	中央値	2.67	3.08
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 7.7

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

(3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

病型別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-56 に示した。

L 群では病型別の有効性に違いはなかった。H 群では、数値上で、くしゃみ・鼻汁型の有効性がその他を上回った。プラセボ群では、数値上、充全型の有効性がその他を上回った。

表 2.7.3.3-56 病型 (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

病型	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
くしゃみ・鼻汁型	例数	16	12	14
	平均値±標準偏差	-1.1±1.9	-1.8±1.3	-1.3±1.6
	中央値	-1.0	-1.5	-1.0
	最小値～最大値	-4～2	-5～0	-4～1
鼻閉型	例数	24	25	23
	平均値±標準偏差	-1.1±1.4	-0.8±1.7	-0.8±2.1
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～1	-5～3	-4～4
充全型	例数	25	30	26
	平均値±標準偏差	-1.1±1.4	-1.3±1.6	-1.5±1.9
	中央値	-1.0	-1.0	-2.0
	最小値～最大値	-3～2	-5～2	-5～3

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

病型別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-57 に示した。

L 群では、数値上、鼻閉型の有効性がその他を上回った。M 群では、数値上、くしゃみ・鼻汁型の有効性がその他を上回ったが、くしゃみ・鼻汁型と鼻閉型はほぼ同じであった。H 群では、数値上、充全型の有効性がその他を上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-57 病型 (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

病型	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善対象 例数	改善率 (%)
くしゃみ・鼻汁型	L群	18 / 26	( 69.2)
	M群	25 / 33	( 75.8)
	H群	15 / 25	( 60.0)
鼻閉型	L群	17 / 23	( 73.9)
	M群	15 / 20	( 75.0)
	H群	17 / 31	( 54.8)
充全型	L群	24 / 37	( 64.9)
	M群	22 / 36	( 61.1)
	H群	19 / 28	( 67.9)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，  
 M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合。

(5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

病型別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-58 に示した。

通年性アレルギー性鼻炎の病型において、数値上、鼻閉型の有効性がその他を上回った。  
 季節性アレルギー性鼻炎の病型において、数値上、充全型の有効性がその他を上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.3.3-58 病型 (ONO-1078-33)

解析対象集団 : PPS

項目	病型	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
			ONO-1078DS群
通年性 アレルギー性 鼻炎	くしゃみ・鼻汁型	例数	32
		平均値±標準偏差	-0.6±2.1
	鼻閉型	例数	21
		平均値±標準偏差	-2.0±1.9
	充全型	例数	25
		平均値±標準偏差	-1.9±2.0
季節性 アレルギー性 鼻炎	くしゃみ・鼻汁型	例数	20
		平均値±標準偏差	-0.7±2.3
	鼻閉型	例数	12
		平均値±標準偏差	-1.1±1.6
	充全型	例数	46
		平均値±標準偏差	-1.8±2.1

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

4) 鼻症状合計スコア

(1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

鼻症状合計スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-59 に示した.

鼻症状合計スコアが 0-3 の集団のみであり, 鼻症状合計スコアが 4-12 の集団との比較ができなかった.

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-59 鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)**

解析対象集団：PPS

鼻症状合計スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	薬剤群 <sup>b)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
0 - 3	例数	74	74
	平均値 ± 標準偏差	1.86 ± 1.49	2.47 ± 1.56
	中央値	1.67	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8
4 - 12	例数		
	平均値 ± 標準偏差		
	中央値		
	最小値 ~ 最大値		

a) 第1期治験薬投与開始前の値。

b) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

(2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

鼻症状合計スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-60 に示した。

本剤群及びプラセボ群のいずれも、数値上、鼻症状合計スコアが 0-3 の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-60 鼻症状合計スコア (ONO-1078-40)**

解析対象集団：PPS

鼻症状合計 <sup>a)</sup> スコア	要約統計量	薬剤群 <sup>b)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
0 - 3	例数	28	28
	平均値 ± 標準偏差	2.91 ± 1.97	3.42 ± 2.30
	中央値	2.50	2.83
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 9.3
4 - 12	例数	8	8
	平均値 ± 標準偏差	4.90 ± 2.52	5.08 ± 2.04
	中央値	4.42	4.67
	最小値 ~ 最大値	2.2 ~ 8.0	2.3 ~ 8.0

a) 第1期治験薬投与開始前の値。

b) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

鼻症状合計スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-61 に示した。

いずれの投与群においても、数値上、鼻症状合計スコアが 7-12 の有効性がその他を上回った。

表 2.7.3.3-61 鼻症状合計スコア (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

鼻症状 合計スコア	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
4	例数	7	9	6
	平均値±標準偏差	-0.9±1.2	0.0±1.4	-0.2±2.6
	中央値	-1.0	0.0	0.0
	最小値～最大値	-2～1	-2～3	-4～4
5	例数	26	25	27
	平均値±標準偏差	-0.8±1.4	-1.0±1.2	-1.0±1.6
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～2	-3～2	-4～3
6	例数	18	14	16
	平均値±標準偏差	-1.3±1.4	-1.1±1.9	-1.4±2.0
	中央値	-1.0	-1.0	-2.0
	最小値～最大値	-3～1	-5～2	-4～3
7-12	例数	14	19	14
	平均値±標準偏差	-1.5±2.0	-2.3±1.5	-1.6±2.1
	中央値	-2.0	-2.0	-1.5
	最小値～最大値	-4～2	-5～0	-5～1

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

鼻症状合計スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-62 に示した。

L群及びM群では、数値上、鼻症状合計スコアが4の有効性がその他を上回った。H群では、数値上、鼻症状合計スコアが5の有効性がその他を上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-62 鼻症状合計スコア (ONO-1078-32)**

解析対象集団 : PPS

鼻症状 合計スコア	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善 対象 例数	改善率 (%)
4	L群	18 / 24	( 75.0)
	M群	20 / 24	( 83.3)
	H群	23 / 35	( 65.7)
5	L群	19 / 26	( 73.1)
	M群	17 / 26	( 65.4)
	H群	11 / 16	( 68.8)
6 - 12	L群	22 / 36	( 61.1)
	M群	25 / 39	( 64.1)
	H群	17 / 33	( 51.5)

a) L群 : ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群,  
 M群 : ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群,  
 H群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合.

(5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

鼻症状合計スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-63 に示した.

数値上, 鼻症状合計スコアが4以上の有効性が上回った.

**表 2.7.3.3-63 鼻症状合計スコア (ONO-1078-33)**

解析対象集団 : PPS

鼻症状 合計スコア	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS群
3以下	例数	41
	平均値±標準偏差	-0.4±1.7
4以上	例数	37
	平均値±標準偏差	-2.5±2.0

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

5) 鼻閉スコア

(1) 第III相試験 (ONO-1078-41)

鼻閉スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-64 に示した.  
 本剤群及びプラセボ群のいずれも, 鼻閉スコアが0の有効性が上回った.

2.7.3 臨床の有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-64 鼻閉スコア (ONO-1078-41)**

解析対象集団：PPS

鼻閉スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	薬剤群 <sup>b)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
0	例数	60	60
	平均値 ± 標準偏差	1.72 ± 1.50	2.33 ± 1.57
	中央値	1.50	2.17
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8
1 - 4	例数	14	14
	平均値 ± 標準偏差	2.46 ± 1.30	3.08 ± 1.39
	中央値	2.00	2.67
	最小値 ~ 最大値	0.3 ~ 4.5	0.8 ~ 5.7

a) 第1期治験薬投与開始前の値.

b) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

鼻閉スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-65 に示した.

本剤群では、数値上、鼻閉スコアが 0 の有効性が上回った。プラセボ群では、数値上、鼻閉スコアが 1-4 の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-65 鼻閉スコア (ONO-1078-40)**

解析対象集団：PPS

鼻閉 <sup>a)</sup> スコア	要約統計量	薬剤群 <sup>b)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
0	例数	12	12
	平均値 ± 標準偏差	2.63 ± 1.80	3.90 ± 2.94
	中央値	2.25	2.58
	最小値 ~ 最大値	0.3 ~ 6.0	0.0 ~ 9.3
1 - 4	例数	24	24
	平均値 ± 標準偏差	3.72 ± 2.36	3.73 ± 2.02
	中央値	3.00	3.83
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.2 ~ 8.0

a) 第1期治験薬投与開始前の値.

b) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

2.7.3 臨床的有効性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

鼻閉スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-66 に示した。

+以下については症例数が少く、他の集団との比較ができなかった。L群及びプラセボ群では、鼻閉スコアが++と+++以上の有効性はほぼ同じであった。H群では、数値上、鼻閉スコアが+++以上の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-66 鼻閉スコア (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

鼻閉スコア	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
+以下	例数	3	2	4
	平均値±標準偏差	0.7±1.2	-1.5±0.7	-0.3±0.5
	中央値	0.0	-1.5	0.0
	最小値～最大値	0～2	-2～-1	-1～0
++	例数	38	42	35
	平均値±標準偏差	-1.2±1.4	-1.0±1.6	-1.3±1.9
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-3～-2	-5～-3	-4～-4
+++以上	例数	24	23	24
	平均値±標準偏差	-1.2±1.6	-1.7±1.7	-1.3±2.0
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～-1	-5～-1	-5～-1

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

鼻閉スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-67 に示した。

いずれの群においても、鼻閉スコアが+以下の有効性が上回った。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-67 鼻閉スコア (ONO-1078-32)**

解析対象集団：PPS

鼻閉スコア	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善対象 例数	改善率 (%)
+以下	L群	16 / 20	( 80.0)
	M群	16 / 22	( 72.7)
	H群	11 / 17	( 64.7)
++以上	L群	43 / 66	( 65.2)
	M群	46 / 67	( 68.7)
	H群	40 / 67	( 59.7)

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群、

M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群、

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合。

(5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

鼻閉スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-68 に示した。

数値上、鼻閉スコアが++以上の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-68 鼻閉スコア (ONO-1078-33)**

解析対象集団：PPS

鼻閉	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS群
+以下	例数	49
	平均値±標準偏差	-0.7±1.9
++以上	例数	29
	平均値±標準偏差	-2.6±2.0

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

6) 重症度スコア

(1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

重症度スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-69 に示した。

本剤群では、数値上、中等症の有効性が上回った。プラセボ群では、集団間の有効性はほぼ同じであった。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.3-69 重症度スコア (ONO-1078-41)**

解析対象集団：PPS

重症度	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
中等症	例数	10	10
	平均値 ± 標準偏差	1.57 ± 1.26	2.40 ± 1.32
	中央値	1.58	2.25
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 3.5	0.0 ~ 4.5
重症 + 最重症	例数	64	64
	平均値 ± 標準偏差	1.90 ± 1.52	2.48 ± 1.60
	中央値	1.75	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

(2) 第III相試験 (ONO-1078-40)

重症度スコア別の花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアを表 2.7.3.3-70 に示した。本剤群及びプラセボ群のいずれも、数値上、中等症の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-70 重症度スコア (ONO-1078-40)**

解析対象集団：PPS

重症度スコア	要約統計量	薬剤群 <sup>a)</sup>	
		ONO-1078DS群	プラセボ群
中等症	例数	7	7
	平均値 ± 標準偏差	2.55 ± 1.76	2.52 ± 1.65
	中央値	2.50	2.67
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.8	0.2 ~ 5.0
重症 + 最重症	例数	29	29
	平均値 ± 標準偏差	3.55 ± 2.31	4.09 ± 2.38
	中央値	3.00	3.83
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 9.3

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

(3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

重症度スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-71 に示した。  
いずれの投与群においても、数値上、重症・最重症の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-71 重症度スコア (ONO-1078-36)

解析対象集団：PPS

重症度 スコア	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>		
		L群	H群	プラセボ群
中等症 (2点)	例数	29	33	30
	平均値±標準偏差	-0.9±1.3	-0.7±1.5	-1.0±1.8
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-3～2	-3～3	-4～4
重症 (3点) , 最重症 (4点)	例数	36	34	33
	平均値±標準偏差	-1.2±1.6	-1.7±1.6	-1.4±1.9
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値～最大値	-4～2	-5～1	-5～1

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(4) 第II相試験 (ONO-1078-32)

重症度スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの改善率を表 2.7.3.3-72 に示した。  
いずれの投与群においても、数値上、中等症の有効性が上回った。

表 2.7.3.3-72 重症度スコア (ONO-1078-32)

解析対象集団：PPS

重症度 スコア	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコアの改善率 <sup>b)</sup>	
		改善 対象 例数	改善率 (%)
中等症 (2点)	L群	41 / 53	( 77.4)
	M群	41 / 53	( 77.4)
	H群	36 / 53	( 67.9)
重症 (3点)	L群	18 / 33	( 54.5)
	M群	21 / 36	( 58.3)
	H群	15 / 31	( 48.4)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，  
M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 投与終了時の鼻症状合計スコアが3点以下の症例の割合。

### 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

#### (5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

重症度スコア別の投与終了時における鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.3.3-73 に示した。数値上、中等症以上の有効性が上回った。

**表 2.7.3.3-73 重症度スコア (ONO-1078-33)**

解析対象集団：PPS

重症度スコア	要約統計量	投与群 <sup>a)</sup>
		ONO-1078DS群
軽症(1点)	例数	35
	平均値±標準偏差	-0.4±1.8
中等症(2点)以上	例数	43
	平均値±標準偏差	-2.2±2.0

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

#### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

##### 2.7.3.4.1 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の有効性について

###### 2.7.3.4.1.1 非臨床試験における本剤の効果について

本剤のモルモット鼻アレルギーモデルにおける鼻腔通気抵抗上昇や鼻粘膜血管透過性亢進を抑制する有効用量は、成熟モルモットと幼若モルモットで同じ用量であった。これら結果を[2.6.2.2 効力を裏付ける試験]に示した。

###### 2.7.3.4.1.2 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の有効性について

本剤は小児の気管支喘息の適応を有し、その至適用量は 7 mg/kg/日である。本用量は成人の気管支喘息及びアレルギー性鼻炎の至適用量 450 mg/日の体重 1 kg 当たりの換算量に相当する。鼻アレルギー診療ガイドラインでは、小児の薬物療法は成人に準ずるとされており<sup>4)</sup>、成人と小児でアレルギー性鼻炎の病態に大きな違いはないと考えられる。また、本剤のモルモット鼻アレルギーモデルにおける鼻腔通気抵抗上昇や鼻粘膜血管透過性亢進を抑制する有効用量は成熟モルモットと幼若モルモットで同じ用量であること、小児の 5.6～8.3 mg/kg/日 (ONO-1078 ドライシロップ) と成人の 450 mg/日 (ONO-1078 カプセル) との間で薬物動態に大きな差は認められなかったこと、臨床試験において小児に 5.6～8.3 mg/kg/日あるいはそれ以下の用量を投与した際の安全性が小児のアレルギー性鼻炎患者と小児の気管支喘息との間で大きな違いはなかったこと、小児の気管支喘息を対象とした臨床試験の 5.6～8.3 mg/kg/日を超える用量 (10.1～15.0 mg/kg/日) においては、副作用発現率の増加および重症化が懸念されること、小児の気管支喘息患者を対象とした市販後調査により、長期投与に起因する副

### 2.7.3 臨床的有効性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

作用発現率の上昇は認められないことから、小児のアレルギー性鼻炎に対して、本剤 5.6～8.3 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日）が臨床推奨用量であると考えた。

本剤の有効性については、鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアを主要評価項目とした 2 つの第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）では、本剤の有効性を確認できなかった。しかし、4～14 歳の季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併する通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験（ONO-1078-33）では、本剤（5.6～8.3 mg/kg/日）を花粉飛散開始前から投与することにより、花粉飛散開始前後を通じて鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の合計スコアは投与前を上回ることはなく、有効性が認められた。以上より本剤の小児のアレルギー性鼻炎における臨床推奨用量を約 7 mg/kg/日と推測し、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）では、プラセボを対照に有効性及び安全性を検討することとした。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は鼻腔通気度を主要評価項目に設定し、倫理的な観点から 10～14 歳の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤（5.7～8.0 mg/kg/日）の有効性を検証した。その結果、鼻腔通気度を指標とした解析では、統計学的には ONO-1078 ドライシロップの有効性を示すことはできなかった。しかし、通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外してサブグループ解析（計画していなかった解析）を実施した結果、花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいて、本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められ、薬効が確認された。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は重み付き鼻症状合計スコアを主要評価項目に設定し、倫理的な観点から 10～15 歳の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤（5.7～8.0 mg/kg/日）の有効性を検証した。その結果、花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアで本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた。また、本剤が花粉曝露によって誘発されるくしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれの症状にも有効性を示すことが確認された。

以上のことに加え、2.7.3.4.3 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の薬物動態についてに示したように、小児の曝露量は有効性が確認されている成人の曝露量の範囲に含まれることが示唆されている。また、アレルギー性鼻炎は成人と小児で病態に大きな違いはないと考えられており、小児の年齢に応じて異なるという報告はないことから、本剤は小児全般に対して有効性を示すと推察した。したがって、本剤は成人での臨床推奨用量に相当する 5.6～8.3 mg/kg/日で小児のアレルギー性鼻炎に対して有効であると判断した。

#### 2.7.3.4.2 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性について

##### 2.7.3.4.2.1 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性について

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）、及び一般臨床試験（ONO-1078-33）の計 5 試験の安全性の結果は[2.7.4 臨

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%

床的安全性]に示した。4～15歳のアレルギー性鼻炎患者における本剤 5.6～8.3 mg/kg/日の安全性に大きな問題はないと判断した。また、小児の気管支喘息患者を対象とした試験や市販後調査結果における安全性データも含めても、4歳未満と4歳以上15歳以下の安全性に大きな違いは確認されていない。したがって、4歳未満のアレルギー性鼻炎患者に対して本剤を投与した際の安全性を示した結果はないが、本剤 5.6～8.3 mg/kg/日を4歳未満の小児のアレルギー性鼻炎患者に投与した場合にも安全性に大きな問題を生じるリスクは小さいと推察した。一方、本剤 5.6～8.3 mg/kg/日を超える用量（10.1～15.0 mg/kg/日）については、既承認の小児の気管支喘息を対象とした臨床試験の結果から、副作用発現率の増加及び重症化が懸念されると判断した。また、小児の気管支喘息患者を対象とした市販後調査により、長期投与に起因する副作用発現率の上昇は認められていない。

2.7.3.4.2.2 4歳未満のアレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性について

本剤の4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用発現率を表 2.7.3.4-1 に示した。

本剤の副作用発現率は小児のアレルギー性鼻炎患者で 6.0%（40/669 例）、小児の気管支喘息患者で 5.6%（18/320 例）であり、大きく異ならない。また、既承認の小児の気管支喘息患者の臨床試験及び市販後調査における4歳未満と4歳以上15歳以下の副作用発現率は、大きく異ならなかった。また、これらを合計した結果も4歳未満と4歳以上15歳以下で副作用発現率が大きく異ならなかった。

表 2.7.3.4-1 4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用発現率

	年齢の区分	副作用発現率 (発現例数/母数)
小児のアレルギー性鼻炎	4歳未満	-
	4歳以上15歳以下	6.0% (40/669)
小児の気管支喘息	4歳未満	6.1% (3/49)
	4歳以上15歳以下	5.5% (15/271)
市販後調査 (気管支喘息)	4歳未満	0.8% (4/508)
	4歳以上15歳以下	1.6% (15/913)
合計	4歳未満	1.3% (7/557)
	4歳以上15歳以下	3.8% (70/1853)

本剤の4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用の程度別発現頻度を表 2.7.3.4-2 及び表 2.7.3.4-3 に示した。

発現した副作用の程度についても、小児のアレルギー性鼻炎患者の臨床試験、既承認の小児の気管支喘息患者及び気管支喘息患者の市販後調査において発現した副作用の程度において、4歳未満と4歳以上15歳以下で大きく異ならなかった。

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.3.4-2 4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用の程度別発現頻度（臨床試験）**

	年齢の区分	副作用発現率（発現例数/母数）		
		軽度	中等度	高度
小児のアレルギー性鼻炎	4歳未満	-	-	-
	4歳以上15歳以下	5.7% (38/669)	0.1% (1/669)	0.0% (0/669)
小児の気管支喘息	4歳未満	4.1% (2/49)	2.0% (1/49)	0.0% (0/49)
	4歳以上15歳以下	4.4% (12/271)	0.7% (2/271)	0.4% (1/271)
合計	4歳未満	4.1% (2/49)	2.0% (1/49)	0.0% (0/49)
	4歳以上15歳以下	5.3% (50/940)	0.3% (3/940)	0.1% (1/940)

**表 2.7.3.4-3 4歳未満と4歳以上15歳以下における副作用の程度別発現頻度（市販後調査）**

	年齢の区分	副作用発現率（発現例数/母数）		
		軽微	軽微でも重篤でもない	重篤
市販後調査 (気管支喘息)	4歳未満	0.8% (4/508)	1.2% (6/508)	0.4% (2/508)
	4歳以上15歳以下	1.6% (15/913)	0.3% (3/913)	0.2% (2/913)

2.7.3.4.3 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の薬物動態について

小児における本剤の薬物動態は小児のアレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験（ONO-1078-33）と小児の気管支喘息患者を対象とした市販後臨床試験（09-601-0001）において確認されており、[2.7.2.3.1 PPK 解析]に示すように PPK 解析において疾患の違いは薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼす共変量として検出されなかった。小児と成人の薬物動態について、小児を対象とした2試験（ONO-1078-33 及び 09-601-0001）と健康成人を対象とした薬物動態試験（ONO-1078-17 及び ONO-1078-18）で得られた血漿中濃度データを用いて比較した。[2.7.2.3.2 小児における PK]に示すように、小児に ONO-1078 ドライシロップ 5.6～8.3 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日，分2）を投与したとき、投与後3時間で C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は2.2時間であった。成人に ONO-1078 カプセル 225 mg を単回投与したときに比べて小児における血漿中濃度の立ち上がりは速やかであったが、T<sub>1/2</sub> はいずれも約2時間であった。また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は10～14歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は10～15歳のアレルギー性鼻炎患者を対象として実施していることから、上記2試験（ONO-1078-33 及び 09-601-0001）で得られた血漿中濃度データを3～9歳及び10～14歳でサブグループ解析したところ、3～9歳の C<sub>max</sub> 及び AUC は10～14歳の C<sub>max</sub> 及び AUC を下回る傾向が認められたものの、いずれの年齢層における C<sub>max</sub> 及び AUC の標準偏差の範囲も成人におけるそれらの標準偏差の範囲に含まれていた。このことから、3～14歳の小児に ONO-1078 ドライシロップ 5.6～8.3 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日，分2）を投与したときの曝露量は、成人に ONO-1078 カプセル 225 mg を投与したときの曝露量の範囲に含まれることが示唆された。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

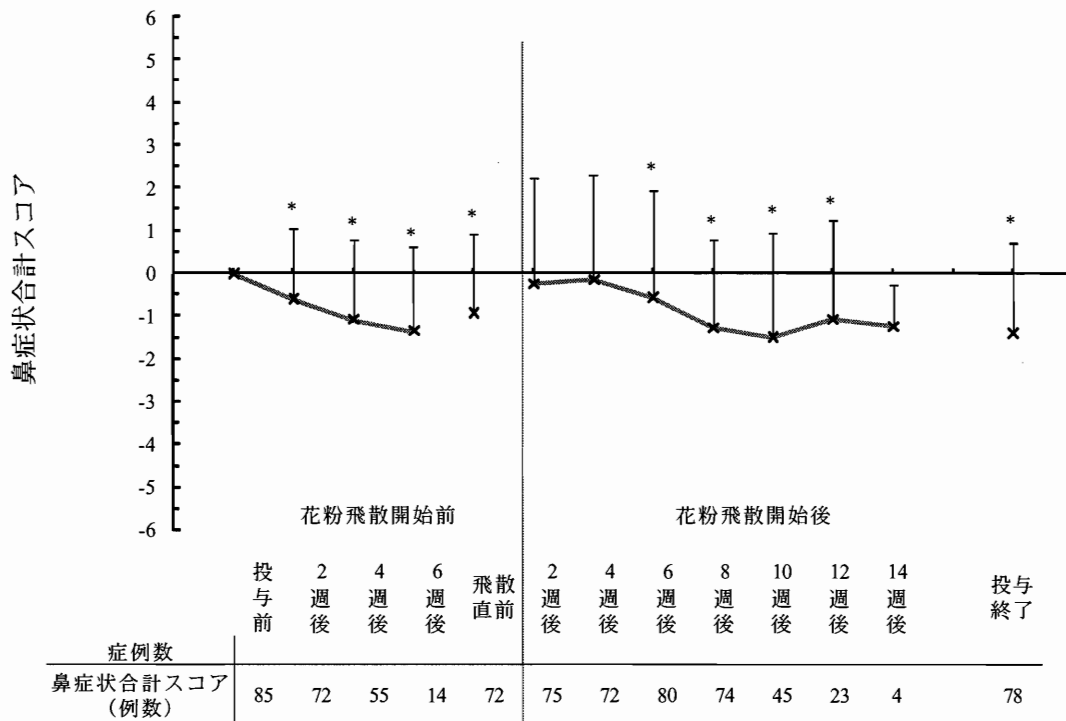
一般臨床試験（ONO-1078-33）は、非盲検非対照のデザインで、本剤群（5.6～8.3 mg/kg/日）の有効性を小児のアレルギー性鼻炎患者（季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合

2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

併した小児の通年性アレルギー性鼻炎患者) を対象に、スギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前を投与開始の目安として最大 20 週間の投与期間で検討した。PPS における投与期間は 104.7 ±13.9 日であった。有効性の結果について、鼻症状合計スコア及び鼻症状スコア(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) の変化量の推移を図 2.7.3.5-1~図 2.7.3.5-4 に示した。

いずれの鼻症状も投与前から花粉飛散期の直前まで改善方向に推移した。花粉飛散 2 週間後にかけていずれの鼻症状スコアも悪化した(花粉飛散量の急激な増加が原因と推測される), 鼻症状合計スコア, 鼻汁スコア, 及び鼻閉スコアはその後改善方向に推移した。くしゃみスコアは花粉飛散後にスコアが悪化した後, 明らかな改善は認められなかったが, 花粉飛散前の投与前値を大きく超えることもなかった。

以上の結果から, 本剤の耐薬性を示唆する結果は認められていない。

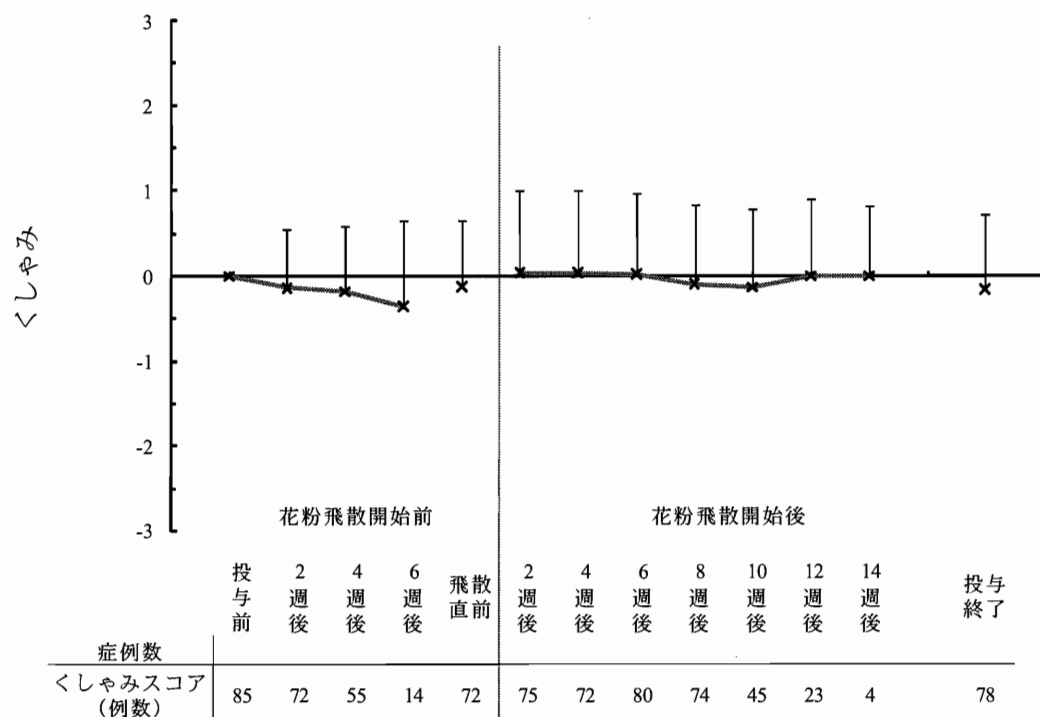


解析対象集団: PPS

\*: p<0.05, 投与前値に対する対応のあるt検定

図 2.7.3.5-1 鼻症状合計スコアの変化量の推移 (平均値+標準偏差)

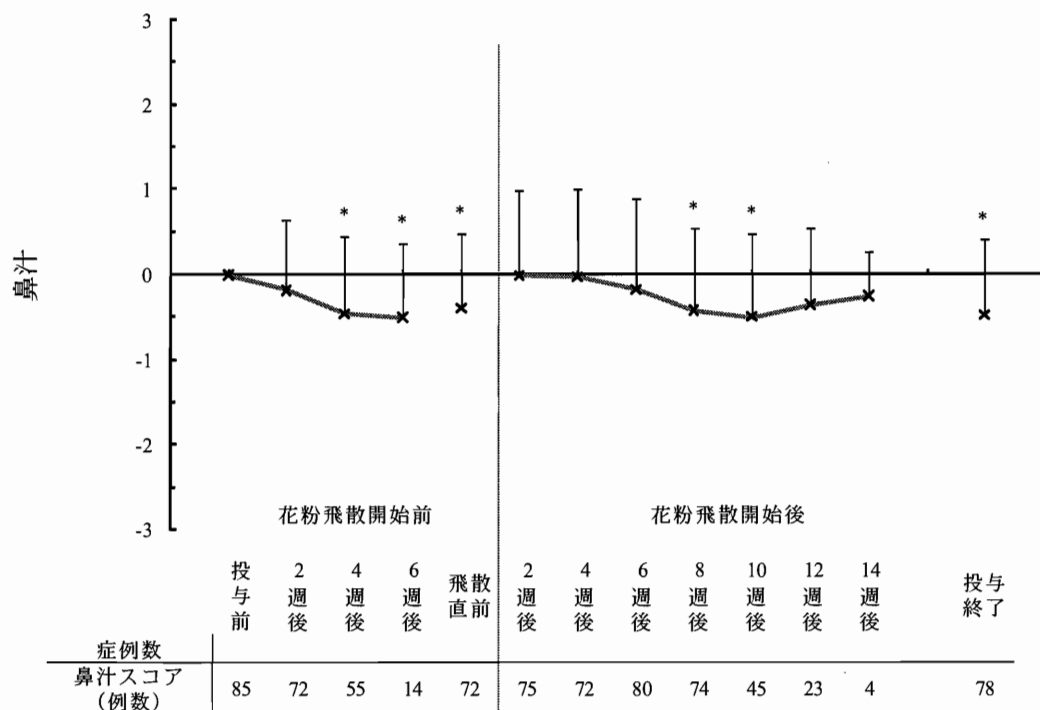
2.7.3 臨床的有効性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%



解析対象集団：PPS

\* : p<0.05, 投与前値に対する対応のある t 検定

図 2.7.3.5-2 症状スコア（くしゃみ）の変化量の推移（平均値+標準偏差）

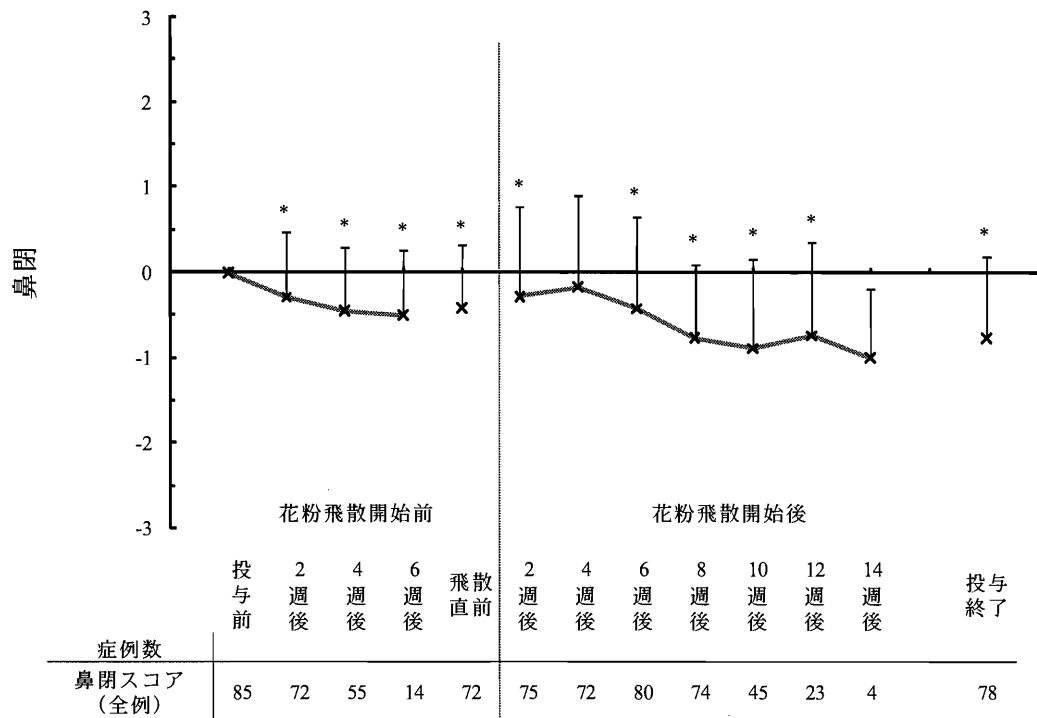


解析対象集団：PPS

\* : p<0.05, 投与前値に対する対応のある t 検定

図 2.7.3.5-3 症状スコア（鼻汁）の変化量の推移（平均値+標準偏差）

2.7.3 臨床的有効性  
オノン®ドライシロップ 10%



解析対象集団：PPS

\* : p<0.05, 投与前値に対する対応のある t 検定

図 2.7.3.5-4 症状スコア (鼻閉) の変化量の推移 (平均値 + 標準偏差)

2.7.3.6 付録

該当なし

## 2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.4	臨床的安全性	7
2.7.4.1	医薬品への曝露	7
2.7.4.2	有害事象	17
2.7.4.3	臨床検査値の評価	40
2.7.4.4	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	41
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	41
2.7.4.6	市販後データ	53
2.7.4.7	付録	81

## 表

表 2.7.4.1-1	安全性評価試験の一覧	8
表 2.7.4.1-2	投与期間 (ONO-1078-41)	9
表 2.7.4.1-3	投与期間 (ONO-1078-40)	10
表 2.7.4.1-4	投与期間 (ONO-1078-36)	10
表 2.7.4.1-5	投与期間 (ONO-1078-32)	11
表 2.7.4.1-6	投与期間 (ONO-1078-33)	11
表 2.7.4.1-7	人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-41)	12
表 2.7.4.1-8	人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-40)	13
表 2.7.4.1-9	人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-36)	14
表 2.7.4.1-10	人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-32)	15
表 2.7.4.1-11	人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-33)	16
表 2.7.4.2-1	安全性の結果の要約 (ONO-1078-41)	18
表 2.7.4.2-2	安全性の結果の要約 (ONO-1078-40)	18
表 2.7.4.2-3	安全性の結果の要約 (ONO-1078-36)	19
表 2.7.4.2-4	安全性の結果の要約 (ONO-1078-32)	19
表 2.7.4.2-5	安全性の結果の要約 (ONO-1078-33)	20
表 2.7.4.2-6	比較的良好に見られる有害事象(いずれかの群で2%以上) (ONO-1078-41)	21
表 2.7.4.2-7	比較的良好に見られる有害事象(いずれかの群で2%以上) (ONO-1078-40)	22
表 2.7.4.2-8	比較的良好に見られる有害事象(いずれかの群で2%以上) (ONO-1078-36)	24

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-9 比較的良好に見られる有害事象 (いずれかの群で 2%以上) (ONO-1078-32)	25
表 2.7.4.2-10 比較的良好に見られる有害事象 (いずれかの群で 2%以上) (ONO-1078-33)	26
表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象の一覧 (ONO-1078-32)	28
表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象の一覧 (ONO-1078-33)	29
表 2.7.4.2-13 投与中止の原因となった有害事象の一覧 (ONO-1078-36)	31
表 2.7.4.2-14 投与中止の原因となった有害事象の一覧 (ONO-1078-32)	32
表 2.7.4.2-15 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-41)	35
表 2.7.4.2-16 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-40)	36
表 2.7.4.2-17 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-36)	37
表 2.7.4.2-18 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-32)	38
表 2.7.4.2-19 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-33)	39
表 2.7.4.2-20 各試験の添付資料番号一覧	40
表 2.7.4.5-1 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別)) (ONO-1078-41)	41
表 2.7.4.5-2 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別)) (ONO-1078-40)	42
表 2.7.4.5-3 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別)) (ONO-1078-36)	42
表 2.7.4.5-4 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別)) (ONO-1078-32)	43
表 2.7.4.5-5 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別)) (ONO-1078-33)	43
表 2.7.4.5-6 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢)) (ONO-1078-41)	44
表 2.7.4.5-7 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢)) (ONO-1078-40)	44
表 2.7.4.5-8 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢)) (ONO-1078-36)	45
表 2.7.4.5-9 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢)) (ONO-1078-32)	46

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.5-10 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（年齢）） (ONO-1078-33) .....	46
表 2.7.4.5-11 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び 副作用の発現率 (ONO-1078-41) .....	47
表 2.7.4.5-12 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び 副作用の発現率 (ONO-1078-40) .....	48
表 2.7.4.5-13 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び 副作用の発現率 (ONO-1078-36) .....	48
表 2.7.4.5-14 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び 副作用の発現率 (ONO-1078-32) .....	49
表 2.7.4.5-15 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び 副作用の発現率 (ONO-1078-33) .....	49
表 2.7.4.5-16 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及 び副作用の発現率 (ONO-1078-41) .....	50
表 2.7.4.5-17 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及 び副作用の発現率 (ONO-1078-40) .....	50
表 2.7.4.5-18 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及 び副作用の発現率 (ONO-1078-36) .....	51
表 2.7.4.5-19 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及 び副作用の発現率 (ONO-1078-32) .....	51
表 2.7.4.5-20 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及 び副作用の発現率 (ONO-1078-33) .....	52
表 2.7.4.6-1 使用成績調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 カプセル・気管 支喘息） .....	55
表 2.7.4.6-2 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 カ プセル・気管支喘息） .....	56
表 2.7.4.6-3 他の気管支喘息薬との併用療法に関する特別調査における重篤な有害事 象一覧（ONO-1078 カプセル・気管支喘息） .....	58
表 2.7.4.6-4 使用成績調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 ドライシロッ プ・気管支喘息） .....	59
表 2.7.4.6-5 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 ド ライシロップ・気管支喘息） .....	61

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.6-6 使用成績調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 カプセル・アレルギー性鼻炎） .....	62
表 2.7.4.6-7 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 カプセル・アレルギー性鼻炎） .....	63
表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量（ONO-1078-41） .....	81
表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量（ONO-1078-40） .....	94
表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量（ONO-1078-36） .....	107
表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量（ONO-1078-32） .....	114
表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量（ONO-1078-33） .....	119

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
BUN	尿素窒素
cap	カプセル
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
CYP	チトクロム P450
DF	自由度
DIC	播種性血管内凝固 (症候群)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NOS	Not Otherwise Specified<MedDRA 用語>
N.S.	有意差無し
PSUR	定期的安全性最新報告書
PT	基本語<MedDRA 用語>
RND	Randomized Patient
SOC	器官別大分類<MedDRA 用語>

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性評価試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

小児のアレルギー性鼻炎患者の臨床的安全性は、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）、一般臨床試験（ONO-1078-33）の計 5 試験より評価した。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）はプラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー（2 群 2 期）比較試験、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）はプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）は本剤 3 用量での二重盲検無作為化並行群間比較試験、一般臨床試験（ONO-1078-33）は非盲検非対照試験として実施した。

安全性解析対象例は 5 試験で計 743 例であり、そのうち 669 例に本剤が投与された。本剤 1.1～1.7 mg/kg/日、2.8～4.2 mg/kg/日、5.6～8.3 mg/kg/日が投与された被験者数は、それぞれ 176 例、104 例、389 例であった。

ONO-1078 は、小児及び成人の気管支喘息患者、成人のアレルギー性鼻炎患者に対して臨床現場で広く使用され、いずれも再審査を終了している。これまでに特別なモニタリングを必要とする副作用は認められず、小児のアレルギー性鼻炎患者を対象とした 5 試験では、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）及び一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）により安全性を評価した。

症例報告書の有害事象名は標準的辞書で読み替え、器官別分類（SOC：System Organ Class）及び基本語（PT：Preferred Term）に基づいて集計した。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）では「ICH 国際医薬用語集（MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.13.1J」、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）では「MedDRA ver.12.1J」、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）では「MedDRA ver.8.0J」、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）では「副作用用語集」、「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語（Green Book, 製薬協資料 No.660）」、一般臨床試験（ONO-1078-33）では「MedDRA ver.5.1J」を用いた。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-1 安全性評価試験の一覧

試験名 (試験番号)	試験の種類	対象患者	投与期間	ONO-1078DS 投与量及び 安全性解析対象例数	
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	プラセボ対照 二重盲検 無作為化クロス オーバー比較	季節性アレルギー性 鼻炎患者 (スギ花粉症) (10~15 歳)	7 日間×2 期	5.7~8.0 mg/kg/日及び プラセボ	84 例
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	プラセボ対照 二重盲検 無作為化クロス オーバー比較	季節性アレルギー性 鼻炎患者 (スギ花粉症) (10~14 歳)	7 日間×2 期	5.7~8.0 mg/kg/日及び プラセボ	42 例
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	通年性アレルギー性 鼻炎患者 (4~14 歳)	28 日間	L 群 (1.1~1.7 mg/kg/日)	69 例
				H 群 (5.6~8.3 mg/kg/日)	72 例
				プラセボ群	71 例
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	二重盲検 無作為化 並行群間比較	通年性アレルギー性 鼻炎患者 (4~14 歳)	28 日間	L 群 (1.1~1.7 mg/kg/日)	107 例
				M 群 (2.8~4.2 mg/kg/日)	104 例
				H 群 (5.6~8.3 mg/kg/日)	103 例
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	非盲検 非対照	季節性アレルギー性鼻 炎 (スギ花粉症) を合併 した通年性アレルギー 性鼻炎患者 (4~14 歳)	最大 20 週間 (スギ花粉飛散 予想開始 4 週間 前~飛散終了日)	5.6~8.3 mg/kg/日	91 例

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各試験における投与期間を表 2.7.4.1-2~表 2.7.4.1-6 に示した。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) , 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) , 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) ,  
 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) 及び一般臨床試験 (ONO-1078-33) の平均投与期間は, それぞ  
 れ 7.88~7.95 日, 7.84~8.00 日, 27.7~28.4 日, 27.2~27.8 日及び 103.8 日であった。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-2 投与期間 (ONO-1078-41)

解析対象集団 : RND

投与群 <sup>a)</sup>		A→P 群		P→A 群	
投与時期		第1期 : A	第2期 : P	第1期 : P	第2期 : A
投与期間 (日)	1				
	2				
	3				
	4				
	5		1 (2.5)		
	6			1 (2.4)	
	7	2 (4.8)	2 (5.0)	3 (7.1)	6 (14.6)
	8	40 (95.2)	37 (92.5)	38 (90.5)	34 (82.9)
	9				1 (2.4)
		例数	42	40	42
	平均値 ± 標準偏差	7.95 ± 0.22	7.88 ± 0.52	7.88 ± 0.40	7.88 ± 0.40
	中央値	8.00	8.00	8.00	8.00
	最小値 ~ 最大値	7.0 ~ 8.0	5.0 ~ 8.0	6.0 ~ 8.0	7.0 ~ 9.0

() 内は%を示す.

a) A→P 群 : 第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与, 第2期にプラセボを投与.

P→A 群 : 第1期にプラセボを投与, 第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与.

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.1-3 投与期間 (ONO-1078-40)**

解析対象集団：RND

投与群 <sup>a)</sup>		A→P 群		P→A 群	
投与時期		第1期：A	第2期：P	第1期：P	第2期：A
投与期間 (日)	1				
	2				
	3				
	4				
	5			1 (4.8)	
	6			1 (4.8)	1 (5.3)
	7				2 (10.5)
	8	21 (100.0)	18 (85.7)	17 (81.0)	15 (78.9)
	9			2 (9.5)	1 (5.3)
		例数	21	21	21
	平均±標準偏差	8.00±0.00	7.86±0.36	7.86±0.85	7.84±0.60
	中央値	8.00	8.00	8.00	8.00
	最小値～最大値	8.0～8.0	7.0～8.0	5.0～9.0	6.0～9.0

( ) 内は%を示す.

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0 mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与.

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0 mg/kg/日を投与.

**表 2.7.4.1-4 投与期間 (ONO-1078-36)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	H群	プラセボ群
全症例		69	72	71
投与期間 (日間)	1-22	2 (2.9)	2 (2.8)	4 (5.6)
	23-28	14 (20.3)	12 (16.7)	10 (14.1)
	≥29	53 (76.8)	58 (80.6)	57 (80.3)
	平均値	28.2	28.4	27.7
	標準偏差	2.6	1.9	4.6

( ) 内は%を示す.

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.1-5 投与期間 (ONO-1078-32)**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群
全症例		107	104	103
投与期間 (日間)	0			
	1 - 7	1 ( 0.9)		
	8 - 14	3 ( 2.8)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)
	15 - 21			
	22 - 28	100 ( 93.5)	95 ( 91.3)	94 ( 91.3)
	>=29	3 ( 2.8)	8 ( 7.7)	8 ( 7.8)
	平均値	27.2	27.8	27.6
標準偏差	3.6	1.8	1.7	

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，  
 M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

**表 2.7.4.1-6 投与期間 (ONO-1078-33)**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群
全症例		91
投与期間 (日間)	57 - 70	1 ( 1.1)
	71 - 84	10 ( 11.0)
	85 - 98	34 ( 37.4)
	99 - 112	28 ( 30.8)
	113 - 126	12 ( 13.2)
	127 - 140	6 ( 6.6)
	>=141	
	平均値	103.8
標準偏差	14.4	

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

**2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性**

各試験における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-7～表 2.7.4.1-11 に示した。性別は第Ⅲ相試験 2 試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) を除く 3 試験 (ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) で男子の割合が高く，62.5～73.8%であった。年齢の試験毎の平均の範囲は，10～15 歳を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) 及び 10～14 歳を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) で 11.4～12.6 歳，4～14 歳を対象とした第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36 及び ONO-1078-32) 及び一般臨床試験 (ONO-1078-33) で 8.9～10.1 歳であった。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) と第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36, ONO-1078-32) 及び一般臨床試験 (ONO-1078-33) では対象とした患者の年齢幅が異なるため, 平均の年齢, 体重が異なっているが, それ以外に特記すべき違いはなかった。

表 2.7.4.1-7 人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-41)

解析対象集団: RND

項目	分類	A→P 群		P→A 群	
対象例数		42		42	
性別	男	21	( 50.0)	17	( 40.5)
	女	21	( 50.0)	25	( 59.5)
年齢 (歳)	10	5	( 11.9)	4	( 9.5)
	11	8	( 19.0)	10	( 23.8)
	12	8	( 19.0)	8	( 19.0)
	13	5	( 11.9)	9	( 21.4)
	14	10	( 23.8)	5	( 11.9)
	15	6	( 14.3)	6	( 14.3)
平均値 ± 標準偏差		12.6 ± 1.7		12.5 ± 1.6	
中央値		12.5		12.0	
最小値 ~ 最大値		10 ~ 15		10 ~ 15	
身長 (cm)	130.0 - <140.0	4	( 9.5)	1	( 2.4)
	140.0 - <150.0	7	( 16.7)	11	( 26.2)
	150.0 - <160.0	21	( 50.0)	19	( 45.2)
	>=160.0	10	( 23.8)	11	( 26.2)
	平均値 ± 標準偏差		154.20 ± 9.25		154.21 ± 9.88
中央値		154.95		152.55	
最小値 ~ 最大値		135.9 ~ 171.4		131.3 ~ 175.8	
体重 (kg)	<35.0	7	( 16.7)	5	( 11.9)
	35.0 - <45.0	15	( 35.7)	13	( 31.0)
	45.0 - <55.0	18	( 42.9)	19	( 45.2)
	>=55.0	2	( 4.8)	5	( 11.9)
	平均値 ± 標準偏差		43.35 ± 8.27		45.01 ± 8.56
中央値		43.55		45.65	
最小値 ~ 最大値		27.8 ~ 64.3		27.2 ~ 62.9	
病型	鼻閉型	10	( 23.8)	11	( 26.2)
	充全型	32	( 76.2)	31	( 73.8)
重症度	軽症				
	中等症	4	( 9.5)	7	( 16.7)
	重症	24	( 57.1)	20	( 47.6)
	最重症	14	( 33.3)	15	( 35.7)

( ) 内は%を示す。

A→P 群: 第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与, 第2期にプラセボを投与。

P→A 群: 第1期にプラセボを投与, 第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-40)

解析対象集団：RND

項目	分類	A→P 群	P→A 群
	対象例数	21	21
性別	男	8 (38.1)	7 (33.3)
	女	13 (61.9)	14 (66.7)
年齢 (歳)	10	10 (47.6)	3 (14.3)
	11	3 (14.3)	4 (19.0)
	12	1 (4.8)	5 (23.8)
	13	3 (14.3)	6 (28.6)
	14	4 (19.0)	3 (14.3)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	11.4 ± 1.7 11.0 10 ~ 14	12.1 ± 1.3 12.0 10 ~ 14
身長 (cm)	130.0 - <140.0	5 (23.8)	3 (14.3)
	140.0 - <150.0	8 (38.1)	3 (14.3)
	150.0 - <160.0	6 (28.6)	10 (47.6)
	>=160.0	2 (9.5)	5 (23.8)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	146.81 ± 9.23 144.50 132.9 ~ 167.0	153.08 ± 9.59 154.80 134.8 ~ 172.1
	体重 (kg)	<35.0	10 (47.6)
35.0 - <45.0		4 (19.0)	9 (42.9)
45.0 - <55.0		6 (28.6)	2 (9.5)
>=55.0		1 (4.8)	6 (28.6)
平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値		38.52 ± 9.97 35.30 25.1 ~ 60.3	45.20 ± 11.25 42.00 27.5 ~ 64.8
病型		くしゃみ・鼻汁型	
	鼻閉型	8 (38.1)	5 (23.8)
	充全型	13 (61.9)	16 (76.2)
重症度	軽症		
	中等症	3 (14.3)	5 (23.8)
	重症	12 (57.1)	11 (52.4)
	最重症	6 (28.6)	5 (23.8)

( ) 内は%を示す。

A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日を投与。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	H群	プラセボ群
項目	分類			
対象例数		69	72	71
性別	男性	47 (68.1)	45 (62.5)	47 (66.2)
	女性	22 (31.9)	27 (37.5)	24 (33.8)
年齢 (歳)	4-6	1 (1.4)	7 (9.7)	6 (8.5)
	7-11	53 (76.8)	44 (61.1)	53 (74.6)
	12-14	15 (21.7)	21 (29.2)	12 (16.9)
	平均値	10.1	10.0	9.4
	標準偏差	2.0	2.5	2.1
	最小値	6	5	5
	中央値	10.0	10.0	9.0
	最大値	14	14	14
体重 (kg)	12-<18		1 (1.4)	1 (1.4)
	18-<25	12 (17.4)	12 (16.7)	16 (22.5)
	25-<35	29 (42.0)	29 (40.3)	33 (46.5)
	35-<45	16 (23.2)	20 (27.8)	13 (18.3)
	45-<55	4 (5.8)	8 (11.1)	8 (11.3)
	55-<65	8 (11.6)	2 (2.8)	
	平均値	35.02	34.03	31.35
	標準偏差	11.50	10.04	8.86
	最小値	20.0	17.8	17.0
	中央値	31.80	32.25	29.50
最大値	64.0	64.0	54.4	
病型	くしゃみ・鼻汁型	17 (24.6)	13 (18.1)	15 (21.1)
	鼻閉型	26 (37.7)	28 (38.9)	24 (33.8)
	充全型	26 (37.7)	31 (43.1)	32 (45.1)
重症度スコア	中等症 (2点)	30 (43.5)	34 (47.2)	36 (50.7)
	重症 (3点)	34 (49.3)	31 (43.1)	32 (45.1)
	最重症 (4点)	5 (7.2)	7 (9.7)	3 (4.2)

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-32)  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群
項目	分類			
対象例数		107	104	103
性別	男性	73 (68.2)	70 (67.3)	76 (73.8)
	女性	34 (31.8)	34 (32.7)	27 (26.2)
年齢 (歳)	4 - 6	20 (18.7)	22 (21.2)	23 (22.3)
	7 - 11	69 (64.5)	59 (56.7)	60 (58.3)
	12 - 14	18 (16.8)	23 (22.1)	20 (19.4)
	平均値	8.9	9.0	8.9
	標準偏差	2.4	2.7	2.7
	最小値	4.0	4.0	4.0
	中央値	9.0	9.0	9.0
	最大値	14.0	14.0	14.0
体重 (kg)	12.0 < 18.0	3 (2.8)	6 (5.8)	4 (3.9)
	18.0 < 25.0	31 (29.0)	25 (24.0)	33 (32.0)
	25.0 < 35.0	37 (34.6)	39 (37.5)	32 (31.1)
	35.0 < 45.0	24 (22.4)	18 (17.3)	18 (17.5)
	45.0 < 55.0	12 (11.2)	16 (15.4)	16 (15.5)
	平均値	30.9	31.6	30.8
	標準偏差	9.3	10.7	10.4
	最小値	15.5	15.0	14.0
病型	くしゃみ・鼻汁型	33 (30.8)	37 (35.6)	29 (28.2)
	鼻閉型	30 (28.0)	27 (26.0)	36 (35.0)
	充全型	44 (41.1)	40 (38.5)	38 (36.9)
重症度スコア	中等症 (2点)	63 (59.4)	59 (57.3)	66 (64.1)
	重症 (3点)	43 (40.6)	44 (42.7)	37 (35.9)
	欠測	1	1	
	平均値	2.4	2.4	2.4
	標準偏差	0.5	0.5	0.5
	最小値	2.0	2.0	2.0
	最大値	3.0	3.0	3.0

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性及びその他の特性 (ONO-1078-33)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群	
項目	分類		
対象例数		91	
性別	男性	66	(72.5)
	女性	25	(27.5)
年齢 (歳)	4-6	10	(11.0)
	7-11	55	(60.4)
	12-14	26	(28.6)
	平均値	9.6	
	標準偏差	2.5	
	最小値	4	
	中央値	10.0	
体重 (kg)	12.0 < 18.0	3	(3.3)
	18.0 < 25.0	21	(23.1)
	25.0 < 35.0	27	(29.7)
	35.0 < 45.0	21	(23.1)
	45.0 < 55.0	14	(15.4)
	55.0 < 65.0	5	(5.5)
	平均値	34.20	
標準偏差	11.85		
最小値	16.5		
中央値	31.40		
最大値	64.5		
通年性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	38	(41.8)
	鼻閉型	23	(25.3)
	充全型	30	(33.0)
季節性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	26	(28.6)
	鼻閉型	13	(14.3)
	充全型	52	(57.1)
重症度スコア	無症状 (0点)		
	軽症 (1点)	43	(47.3)
	中等症 (2点)	25	(27.5)
	重症 (3点)	20	(22.0)
	最重症 (4点)	3	(3.3)
	平均値	1.8	
	標準偏差	0.9	
最小値	1		
中央値	2.0		
最大値	4		

( ) 内は%を示す.

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.4.2 有害事象

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

プラセボを対照とした 3 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36) において, 本剤群とプラセボ群の因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率は同程度であった. 死亡例はいずれの試験においても認められなかった. 5 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) において, 重篤な有害事象は 3 例に, また投与中止の原因となった有害事象は 9 例に認められた. 重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され, 投与中止の原因となった有害事象のうち 3 例 (本剤投与症例 1 例, プラセボ投与症例 2 例) は因果関係が否定されなかった. 本剤投与症例で, 投与中止の原因となり因果関係が否定されなかった有害事象は, 軽度の嘔吐の 1 例であり, 発現 2 日後に消失した. 小児のアレルギー性鼻炎患者において, 本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった.

各試験における安全性の結果の要約を表 2.7.4.2-1~表 2.7.4.2-5 に示した.

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) において, 因果関係を問わない有害事象は本剤群 14.5% (12/83 例), プラセボ群 12.2% (10/82 例) に, 因果関係が否定できない有害事象は本剤群 4.8% (4/83 例), プラセボ群 4.9% (4/82 例) に認められ, その発現率は両群間で同程度であった (McNemar 検定,  $p=1.0000$ ,  $p=1.0000$ ). 重篤な有害事象は認められなかった.

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) において, 因果関係を問わない有害事象は本剤群 15.0% (6/40 例), プラセボ群 21.4% (9/42 例) に, 因果関係が否定できない有害事象は本剤群 2.5% (1/40 例), プラセボ群 2.4% (1/42 例) に認められ, その発現率は両群間で同程度であった (McNemar 検定,  $p=0.7744$ ,  $p=1.0000$ ). 重篤な有害事象は認められなかった.

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) において, 因果関係を問わない有害事象は L 群 47.8% (33/69 例), H 群 44.4% (32/72 例), プラセボ群 50.7% (36/71 例) に, 因果関係が否定できない有害事象は L 群 11.6% (8/69 例), H 群 5.6% (4/72 例), プラセボ群 12.7% (9/71 例) に認められ, その発現率はいずれの群でも同程度であった (Fisher の直接確率検定,  $p=0.7563$ ,  $p=0.2881$ ). 重篤な有害事象は認められなかった.

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) において, 因果関係を問わない有害事象は L 群 41.1% (44/107 例), M 群 29.8% (31/104 例), H 群 35.0% (36/103 例) に, 因果関係が否定できない有害事象は L 群 8.4% (9/107 例), M 群 7.7% (8/104 例), H 群 2.9% (3/103 例) に認められ, その発現率に用量反応性は認められなかった (Cochran-Armitage 傾向検定,  $p=0.4615$ ,  $p=0.0880$ ). 重篤な有害事象は, L 群の 1 例に肺炎 NOS が認められたが, 治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された.

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

一般臨床試験（ONO-1078-33）において、因果関係を問わない有害事象は 78.0%（71/91 例）に、因果関係が否定できない有害事象は 3.3%（3/91 例）に認められた。重篤な有害事象は 2 例に下腹部痛、肺炎 NOS が認められたが、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

**表 2.7.4.2-1 安全性の結果の要約（ONO-1078-41）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	薬剤群	
	ONO-1078DS	プラセボ
対象例数	83	82
有害事象発現例	12 (14.5)	10 (12.2)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	4 (4.8)	4 (4.9)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

( ) は%を示す。

有害事象及び副作用の集計対象として、「第1期」は、移行期、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに発現した有害事象及び副作用を含む。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.2-1（5.3.5.1-1）]

**表 2.7.4.2-2 安全性の結果の要約（ONO-1078-40）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	薬剤群	
	ONO-1078DS	プラセボ
対象例数	40	42
有害事象発現例	6 (15.0)	9 (21.4)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現例	1 (2.5)	1 (2.4)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)

( ) 内は%を示す。

有害事象及び副作用の集計対象として、「第1期」は、移行期、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに発現した有害事象及び副作用を含む。

引用：[総括報告書-表 12.2.1-1（5.3.5.1-2）]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-3 安全性の結果の要約 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	L群	H群	プラセボ群
対象例数	69	72	71
有害事象発現例	33 (47.8)	32 (44.4)	36 (50.7)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例 <sup>b)</sup>	2 (2.9)	0 (0.0)	4 (5.6)
副作用発現例	8 (11.6)	4 (5.6)	9 (12.7)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例 <sup>b)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 医師の判断により治験薬の投与が中止される原因となった有害事象発現例のみを含める。

なお、同意撤回の原因となった有害事象発現例は含めない。

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-3)]

表 2.7.4.2-4 安全性の結果の要約 (ONO-1078-32)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	L群	M群	H群
対象例数	107	104	103
有害事象発現例	44 (41.1)	31 (29.8)	36 (35.0)
重篤な有害事象発現例	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
副作用発現例	9 (8.4)	8 (7.7)	3 (2.9)
重篤な副作用発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止例	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-4)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-5 安全性の結果の要約 (ONO-1078-33)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	ONO-1078DS群	
対象例数	91	
有害事象発現例	71	( 78.0)
重篤な有害事象発現例	2	( 2.2)
有害事象による投与中止例	0	( 0.0)
副作用発現例	3	( 3.3)
重篤な副作用発現例	0	( 0.0)
副作用による投与中止例	0	( 0.0)
死亡例	0	( 0.0)

() 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.2-1) ]

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

各試験における比較的良好に見られる有害事象 (いずれかの群で2%以上) を表 2.7.4.2-6～表 2.7.4.2-10 に示した。なお、発現した全ての有害事象の項目別発現頻度は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) 及び第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) では、因果関係を問わない有害事象はいずれの事象も 2 例以下であり、特筆すべき事象はなかった。

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) では、因果関係を問わない有害事象として、L 群で鼻咽頭炎 10.1% (7/69 例)、咳嗽 7.2% (5/69 例)、腹痛 5.8% (4/69 例)、潜血陽性 5.8% (4/69 例)、H 群で鼻咽頭炎 9.7% (7/72 例)、咽頭炎 5.6% (4/72 例)、咳嗽 5.6% (4/72 例)、鼻出血 5.6% (4/72 例)、プラセボ群で鼻咽頭炎 11.3% (8/71 例)、鼻出血 7.0% (5/71 例)、尿中蛋白陽性 5.6% (4/71 例)、咳嗽 5.6% (4/71 例) が 5%以上の発現頻度で認められた。このうち、本剤群がプラセボ群の発現率を上回った因果関係を問わない有害事象は腹痛、咽頭炎、潜血陽性、咳嗽であった。因果関係の否定できない有害事象では、L 群の潜血陽性 5.8% (4/69 例) 及びプラセボ群の尿中蛋白陽性 5.6% (4/71 例) が 5%以上の発現頻度で認められた。

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) では、因果関係を問わない有害事象として鼻咽頭炎が 5%以上の発現頻度で認められ、各群の発現率は L 群 12.1% (13/107 例)、M 群 10.6% (11/104 例)、プラセボ群 15.5% (16/103 例) であった。因果関係が否定できない有害事象は M 群の下痢 NOS 3.8% (4/104 例) が 2%以上の発現頻度で認められた。

## 2.7.4 臨床的安全性

### オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

一般臨床試験 (ONO-1078-33) では、因果関係を問わない有害事象として、鼻咽頭炎 52.7% (48/91 例)、インフルエンザ 12.1% (11/91 例)、腹痛 NOS 8.8% (8/91 例)、咽喉頭炎 NOS 8.8% (8/91 例)、悪心 6.6% (6/91 例)、鼻出血 6.6% (6/91 例)、白血球数増加 5.5% (5/91 例)、頭痛 5.5% (5/91 例)、湿疹 5.5% (5/91 例) が 5% 以上の発現頻度で認められた。因果関係が否定できない有害事象は、いずれも 2% 未満の発現頻度であった。

**表 2.7.4.2-6 比較的良好に見られる有害事象 (いずれかの群で 2% 以上) (ONO-1078-41)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

薬剤群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ONO-1078DS			プラセボ			ONO-1078DS			プラセボ		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症												
インフルエンザ	2	83	(2.4)	1	82	(1.2)						
鼻咽頭炎	1	83	(1.2)	2	82	(2.4)						
臨床検査												
尿中蛋白陽性	2	83	(2.4)	2	82	(2.4)	2	83	(2.4)	2	82	(2.4)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、

「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.5-3 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-7 比較的良好に見られる有害事象（いずれかの群で2%以上）（ONO-1078-40）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	薬剤群			薬剤群		
	ONO-1078DS	プラセボ		ONO-1078DS	プラセボ	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現対象 例数	発現率 例数 (%)	発現 件数	発現対象 例数	発現率 例数 (%)	発現 件数
眼障害						
アレルギー性結膜炎	1 / 40	(2.5)	1	2 / 42	(4.8)	2
胃腸障害						
腹痛				1 / 42	(2.4)	1
下痢	1 / 40	(2.5)	1			
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ				1 / 42	(2.4)	1
鼻咽頭炎	1 / 40	(2.5)	1			
咽頭炎	1 / 40	(2.5)	1	1 / 42	(2.4)	1
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	1 / 40	(2.5)	1	2 / 42	(4.8)	2

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1, 表 14.3.1.3-1, 補遺 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-7 比較的良好に見られる有害事象 (いずれかの群で 2%以上) (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない				因果関係が否定できない							
	薬剤群				薬剤群							
	ONO-1078DS		プラセボ		ONO-1078DS		プラセボ					
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	40	(2.5)	1					1	40	(2.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	40	(2.5)	1					1	40	(2.5)	1
尿中血陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中赤血球陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中白血球陽性	1	40	(2.5)	1								
尿沈渣陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中蛋白陽性					2	42	(4.8)	2				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1, 表 14.3.1.3-1, 補遺 (5.3.5.1-2) ]

表 2.7.4.2-8 比較的よく見られる有害事象 (いずれかの群で 2%以上) (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)
眼障害						
眼そう痒症			2 / 71 ( 2.8)			
胃腸障害						
腹痛	4 / 69 ( 5.8)	3 / 72 ( 4.2)				
下痢	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)	2 / 71 ( 2.8)	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)	
口内炎	2 / 69 ( 2.9)			1 / 69 ( 1.4)		
嘔吐	2 / 69 ( 2.9)	2 / 72 ( 2.8)	2 / 71 ( 2.8)			2 / 71 ( 2.8)
全身障害および投与局所様態						
発熱	2 / 69 ( 2.9)		3 / 71 ( 4.2)			
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	1 / 69 ( 1.4)	2 / 72 ( 2.8)				
鼻咽頭炎	7 / 69 ( 10.1)	7 / 72 ( 9.7)	8 / 71 ( 11.3)			
咽頭炎	2 / 69 ( 2.9)	4 / 72 ( 5.6)	2 / 71 ( 2.8)			
臨床検査						
尿中蛋白陽性		1 / 72 ( 1.4)	4 / 71 ( 5.6)	4 / 69 ( 5.8)	1 / 72 ( 1.4)	4 / 71 ( 5.6)
潜血陽性		2 / 72 ( 2.8)	1 / 71 ( 1.4)		2 / 72 ( 2.8)	
呼吸器、胸部および縦隔障害						
喘息	1 / 69 ( 1.4)		2 / 71 ( 2.8)			
咳嗽	5 / 69 ( 7.2)	4 / 72 ( 5.6)	4 / 71 ( 5.6)			
鼻出血	3 / 69 ( 4.3)	4 / 72 ( 5.6)	5 / 71 ( 7.0)			1 / 71 ( 1.4)
咽喉頭疼痛	1 / 69 ( 1.4)	3 / 72 ( 4.2)	1 / 71 ( 1.4)			
皮膚および皮下組織障害						
湿疹		1 / 72 ( 1.4)	3 / 71 ( 4.2)			1 / 71 ( 1.4)
発疹			2 / 71 ( 2.8)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 8.0Jを用いて読み替えた。  
因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。  
「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d, 補遺 (5.3.5.1-3)]

表 2.7.4.2-9 比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2%以上）（ONO-1078-32）  
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup> 有害事象項目	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群 発現対象 例数 例数 (%)	M群 発現対象 例数 例数 (%)	H群 発現対象 例数 例数 (%)	L群 発現対象 例数 例数 (%)	M群 発現対象 例数 例数 (%)	H群 発現対象 例数 例数 (%)
胃腸障害						
下痢NOS	4 / 107 ( 3.7)	5 / 104 ( 4.8)	2 / 103 ( 1.9)	1 / 107 ( 0.9)	4 / 104 ( 3.8)	1 / 103 ( 1.0)
嘔吐NOS		4 / 104 ( 3.8)			2 / 104 ( 1.9)	
全身障害および投与局所様態						
発熱	3 / 107 ( 2.8)	3 / 104 ( 2.9)	2 / 103 ( 1.9)			
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	13 / 107 ( 12.1)	11 / 104 ( 10.6)	16 / 103 ( 15.5)			
上気道感染NOS	2 / 107 ( 1.9)	2 / 104 ( 1.9)	5 / 103 ( 4.9)			
臨床検査						
白血球数増加	3 / 107 ( 2.8)	1 / 104 ( 1.0)	3 / 103 ( 2.9)			
尿沈渣陽性	3 / 107 ( 2.8)	1 / 104 ( 1.0)		2 / 107 ( 1.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 / 107 ( 1.9)	2 / 104 ( 1.9)	3 / 103 ( 2.9)			
鼻出血	4 / 107 ( 3.7)	1 / 104 ( 1.0)	1 / 103 ( 1.0)			

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語（Green Book, 製薬協資料No.660）」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「関連不明」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d, 補遺 (5.3.5.1-4)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-10 比較的良好に見られる有害事象（いずれかの群で2%以上）（ONO-1078-33）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	ONO-1078DS群		ONO-1078DS群	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現 例数	対象 例数
胃腸障害				
腹痛NOS	8	91	1	91
下痢NOS	4	91		
軟便	2	91		
悪心	6	91		
口内炎	4	91		
嘔吐NOS	2	91		
全身障害および投与局所様態				
発熱	3	91		
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	11	91		
咽喉頭炎NOS	8	91		
ウイルス性咽喉頭炎NOS	2	91		
臨床検査				
白血球数増加	5	91		
神経系障害				
頭痛	5	91		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喘息NOS	4	91		
咳嗽	3	91		
鼻出血	6	91		
鼻咽頭炎	48	91		
咽喉頭疼痛	2	91		
鼻炎NOS	3	91		
上気道の炎症	3	91		
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	5	91		
挫傷	2	91		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 5.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され、「明らに関連あり」、「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.1c, 表 12.2.1.d, 補遺 (5.3.5.2-1) ]

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

全ての試験において死亡例は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

各試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示した。重篤な有害事象が認められたのは3例であり、第II相試験(ONO-1078-32)のL群で1例(肺炎 NOS)，

#### 2.7.4 臨床的安全性

オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

一般臨床試験（ONO-1078-33）で2例（下腹部痛，肺炎 NOS）であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

2.7.4 臨床的安全性  
 オンノ®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象の一覧 (ONO-1078-32)

試験番号	投与群 <sup>a)</sup>	症例番号	性別 年齢 体重	投与期間	一般臨床検査	有害事象 (基本語)	発現日	因果関係	重症度	重篤/非重篤 の別	治験薬 の処置	治験 中止	持続期間又は消失日 転帰
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	白血球数増加	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	好中球百分率増加	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	リンパ球百分率減少	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	好酸球百分率減少	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	発熱	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	脱水	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	悪心	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	肺炎NOS	投与3日後	関連なし	中等度	重篤	中止	有	発現23日後 消失

a) L=ONO-1078DS 1.1~1.7 mg/kg/日群, M=ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H=ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群

医師から報告された有害事象名は「副作用用語集」, 「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料 No.660)」を用いて読み替えた。

引用: [総括報告書-表 16.2.7.a (5.3.5.1-4)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象の一覧 (ONO-1078-33)

試験番号	投与群 <sup>a)</sup>	症例番号	性別 年齢 体重	投与期間	有害事象 (基本語)	発現日	因果関係	重症度	重篤/非重篤 の別	治療 の処置	治療 中止	持続期間又は消失日 転帰
33	H	17番	女性 13歳 41.5kg	126日間	一般臨床検査	投与35日後	関連なし	軽度	非重篤	継続	無	発現49日後 消失
33	H	17番	女性 13歳 41.5kg	126日間	一般臨床検査	投与35日後	関連なし	軽度	非重篤	継続	無	発現49日後 消失
33	H	17番	女性 13歳 41.5kg	126日間	自覚症状・他覚所見	投与21日後	関連なし	高度	重篤	休業	無	発現14日後 軽快
33	H	88番	男性 6歳 19.5kg	100日間	自覚症状・他覚所見	投与11日後	関連なし	中等度	重篤	継続	無	発現14日後 消失
33	H	88番	男性 6歳 19.5kg	100日間	自覚症状・他覚所見	投与45日後	関連なし	軽度	非重篤	継続	無	発現13日後 消失
33	H	88番	男性 6歳 19.5kg	100日間	自覚症状・他覚所見	投与69日後	関連なし	軽度	非重篤	継続	無	発現7日後 消失

a) H=ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群  
医師から報告された有害事象名は「MedDRA ver.5.1J」を用いて読み替えた。  
引用：[総括報告書-表 16.2.7 (5.3.5.2-1) ]

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止の原因となった有害事象、高度の有害事象について検討した。各試験における投与中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。高度の有害事象は、一般臨床試験 (ONO-1078-33) で認められ、重篤な有害事象と判定された下腹部痛の 1 例であり、治験薬との因果関係は、「関連なし」と判定された。本症例の一覧は表 2.7.4.2-12 に示した。

投与中止の原因となった有害事象は、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) の L 群で 2 例 (急性気管支炎、鼻咽頭炎)、プラセボ群で 4 例 (嘔吐、感染性小腸結腸炎、喘息、発疹)、及び第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) の L 群で 1 例 (肺炎 NOS、白血球数増加、好酸球百分率減少、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少)、M 群で 1 例 (嘔吐 NOS)、H 群で 1 例 (上気道感染 NOS・胃腸炎 NOS) の計 9 例に認められた。治験薬との因果関係は、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) の嘔吐及び発疹、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) の嘔吐 NOS が「関連ないともいえない」と判定された以外は、いずれも「関連なし」と判定された。本剤投与症例に認められた投与中止の原因となった有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された嘔吐 NOS は軽度であり、発現 2 日後に消失した。

2.7.4 臨床的安全性

オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-13 投与中止の原因となった有害事象の一覧 (ONO-1078-36)

試験番号	投与群 <sup>a)</sup>	症例番号	性別 年齢 体重	投与期間		有害事象 (基本語)	発現日	因果関係	重症度	重篤/非重篤 の別	治療 の処置	治療 中止	持続期間又は消失日 転帰
36	L	16組5番	男性 10歳 25.0kg	19日間	自覚症状・他覚所見	急性気管支炎	投与17日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現2日後 消失
36	L	21組3番	男性 11歳 40.0kg	11日間	自覚症状・他覚所見	鼻咽頭炎	投与7日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現5日後 消失
36	P	16組4番	男性 6歳 21.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	嘔吐	投与1日後	関連ない ともいえない	軽度	非重篤	中止	有	発現3日後 消失
36	P	16組6番	男性 7歳 20.0kg	14日間	自覚症状・他覚所見	感染性小腸結腸炎	投与8日後	関連なし	中等度	非重篤	中止	有	発現6日後 消失
36	P	21組1番	女性 11歳 42.0kg	8日間	自覚症状・他覚所見	喘息	投与4日後	関連なし	中等度	非重篤	中止	有	発現5日後 軽快
36	P	25組2番	男性 10歳 35.5kg	26日間	自覚症状・他覚所見	発疹	投与24日後	関連ない ともいえない	軽度	非重篤	中止	有	発現4日後 消失

a) P=プラセボ群, L=ONO-1078DS 1.1~1.7 mg/kg/日群, H=ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群

医師から報告された有害事象名は「MedDRA ver.8.0J」を用いて読み替えた。

引用：[総括報告書-表 16.2.6, 表 16.2.7.b (5.3.5.1-3)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オンノ®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.2-14 投与中止の原因となった有害事象の一覧 (ONO-1078-32)

試験番号	投与群 <sup>a)</sup>	症例番号	性別 年齢 体重	投与期間	一般臨床検査	有害事象 (基本語)	発現日	因果関係	重症度	重篤/非重篤 の別	治療 の処置	治療 中止	持続期間又は消失日 転帰
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	白血球数増加	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	好中球百分率増加	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	リンパ球百分率減少	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	一般臨床検査	好酸球百分率減少	投与3日後	関連なし	軽度	非重篤	中止	有	発現7日後 軽快
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	発熱	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	脱水	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	悪心	投与2日後	関連なし	中等度	非重篤	継続	無	発現2日後 消失
32	L	12組1番	女性 6歳 25.0kg	3日間	自覚症状・他覚所見	肺炎NOS	投与3日後	関連なし	中等度	重篤	中止	有	発現23日後 消失

a) L=ONO-1078DS 1.1~1.7 mg/kg/日群, M=ONO-1078DS 2.8~4.2 mg/kg/日群, H=ONO-1078DS 5.6~8.3 mg/kg/日群  
 医師から報告された有害事象名は「副作用用語集」, 「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料 No.660)」  
 を用いて読み替えた。

引用: [総括報告書-表 16.2.7.a (5.3.5.1-4)]

2.7.4 臨床的安全性

オノン®トライシロップ 10%

表 2.7.4.2-14 投与中止の原因となった有害事象の一覧 (ONO-1078-32) (続き)

試験番号	投与群 <sup>a)</sup>	症例番号	性別 年齢 体重	投与期間	自覚症状・他覚所見	有害事象 (基本語)	発現日	因果関係 ともいえない	重症度	重篤/非重篤 の別	治療 の処置	治療 中止	持続期間又は消失日 転帰
32	M	5組2番	男性 9歳 25.0kg	11日間	自覚症状・他覚所見	嘔吐NOS	投与4日後	関連ない ともいえない	軽度	非重篤	継続	無	発現1日後 消失
32	M	5組2番	男性 9歳 25.0kg	11日間	自覚症状・他覚所見	下痢NOS	投与4日後	関連ない ともいえない	軽度	非重篤	継続	無	発現1日後 消失
32	M	5組2番	男性 9歳 25.0kg	11日間	自覚症状・他覚所見	嘔吐NOS	投与11日後	関連ない ともいえない	軽度	非重篤	中止	有	発現2日後 消失
32	H	57組3番	女性 5歳 16.8kg	22日間	自覚症状・他覚所見	上気道感染NOS	投与22日後	関連なし	中等度	非重篤	中止	有	発現18日後 軽快
32	H	57組3番	女性 5歳 16.8kg	22日間	自覚症状・他覚所見	胃腸炎NOS	投与22日後	関連なし	中等度	非重篤	中止	有	発現18日後 軽快

a) L=ONO-1078DS 1.1~1.7 mg/kg/日群, M=ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H=ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群

医師から報告された有害事象名は「副作用用語集」, 「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料 No.660)」を用いて読み替えた。

引用: [総括報告書-表 16.2.7.a (5.3.5.1-4) ]

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

各試験における有害事象の SOC 分類別発現頻度を表 2.7.4.2-15～表 2.7.4.2-19 に示した。最も発現率が高かった SOC 分類別の有害事象は一般臨床試験（ONO-1078-33）では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、その他の試験では「感染症および寄生虫症」であった。これは、発現頻度の高かった「鼻咽頭炎」の SOC 分類が、一般臨床試験（ONO-1078-33）とその他の試験で異なることが原因である。

その他、一般臨床試験（ONO-1078-33）では「胃腸障害」、「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」がいずれかの投与群で 10%以上に認められたが、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）では本剤群とプラセボ群の発現率は同程度であり、第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）では用量と発現率の関連は認められなかった。一般臨床試験（ONO-1078-33）の有害事象発現率が他の試験に比べて全般的に高かったのは、投与期間が他の試験より長期間であることに起因すると考える。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.4.2-15 有害事象のSOC分類別発現頻度 (ONO-1078-41)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

薬剤群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ
	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
全体	12 / 83		(14.5)	10 / 82		(12.2)
眼障害	1 / 83		(1.2)			
胃腸障害		1 / 82		1 / 82		(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 / 83		(1.2)		1 / 83	(1.2)
感染症および寄生虫症	5 / 83		(6.0)	4 / 82		(4.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 / 83		(1.2)	1 / 82		(1.2)
臨床検査	4 / 83		(4.8)	4 / 82		(4.9)
神経系障害	1 / 83		(1.2)			
皮膚および皮下組織障害		1 / 82		1 / 82		(1.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.3-3 (5.3.5.1-1)]

表 2.7.4.2-16 有害事象のSOC分類別発現頻度 (ONO-1078-40)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない				因果関係が否定できない				
	薬剤群		薬剤群		薬剤群		薬剤群		
	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
全体	6 / 40	( 15.0)	9 / 42	( 21.4)	1 / 40	( 2.5)	1 / 42	( 2.4)	
眼障害	1 / 40	( 2.5)	2 / 42	( 4.8)					
胃腸障害	1 / 40	( 2.5)	1 / 42	( 2.4)			1 / 42	( 2.4)	
感染症および寄生虫症	2 / 40	( 5.0)	2 / 42	( 4.8)					
傷害、中毒および処置合併症	1 / 40	( 2.5)	2 / 42	( 4.8)					
臨床検査	1 / 40	( 2.5)	2 / 42	( 4.8)	1 / 40	( 2.5)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された

場合に、因果関係が

否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.1-1, 表 14.3.1.2-1, 補遺 (5.3.5.1-2)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®トライシロップ 10%

表 2.7.4.2-17 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係が問われない			因果関係が否定できない		
	L群 発現対象 例数 例数 (%)	H群 発現対象 例数 例数 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 例数 (%)	L群 発現対象 例数 例数 (%)	H群 発現対象 例数 例数 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 例数 (%)
血液およびリンパ系障害			1 / 71 ( 1.4)			
耳および迷路障害		1 / 72 ( 1.4)				
眼障害	1 / 69 ( 1.4)		3 / 71 ( 4.2)			
胃腸障害	10 / 69 (14.5)	6 / 72 ( 8.3)	6 / 71 ( 8.5)	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)	2 / 71 ( 2.8)
全身障害および投与局所様態	2 / 69 ( 2.9)		3 / 71 ( 4.2)			
感染症および寄生虫症	12 / 69 (17.4)	15 / 72 (20.8)	15 / 71 (21.1)			
傷害、中毒および処置合併症	3 / 69 ( 4.3)	3 / 72 ( 4.2)	1 / 71 ( 1.4)			
臨床検査	7 / 69 (10.1)	4 / 72 ( 5.6)	7 / 71 ( 9.9)	7 / 69 (10.1)	3 / 72 ( 4.2)	5 / 71 ( 7.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)				
神経系障害	1 / 69 ( 1.4)		2 / 71 ( 2.8)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 / 69 (13.0)	10 / 72 (13.9)	11 / 71 (15.5)			1 / 71 ( 1.4)
皮膚および皮下組織障害		2 / 72 ( 2.8)	6 / 71 ( 8.5)			1 / 71 ( 1.4)
血管障害		1 / 72 ( 1.4)	1 / 71 ( 1.4)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 8.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」ともいえない」、「関連ないともいえない」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.b, 表 14.3.1.d, 補遺 (5.3.5.1-3)]

表 2.7.4.2-18 有害事象のSOC分類別発現頻度 (ONO-1078-32)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群	M群	H群	L群	M群	H群
有害事象項目	発現対象例数	発現率 (%)	発現対象例数	発現率 (%)	発現対象例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	1 / 107 ( 0.9)					
眼障害	2 / 107 ( 1.9)	2 / 104 ( 1.9)	2 / 103 ( 1.9)			
胃腸障害	9 / 107 ( 8.4)	9 / 104 ( 8.7)	5 / 103 ( 4.9)	3 / 107 ( 2.8)	6 / 104 ( 5.8)	1 / 103 ( 1.0)
全身障害および投与局所様態	4 / 107 ( 3.7)	3 / 104 ( 2.9)	3 / 103 ( 2.9)			
感染症および寄生虫症	21 / 107 ( 19.6)	16 / 104 ( 15.4)	25 / 103 ( 24.3)			
傷害、中毒および処置合併症	1 / 107 ( 0.9)					
臨床検査	10 / 107 ( 9.3)	6 / 104 ( 5.8)	6 / 103 ( 5.8)	7 / 107 ( 6.5)	3 / 104 ( 2.9)	1 / 103 ( 1.0)
代謝および栄養障害	1 / 107 ( 0.9)					
神経系障害	2 / 107 ( 1.9)		2 / 103 ( 1.9)			
呼吸器、胸部および縦隔障害	7 / 107 ( 6.5)	5 / 104 ( 4.8)	6 / 103 ( 5.8)			
皮膚および皮下組織障害	2 / 107 ( 1.9)	4 / 104 ( 3.8)	4 / 103 ( 3.9)			1 / 103 ( 1.0)

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料No.660)」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「関連ないともいえない」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d, 補遺 (5.3.5.1-4)]

表 2.7.4.2-19 有害事象の SOC 分類別発現頻度 (ONO-1078-33)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	ONO-1078DS群		ONO-1078DS群	
投与群 <sup>a)</sup>	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)				
耳および迷路障害	1 / 91	( 1.1)		
胃腸障害	24 / 91	(26.4)	1 / 91	( 1.1)
全身障害および投与局所様態	4 / 91	( 4.4)	1 / 91	( 1.1)
感染症および寄生虫症	27 / 91	(29.7)		
傷害、中毒および処置合併症	3 / 91	( 3.3)		
臨床検査	11 / 91	(12.1)	1 / 91	( 1.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 / 91	( 2.2)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 / 91	( 1.1)		
神経系障害	6 / 91	( 6.6)		
腎および尿路障害	1 / 91	( 1.1)	1 / 91	( 1.1)
呼吸器、胸部および縦隔障害	59 / 91	(64.8)		
皮膚および皮下組織障害	12 / 91	(13.2)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 5.1Jを用いて読み替えた。  
因果関係の判断基準：「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.1.c, 表 12.2.1.d, 補遺 (5.3.5.2-1)]

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象については、各試験の 2.7.6 個々の試験のまとめ及び治験総括報告書（第 5 部）に記載した。総括報告書の添付場所は表 2.7.4.2-20 に示した。

**表 2.7.4.2-20 各試験の添付資料番号一覧**

試験名（治験実施計画書番号）	添付資料番号
第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）	5.3.5.1-1
第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）	5.3.5.1-2
第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）	5.3.5.1-3
第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）	5.3.5.1-4
一般臨床試験（ONO-1078-33）	5.3.5.2-1

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床的に意味のある臨床検査値の異常変動は、有害事象として報告されている。

#### 1) 第Ⅲ相試験（ONO-1078-41, ONO-1078-40）

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41, ONO-1078-40）では、全体を通して臨床検査値異常変動の発現頻度は低く、ONO-1078 群とプラセボ群との間にも大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-15, 表 2.7.4.2-16 参照）。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）で 2 例（2%）以上に認められた臨床検査値に関する有害事象は尿中蛋白陽性（本剤群及びプラセボ群各 2 例）であった（表 2.7.4.2-6 参照）。第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）で 2 例（4%）以上に認められた臨床検査値に関する有害事象は尿中蛋白陽性（プラセボ群 2 例）であった（表 2.7.4.2-7 参照）。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41, ONO-1078-40）における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に示した。

#### 2) 第Ⅱ相試験（ONO-1078-36, ONO-1078-32）

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）で 2%（2 例以上）に認められた臨床検査値に関する有害事象は、潜血陽性（L 群 4 例, H 群 2 例）、尿中蛋白陽性（プラセボ群 4 例）であった（表 2.7.4.2-8 参照）。第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）で 2%（3 例）以上に認められた臨床検査値に関する有害事象は、白血球数増加（L 群及び H 群で各 3 例）、尿沈渣陽性（L 群 3 例）であった（表 2.7.4.2-9 参照）。第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

3) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

一般臨床試験 (ONO-1078-33) で2% (2例以上) に認められた臨床検査値に関する有害事象は、白血球数増加 (5例) であった (表 2.7.4.2-10 参照)。一般臨床試験 (ONO-1078-33) における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-5 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) において、バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は設けておらず、特筆すべき所見の報告もなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因 (性別, 年齢) の安全性への影響を検討するため, 5 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) におけるサブグループ解析の結果を以下に示した。

1) 性別

性別毎の有害事象及び副作用の発現率について, 各試験の結果を表 2.7.4.5-1~表 2.7.4.5-5 に示した。本剤による有害事象及び副作用の発現状況に, 性別に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった。

表 2.7.4.5-1 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (性別))  
(ONO-1078-41)

解析対象集団: 安全性解析対象集団

性別	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
男	ONO-1078DS群	7	37	( 18.9)	3	37	( 8.1)
	プラセボ群	7	36	( 19.4)	2	36	( 5.6)
女	ONO-1078DS群	5	46	( 10.9)	1	46	( 2.2)
	プラセボ群	3	46	( 6.5)	2	46	( 4.3)

a) ONO-1078DS群: ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群。

引用: [総括報告書-表 14.3.1.10-1, 表 14.3.1.11-1 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-2 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（性別））**  
**（ONO-1078-40）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

性別	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
男	ONO-1078DS群	2 / 15		( 13.3)	0 / 15		( 0.0)
	プラセボ群	2 / 15		( 13.3)	0 / 15		( 0.0)
女	ONO-1078DS群	4 / 25		( 16.0)	1 / 25		( 4.0)
	プラセボ群	7 / 27		( 25.9)	1 / 27		( 3.7)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-表 14.3.2-6, 表 14.3.2-7 (5.3.5.1-2) ]

**表 2.7.4.5-3 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（性別））**  
**（ONO-1078-36）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

性別	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
男	L群	24 / 47		( 51.1)	4 / 47		( 8.5)
	H群	19 / 45		( 42.2)	2 / 45		( 4.4)
	プラセボ群	23 / 47		( 48.9)	5 / 47		( 10.6)
女	L群	9 / 22		( 40.9)	4 / 22		( 18.2)
	H群	13 / 27		( 48.1)	2 / 27		( 7.4)
	プラセボ群	13 / 24		( 54.2)	4 / 24		( 16.7)

() 内は%を示す.

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-表 12.2.3.e, 補遺 (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-4 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（性別））**  
**（ONO-1078-32）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

性別	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
男	L群	29 / 73		(39.7)	5 / 73		(6.8)
	M群	24 / 70		(34.3)	7 / 70		(10.0)
	H群	28 / 76		(36.8)	2 / 76		(2.6)
女	L群	15 / 34		(44.1)	4 / 34		(11.8)
	M群	7 / 34		(20.6)	1 / 34		(2.9)
	H群	8 / 27		(29.6)	1 / 27		(3.7)

() 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.1-4）]

**表 2.7.4.5-5 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（性別））**  
**（ONO-1078-33）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

性別	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
男	ONO-1078DS群	52 / 66		(78.8)	1 / 66		(1.5)
女	ONO-1078DS群	19 / 25		(76.0)	2 / 25		(8.0)

() 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.2-1）]

2) 年齢

年齢別の有害事象及び副作用の発現率について、各試験の結果を表 2.7.4.5-6～表 2.7.4.5-10 に示した。各試験の対象被験者について、対象とした年齢が第Ⅲ相試験と第Ⅱ相試験で異なるため、各試験における年齢の区切りを、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）では「10 歳以上 12 歳以下，13 歳以上 15 歳以下」，第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）では「10 歳以上 12 歳以下，13 歳以上 14 歳以下」，第Ⅱ相試験（ONO-1078-36，ONO-1078-32 及び ONO-1078-33）では「4

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

歳以上 6 歳以下, 7 歳以上 11 歳以下, 12 歳以上 14 歳以下」とし, 有害事象及び副作用の発現状況を検討した。本剤による有害事象及び副作用の発現状況に, 年齢に起因すると考えられる顕著な変化は認められなかった。

**表 2.7.4.5-6 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢))**  
**(ONO-1078-41)**

解析対象集団 : 安全性解析対象集団

年齢 (歳)	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
10 - 12	ONO-1078DS群	7 / 43		( 16.3)	1 / 43		( 2.3)
	プラセボ群	5 / 41		( 12.2)	2 / 41		( 4.9)
13 - 15	ONO-1078DS群	5 / 40		( 12.5)	3 / 40		( 7.5)
	プラセボ群	5 / 41		( 12.2)	2 / 41		( 4.9)

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群.

引用 : [総括報告書-表 14.3.1.10-1, 表 14.3.1.11-1 (5.3.5.1-1) ]

**表 2.7.4.5-7 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析 (内因性要因 (年齢))**  
**(ONO-1078-40)**

解析対象集団 : 安全性解析対象集団

年齢 (歳)	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
10 - 12	ONO-1078DS群	3 / 25		( 12.0)	0 / 25		( 0.0)
	プラセボ群	5 / 26		( 19.2)	0 / 26		( 0.0)
13 - 14	ONO-1078DS群	3 / 15		( 20.0)	1 / 15		( 6.7)
	プラセボ群	4 / 16		( 25.0)	1 / 16		( 6.3)

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

引用 : [総括報告書-表 14.3.2-6, 表 14.3.2-7 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.5-8 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（年齢））  
 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

年齢 (歳)	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
4 - 6	L群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		(0.0)
	H群	5 / 7		(71.4)	1 / 7		(14.3)
	プラセボ群	5 / 6		(83.3)	2 / 6		(33.3)
7 - 11	L群	27 / 53		(50.9)	7 / 53		(13.2)
	H群	22 / 44		(50.0)	3 / 44		(6.8)
	プラセボ群	25 / 53		(47.2)	5 / 53		(9.4)
12 - 14	L群	5 / 15		(33.3)	1 / 15		(6.7)
	H群	5 / 21		(23.8)	0 / 21		(0.0)
	プラセボ群	6 / 12		(50.0)	2 / 12		(16.7)

() 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.e, 補遺 (5.3.5.1-3)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-9 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（年齢））  
（ONO-1078-32）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

年齢 (歳)	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
4 - 6	L群	13 / 20		( 65.0)	3 / 20		( 15.0)
	M群	6 / 22		( 27.3)	0 / 22		( 0.0)
	H群	11 / 23		( 47.8)	0 / 23		( 0.0)
7 - 11	L群	26 / 69		( 37.7)	6 / 69		( 8.7)
	M群	19 / 59		( 32.2)	4 / 59		( 6.8)
	H群	19 / 60		( 31.7)	2 / 60		( 3.3)
12 - 14	L群	5 / 18		( 27.8)	0 / 18		( 0.0)
	M群	6 / 23		( 26.1)	4 / 23		( 17.4)
	H群	6 / 20		( 30.0)	1 / 20		( 5.0)

() 内は%を示す.

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群,

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.1-4）]

**表 2.7.4.5-10 有害事象及び副作用発現率のサブグループ解析（内因性要因（年齢））  
（ONO-1078-33）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

年齢 (歳)	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
4 - 6	ONO-1078DS群	8 / 10		( 80.0)	0 / 10		( 0.0)
7 - 11	ONO-1078DS群	42 / 55		( 76.4)	2 / 55		( 3.6)
12 - 14	ONO-1078DS群	21 / 26		( 80.8)	1 / 26		( 3.8)

() 内は%を示す.

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.2-1）]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因（CYP3A4 阻害剤の併用の有無，CYP3A4 で代謝される薬剤の併用の有無）の安全性への影響を検討するため，5 試験（ONO-1078-41，ONO-1078-40，ONO-1078-36，ONO-1078-32，ONO-1078-33）におけるサブグループ解析を行い，結果を 2.7.4.5.3 に示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は CYP3A4 を競合的に阻害することが知られている。よって，CYP3A4 を阻害する薬剤との併用例並びに非併用例，及び CYP3A4 で代謝される薬剤との併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現状況を検討した。

1) CYP3A4 を阻害する薬剤

5 試験（ONO-1078-41，ONO-1078-40，ONO-1078-36，ONO-1078-32，ONO-1078-33）の CYP3A4 を阻害する薬剤との併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-11～表 2.7.4.5-15 に示した。

CYP3A4 を阻害する薬剤併用例が少なく，十分な検討はできないが，各集団において本剤群とプラセボ群の間に顕著な違いは認められなかった。

**表 2.7.4.5-11 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率（ONO-1078-41）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4阻害剤 併用	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象		副作用			
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群	0 / 1		( 0.0)	0 / 1		( 0.0)
	プラセボ群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		( 0.0)
無	ONO-1078DS群	12 / 82		( 14.6)	4 / 82		( 4.9)
	プラセボ群	9 / 81		( 11.1)	4 / 81		( 4.9)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS5.7～8.0 mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.1-1）]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-12 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-40)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4阻害剤 併用	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群 プラセボ群						
無	ONO-1078DS群	6 / 40		(15.0)	1 / 40		(2.5)
	プラセボ群	9 / 42		(21.4)	1 / 42		(2.4)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-2) ]

**表 2.7.4.5-13 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-36)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4阻害剤 併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	L群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		(0.0)
	H群	4 / 4		(100.0)	1 / 4		(25.0)
	プラセボ群	4 / 4		(100.0)	0 / 4		(0.0)
無及び不明	L群	32 / 68		(47.1)	8 / 68		(11.8)
	H群	28 / 68		(41.2)	3 / 68		(4.4)
	プラセボ群	32 / 67		(47.8)	9 / 67		(13.4)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-14 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-32)**  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4阻害剤 併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	L群						
	M群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		(0.0)
	H群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		(0.0)
無及び不明	L群	44 / 107		(41.1)	9 / 107		(8.4)
	M群	30 / 103		(29.1)	8 / 103		(7.8)
	H群	35 / 102		(34.3)	3 / 102		(2.9)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。  
 引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-4)]

**表 2.7.4.5-15 CYP3A4 を阻害する薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-33)**  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4阻害剤 併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群	19 / 19		(100.0)	1 / 19		(5.3)
無及び不明	ONO-1078DS群	52 / 72		(72.2)	2 / 72		(2.8)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。  
 引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.2-1)]

2) CYP3A4 で代謝される薬剤

5 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) の CYP3A4 で代謝される薬剤との併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-16～表 2.7.4.5-20 に示した。

CYP3A4 で代謝される薬剤との併用例が少なく，十分な検討はできないが，各集団において本剤群とプラセボ群の間に顕著な違いは認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-16 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-41)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4で 代謝される 薬剤併用	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群	3 / 5		( 60.0)	0 / 5		( 0.0)
	プラセボ群	2 / 5		( 40.0)	0 / 5		( 0.0)
無及び不明	ONO-1078DS群	9 / 78		( 11.5)	4 / 78		( 5.1)
	プラセボ群	8 / 77		( 10.4)	4 / 77		( 5.2)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0 mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-1) ]

**表 2.7.4.5-17 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-40)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4 で代謝される 薬剤併用	薬剤群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群	1 / 1		(100.0)	0 / 1		(0.0)
	プラセボ群	0 / 1		( 0.0)	0 / 1		(0.0)
無及び不明	ONO-1078DS群	5 / 39		( 12.8)	1 / 39		( 2.6)
	プラセボ群	9 / 41		( 22.0)	1 / 41		( 2.4)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-18 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-36)**  
解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4 で代謝される 薬剤併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	L群	5 / 5		(100.0)	0 / 5		(0.0)
	H群	8 / 10		(80.0)	2 / 10		(20.0)
	プラセボ群	10 / 10		(100.0)	1 / 10		(10.0)
無及び不明	L群	28 / 64		(43.8)	8 / 64		(12.5)
	H群	24 / 62		(38.7)	2 / 62		(3.2)
	プラセボ群	26 / 61		(42.6)	8 / 61		(13.1)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。  
引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.1-3）]

**表 2.7.4.5-19 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-32)**  
解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4で 代謝される 薬剤併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	L群	10 / 10		(100.0)	0 / 10		(0.0)
	M群	5 / 6		(83.3)	1 / 6		(16.7)
	H群	8 / 10		(80.0)	0 / 10		(0.0)
無及び不明	L群	34 / 97		(35.1)	9 / 97		(9.3)
	M群	26 / 98		(26.5)	7 / 98		(7.1)
	H群	28 / 93		(30.1)	3 / 93		(3.2)

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。  
引用：[総括報告書-補遺（5.3.5.1-4）]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.5-20 CYP3A4 で代謝される薬剤併用例並びに非併用例における有害事象及び副作用の発現率 (ONO-1078-33)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

CYP3A4 で代謝される 薬剤併用	投与群 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
		発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
有	ONO-1078DS群	63 / 73		(86.3)	3 / 73		(4.1)
無及び不明	ONO-1078DS群	8 / 18		(44.4)	0 / 18		(0.0)

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

引用：[総括報告書-補遺 (5.3.5.2-1) ]

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

既に市販されているオノンドライシロップ添付文書の〔使用上の注意〕には、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕」を記載し、注意喚起している。なお、非臨床毒性試験において、ONO-1078 の生殖発生毒性をラット及びウサギを用いて検討した結果、親動物並びに胎児に対する影響は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

5 試験 (ONO-1078-41, ONO-1078-40, ONO-1078-36, ONO-1078-32, ONO-1078-33) では、実施計画書に従った用量が投与されたことが確認されており、過量投与は認められなかった。

なお、本剤 900 mg を 1 日量として 4 週間投与された成人気管支喘息患者において、自覚症状、他覚所見及び肺機能検査で異常は認められなかったとの報告がある。

過量投与された場合には本剤の投与を中止してモニタリングし、症状に応じて一般的な治療を実施する。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の作用機作から本剤が精神的、肉体的な依存症を引き起こすことを示唆する情報は無い。加えて、非臨床及び臨床成績 (臨床試験及び市販後の情報) において薬物乱用を引き起こす可能性を示唆する情報は無い。

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の作用機作から本剤が離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性を示唆する情報は無い。加えて、非臨床及び臨床成績（臨床試験及び市販後の情報）において離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性を示唆する情報は無い。

### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤が患者の自動車運転若しくは機械操作を行う能力に不利な影響を与えたり、精神機能の障害を引き起こすことを示唆する情報は無い。

### 2.7.4.6 市販後データ

ONO-1078 は、ONO-1078 カプセルとして 1995 年 3 月 31 日に、ONO-1078 ドライシロップとして 1999 年 10 月 1 日に「気管支喘息」の効能・効果で承認され（再審査期間 ONO-1078 カプセル：6 年、ONO-1078 ドライシロップ：カプセル剤の再審査期間の残余期間）、2005 年 3 月 17 日に再審査結果が公示されている。また、2000 年 1 月 18 日に「アレルギー性鼻炎」の効能・効果追加が承認され（再審査期間 4 年）、2007 年 6 月 29 日に再審査結果が公示されている。一方、現在 ONO-1078 は日本、韓国、中南米の 14 カ国で承認、13 カ国で販売されており、その安全性データは PSUR（定期的安全性最新報告書）として報告されている（韓国 1998 年 6 月販売開始、中南米 2002 年 7 月販売開始）。

他のロイコトリエン拮抗剤を投与した患者において因果関係は明らかではないが、うつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているが、2011 年 4 月現在までに ONO-1078 において国内でこれらの事例は認められていない。

以下に気管支喘息及びアレルギー性鼻炎の再審査申請資料の要約及び PSUR の要約を記した。

#### 2.7.4.6.1 再審査申請資料

##### 2.7.4.6.1.1 気管支喘息

再審査期間（1995 年 3 月 31 日～2001 年 3 月 30 日）の 6 年間に実施した気管支喘息を対象とした市販後の使用成績調査、長期使用に関する特別調査及び他の気管支喘息薬との併用療法に関する特別調査の結果を以下に示した。再審査申請資料は[CTD5.3.6-2 再審査申請資料]に添付した。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

1) ONO-1078 カプセル・使用成績調査

ONO-1078 カプセルの気管支喘息を対象とした使用成績調査（第1回調査：1995年7月1日～1996年10月31日，第2回調査：1996年11月1日～1997年10月31日，第3回調査：1997年11月1日～1998年10月31日）において，副作用は1.83%（60/3280例）に認められた．主な副作用は「消化管障害」35件，「皮膚・皮膚付属器障害」15件等であった．表2.7.4.6-1に示したように，重篤な有害事象は0.91%（30/3280例）に認められ，「呼吸器系障害」が17件と最も多く，次いで「一般的全身障害」が10件，新生物（腫瘍）5件であった．

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.6-1 使用成績調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 カプセル・気管支喘息)

重篤な有害事象 45 件	
筋・骨格系障害	1
骨折	1
中枢・末梢神経系障害	2
眩暈	1
顔面神経麻痺	1
消化管障害	1
嘔気	1
肝臓・胆管系障害	1
黄疸	1
血管（心臓外）障害	1
脳梗塞	1
呼吸器系障害	17
呼吸困難	3
呼吸不全	2
上気道感染	1
肺炎	6
喘息発作	5
赤血球障害	1
ヘモグロビン減少	1
白血球・網内系障害	1
白血球減少（症）	1
泌尿器系障害	2
BUN 上昇	2
新生物（腫瘍）	5
胃癌	1
肺癌	1
大腸癌	1
消化管良性腫瘍	1
膀胱癌	1
一般的全身障害	10
死亡	7
胸苦しさ	1
心不全悪化	2
抵抗機構障害	3
感染	1

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

2) ONO-1078 カプセル・長期使用に関する特別調査

ONO-1078 カプセルの気管支喘息を対象とした長期使用に関する特別調査（1996年1月8日～1998年12月31日）において、副作用は5.21%（28/537例）に認められた。主な副作用は「消化管障害」13件、「皮膚・皮膚付属器障害」9件等であった。本剤が365日以上 of 長期間使用された被験者において認められた副作用は1.40%（4/285例）、本剤が365日未満の期間使用された被験者において認められた副作用は9.52%（24/252例）であった。表2.7.4.6-2に示したように、重篤な有害事象は1.68%（9/537例）に認められ、「呼吸器系障害」が4件と最も多く、次いで「新生物（腫瘍）」が3件、「心拍数・心リズム障害」及び「一般的全身障害」が各2件であった。

表 2.7.4.6-2 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧（ONO-1078 カプセル・気管支喘息）

重篤な有害事象 13件	
心・血管障害（一般）	1
急性心不全	1
心拍数・心リズム障害	2
心停止	1
頻脈	1
呼吸器系障害	4
肺炎	1
喘息発作	1
喘息重責状態	1
呼吸停止	1
血小板・出血凝血障害	1
DIC	1
新生物（腫瘍）	3
肺癌	3
一般的全身障害	2
死亡	1
心不全悪化	1

3) ONO-1078 カプセル・他の気管支喘息薬との併用療法に関する特別調査

ONO-1078 カプセルの気管支喘息を対象とした他の気管支喘息薬との併用療法に関する特別調査（1995年10月4日～1996年8月31日）において、副作用は7.57%（51/674例）に認められた。主な副作用は「消化管障害」が20件、「肝臓・胆管系障害」が11件、「皮膚・

#### 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

皮膚付属器障害」が 8 件であった。他の併用薬剤の有無別の副作用発現率は、「併用薬剤あり」が 7.04% (46/653 例) , 「併用薬剤なし」が 23.81% (5/21 例) であり、「併用薬剤なし」の発現率は「併用薬剤あり」と比較して有意に高かったが、これは「併用薬剤なし」の被験者が少なかったこと、使用成績調査、長期使用に関する特別調査では差が認められないことより、本調査に特異的な事象と考えられた。表 2.7.4.6-3 に示したように、重篤な有害事象は 3.86% (26/674 例) に認められ、「呼吸器系障害」が 10 件と最も多く、次いで「赤血球障害」が 4 件、「一般的全身障害」が 3 件であった。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.6-3 他の気管支喘息薬との併用療法に関する特別調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 カプセル・気管支喘息)

重篤な有害事象 30 件	
筋・骨格系障害	2
骨折	1
脊椎骨折	1
膠原病	1
関節リウマチ悪化	1
聴覚・前庭障害	1
難聴	1
肝臓・胆管系障害	1
血清 GOT 上昇	1
代謝・栄養障害	1
血清カリウム上昇	1
心・血管障害 (一般)	1
心疾患悪化	1
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1
狭心症発作	1
呼吸器系障害	10
呼吸不全	1
肺炎	2
喘息発作	2
喘息重責状態	4
間質性肺炎	1
赤血球障害	4
赤血球減少	1
ヘモグロビン減少	3
血小板・出血凝血障害	1
腹腔内出血	1
泌尿器系障害	2
腎不全悪化	1
慢性腎不全	1
新生物 (腫瘍)	2
肝悪性腫瘍	1
大腸癌	1
一般的全身障害	3
死亡	3

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

4) ONO-1078 ドライシロップ・使用成績調査

ONO-1078 ドライシロップの気管支喘息を対象とした使用成績調査(2000年3月1日～2001年3月30日)において、副作用は1.92% (19/991例)に認められた。SOC別の主な副作用は「皮膚・皮膚付属器障害」が6件、「消化管障害」が4件、「中枢・末梢神経系障害」が3件であった。表2.7.4.6-4に示したように、重篤な有害事象は4.04% (40/991例)に認められ、「呼吸器系障害」が36件と最も多く、次いで「中枢・末梢神経系障害」及び「消化管障害」が各3件、「白血球・網内系障害」及び「抵抗機構障害」が各1件であった。

表 2.7.4.6-4 使用成績調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 ドライシロップ・気管支喘息)

重篤な有害事象 44件	
中枢・末梢神経系障害	3
髄膜炎	1
熱性痙攣	1
てんかん	1
消化管障害	3
胃腸炎	1
下痢	1
麻痺性イレウス	1
呼吸器系障害	36
気管支炎	3
肺炎	4
喘息様気管支炎	2
気管支喘息	8
喘息発作	18
クループ	1
白血球・網内系障害	1
好酸球増多(症)	1
抵抗機構障害	1
ウイルス感染	1

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

5) ONO-1078 ドライシロップ・長期使用に関する特別調査

ONO-1078 ドライシロップの気管支喘息を対象とした長期使用に関する特別調査（2000年9月1日～2003年8月31日）において、副作用は3.02%（13/430例）に認められた。SOC別の主な副作用は「臨床検査」4件、「神経系障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」3件等であった。本剤が365日以上の間使用された被験者において認められた副作用は3.24%（9/278例），本剤が365日未満の期間使用された被験者において認められた副作用は2.63%（4/152例）であった。表2.7.4.6-5に示したように，重篤な有害事象は9.30%（40/430例）に認められ，SOC別で「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が26件と最も多く，次いで「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が2件，「全身障害および投与局所様態」が1件であった。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.6-5 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 ドライシロップ・気管支喘息)

重篤な有害事象 55 件	
全身障害および投与局所様態	1
発熱	1
感染症および寄生虫症	26
急性気管支炎 NOS	2
気管支肺炎 NOS	2
蜂巣炎	1
胃腸炎 NOS	2
感染 NOS	4
インフルエンザ	1
下気道感染 NOS	1
鼻咽頭炎	1
急性中耳炎 NOS	1
麻疹性肺炎	1
マイコプラズマ性肺炎	2
肺炎 NOS	7
急性副鼻腔炎 NOS	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2
急性白血病 NOS	1
肺転移	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26
喘息 NOS	21
気管支炎 NOS	2
咳嗽	1
喘息発作重積	1
喘鳴	1

6) ONO-1078 ドライシロップ・市販後臨床試験

小児の気管支喘息患者を対象に ONO-1078 ドライシロップ服薬後の血漿中薬物濃度を測定するために市販後臨床試験 (20 年 月 日～20 年 月 日) を実施し、用法・用量

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

の妥当性について検討を行った。有害事象発現率は 52.2% (12/23 例) であり、自覚症状・他覚所見に関するものが 35 件、臨床検査値に関するものが 3 件であった。自覚症状・他覚所見として、急性上気道炎・上気道炎（あるいは感染症）が 11 件で最も多く、臨床検査値の異常変動は、軽微な血小板数増多が 1 件、上気道炎に伴う白血球数増多が 2 件であった。重篤な有害事象として頭痛が 1 件に認められた。副作用発現率は 8.7% (2/23 例) であり、頭痛 2 件、血小板数増多 1 件であった。

### 2.7.4.6.1.2 アレルギー性鼻炎

2000 年 3 月 1 日～2003 年 8 月 31 日に実施したアレルギー性鼻炎を対象とした市販後の使用成績調査及び長期使用に関する特別調査を以下に示した。再審査申請資料は[CTD5.3.6-2 再審査申請資料]に添付した。

#### 1) ONO-1078 カプセル・使用成績調査

ONO-1078 カプセルのアレルギー性鼻炎を対象とした使用成績調査(2000 年 3 月 1 日～2003 年 5 月 31 日)において、副作用は 3.32% (108/3249 例) に認められた。主な副作用は「胃腸障害」58 件、「皮膚および皮下組織障害」18 件、「神経系障害」17 件であった。表 2.7.4.6-6 に示したように、重篤な有害事象は 0.12% (4/3249 例) に認められ、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各 1 件であった。

**表 2.7.4.6-6 使用成績調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 カプセル・アレルギー性鼻炎)**

重篤な有害事象 4 件	
胃腸障害	1
イレウス	1
感染症および寄生虫症	1
副鼻腔炎 NOS	1
臨床検査	1
血中尿素増加	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1
喘息 NOS	1

#### 2) ONO-1078 カプセル・長期使用に関する特別調査

ONO-1078 カプセルのアレルギー性鼻炎を対象とした長期使用に関する特別調査 (2001 年 10 月 1 日～2003 年 8 月 31 日) において、副作用は 2.30% (11/479 例) に認められた。主な

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

副作用は、「全身および投与局所状態」及び「胃腸障害」の0.63% (3/479 例) が最も多く、次いで「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」の0.42% (2/479 例)、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の0.21% (1/479 例) であった。表 2.7.4.6-7 に示したように、重篤な有害事象は1例1件に認められた。当該症例は事故死であり、担当医師は「まったくの不慮の事故で薬剤とは無関係である」とコメントしている。なお、この症例に他の有害事象の発現はなかった。

**表 2.7.4.6-7 長期使用に関する特別調査における重篤な有害事象一覧 (ONO-1078 カプセル・アレルギー性鼻炎)**

重篤な有害事象 1 件	
全身障害および投与局所様態	1
死亡 NOS	1

2.7.4.6.2 PSUR (定期的安全性最新報告書)

日本、韓国及び中南米の市販後データに関しては、PSUR (調査期間：1998年3月31日～2010年3月30日)として、販売各国での有害事象が定期的に報告されている。[5.3.6-1 PSUR (定期的安全性最新報告書) : Pramlukast Hydrate (プラムルカスト水和物)]に添付した。

2.7.4.6.2.1 PSUR の要約

各 PSUR の要約を以下に示した。

1) 第1回目

(1) 調査対象期間

1998年3月31日～1999年3月30日

(2) 使用患者数

日本で1998年4月1日から1999年3月31日に販売された数量を以下に示す。一方、韓国に関しては1998年6月の発売開始から1999年3月までの販売数量を記載する。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均1日2回 (4カプセル/日) を118日間 (使用成績調査の平均投与日数) 投与するとして算出した。

国名	販売量 (cap)	推定使用患者数 (人)
日本	████████	████████
韓国	██████	██████

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン®ドライシロップ 10%

### (3) 安全性情報の要約

調査期間中に収集された重篤な副作用は 11 件であり、非重篤な副作用は 175 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は、けいれん発作、好酸球性肺炎、間質性肺炎及びショックの各 1 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用には、腹部膨満感、口渇、口内炎、味覚異常等があった。

### (4) 安全性参照情報の変更

調査期間中、ONO-1078 カプセルの添付文書の変更はなかった。

## 2) 第 2 回目

### (1) 調査対象期間

1999 年 3 月 31 日～2000 年 3 月 30 日

### (2) 使用患者数

1999 年 4 月 1 日から 2000 年 3 月 31 日に日本及び韓国で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を 118 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。

国名	販売量 (cap)	推定使用患者数 (人)
日本	■■■■■	■■■■■
韓国	■■■■■	■■■■■

### (3) 安全性情報の要約

#### a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 19 件であり、非重篤な副作用は 83 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群/アレルギー性肉芽腫性血管炎が 6 例、横紋筋融解症、麻痺性イレウス/尿閉、劇症肝炎、好酸球性肺炎、血小板減少性紫斑炎及びショックが各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

#### b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された非重篤な副作用は 2 件であり、重篤な副作用は認められなかった。また、非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(4) 安全性参照情報の変更

添付文書において、使用上の注意の「重大な副作用」の項に肝機能障害を、「その他の副作用」の項に腹部膨満感、口渇、口内炎及び味覚異常を追記した。更に、「重要な基本的注意」の項に Churg-Strauss 症候群に関する内容を追記した。また、新たに「相互作用」の項を設け、より一層の注意喚起を行った。

3) 第 3 回目

(1) 調査対象期間

2000 年 3 月 31 日～2001 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2000 年 4 月 1 日から 2001 年 3 月 31 日に日本及び韓国で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 31 件であり、非重篤な副作用は 216 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群/アレルギー性肉芽腫性血管炎が 15 例、間質性肺炎 2 例（当該調査期間中に添付文書「使用上の注意」に記載）、胃潰瘍、出血性潰瘍、肺炎及び脊髄出血が各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 5 件であり、非重篤な副作用は 76 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用はてんかん、麻痺性イレウス及びアナフィラキシー様症状が各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン®ドライシロップ 10%

### (4) 安全性参照情報の変更

ONO-1078 添付文書において、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項の Churg-Strauss 症候群に関する記載内容をより具体的に変更した。また、使用上の注意の「重大な副作用」の項に間質性肺炎及び好酸球性肺炎を追記した。更に、「その他の副作用」の項の「精神神経系」の欄に興奮を、「その他」の欄に出血及び好酸球増多を追記した。

### 4) 第 4 回目

#### (1) 調査対象期間

2001 年 3 月 31 日～2001 年 9 月 30 日

#### (2) 使用患者数

2001 年 4 月 1 日から 2001 年 9 月 30 日に日本及び韓国で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■

#### (3) 安全性情報の要約

##### a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 14 件であり、非重篤な副作用は 92 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 7 例、高血圧、胸水及び全身の痛みが各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

##### b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 2 件であり、非重篤な副作用は 9 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は薬剤性ショックが 2 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

#### (4) 安全性参照情報の変更

ONO-1078 添付文書に「禁忌」の項を新設し、“本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者”を記載した。また、使用上の注意の「重大な副作用」の項にショック、アナフィラキ

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン®ドライシロップ 10%

シー様症状を記載した。更に、「その他の副作用」の項の「その他」の欄に頻尿及び筋肉痛を追記した。

### 5) 第5回目

#### (1) 調査対象期間

2001年10月1日～2002年3月30日

#### (2) 使用患者数

2001年10月1日から2002年3月30日に日本及び韓国で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均1日2回(4カプセル/日)を約120日間(使用成績調査の平均投与日数)投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■

#### (3) 安全性情報の要約

##### a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は13件であり、非重篤な副作用は87件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用はChurg-Strauss症候群4例、髄膜炎/心膜炎/胸膜炎及び劇症肝炎の各1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

##### b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は3件であり、非重篤な副作用は21件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は痙攣1件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

#### (4) 安全性参照情報の変更

調査期間中にONO-1078 カプセル及びONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

6) 第 6 回目

(1) 調査対象期間

2002 年 3 月 31 日～2002 年 9 月 30 日

(2) 使用患者数

2002 年 3 月 31 日から 2002 年 9 月 30 日に日本、韓国及び中南米（2002 年 7 月より発売開始）で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 6 件であり、非重篤な副作用は 89 件であった。重篤で未知の副作用は Churg-Strauss 症候群 3 例、筋炎、Stevens-Johnson 症候群及び慢性骨髄性白血病の各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 5 件であり、非重篤な副作用は 44 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は急性白血病 1 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

7) 第 7 回目

(1) 調査対象期間

2002 年 10 月 1 日～2003 年 3 月 30 日

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(2) 使用患者数

2002年10月1日から2003年3月30日に日本、韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均1日2回(4カプセル/日)を約120日間(使用成績調査の平均投与日数)投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■

N/A：中南米の販売元である Schering-Plough 社（現在、米国メルク社）からは、当該調査期間中の販売量に関する情報は得られなかった。

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は4件であり、非重篤な副作用は38件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は横紋筋融解症及び突然死の各1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は2件であり、非重篤な副作用は19件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は認められなかった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

ONO-1078 添付文書の副作用の項の「重大な副作用」に横紋筋融解症を追記した。また、「その他の副作用」の「過敏症」の欄に蕁麻疹を、「肝臓」の欄にアルカリフォスファターゼ上昇、「その他」の欄に咽喉頭異常感、舌しびれ、耳鳴、けいれん、排尿障害及びCK (CPK) 上昇を追記した。

8) 第8回目

(1) 調査対象期間

2003年3月30日～2003年9月30日

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(2) 使用患者数

2003年4月1日から2003年9月30日に日本、韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均1日2回（4カプセル/日）を約120日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■

N/A：中南米の販売元である Schering-Plough 社（現在、米国メルク社）からは、当該調査期間中の販売量に関する情報は得られなかった。

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は10件であり、非重篤な副作用は44件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 8例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は2件であり、非重篤な副作用は38件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は喘息発作重積 1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

9) 第9回目

(1) 調査対象期間

2003年10月1日～2004年3月30日

(2) 使用患者数

2003年10月1日から2004年3月31日に日本及び韓国で、また2003年10月1日から2003年12月31日に中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル／日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
韓国	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
中南米	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 9 件であり、非重篤な副作用は 25 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 3 例、Stevens-Johnson 症候群及び多形紅班の各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は認められず、非重篤な副作用は 25 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は認められなかった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

10) 第 10 回目

(1) 調査対象期間

2004 年 3 月 31 日～2005 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2004 年 4 月 1 日から 2005 年 3 月 31 日に日本で、また 2004 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル／日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 19 件であり、非重篤な副作用は 107 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 7 例、アナフィラキシー様紫斑病 1 例、胸痛・蕁麻疹 1 例 2 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 9 件であり、非重篤な副作用は 68 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Stevens-Johnson 症候群、多形滲出性紅斑及び喘息発作の各 1 例、腸閉塞・幽門狭窄・麻痺性イレウス 1 例 3 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

ONO-1078 添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に、「循環器」の欄を新設し、「不整脈（頻脈・心房細動・期外収縮）」を追記した。また、「精神神経系」の欄に、「不安」を追記した。

11) 第 11 回目

(1) 調査対象期間

2005 年 3 月 31 日～2006 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2005 年 4 月 1 日から 2006 年 3 月 31 日に日本で、2005 年 3 月 31 日から 2006 年 3 月 30 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■
韓国	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■
中南米	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■
合計	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 32 件であり、非重篤な副作用は 125 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 12 例、好酸球増加症、好酸球性筋膜炎、歩行障害、腸の軸捻転、蕁麻疹及び薬疹の各 1 例、肝腫大・腹痛・発熱・関節痛・筋痛 1 例 5 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、多形滲出性紅斑以外に安全性上特に問題となるものは認められなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 12 件であり、非重篤な副作用は 37 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は突然死、兎径部腫瘍、てんかん、ネフローゼ症候群、血管神経性浮腫及び嘔気の各 1 例、多形紅斑・過敏症 1 例 2 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、多形滲出性紅斑以外に安全性上特に問題となるものは認められなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

日本の添付文書の「使用上の注意」の「相互作用（併用注意）」の項及び「薬物動態」の項に、参考として動物（サル）における薬物相互作用のデータを追記した（ONO-1078 カプセル、ONO-1078 ドライシロップ共通）。また、「薬物動態」の「血中濃度」の項に、小児気管支喘息患者の薬物濃度の推移データを追記した（ONO-1078 ドライシロップのみ）。

12) 第 12 回目

(1) 調査対象期間

2006 年 3 月 31 日～2007 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2006 年 4 月 1 日から 2007 年 3 月 31 日に日本で、2006 年 3 月 31 日から 2007 年 3 月 30 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル／日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン®ドライシロップ 10%

投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップに関しては、体重により投与量が異なることから算出が困難なため、販売量を記載する。

国名	カプセル			ドライシロップ
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)
日本	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■
合計	■	■	■	■

### (3) 安全性情報の要約

#### a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 19 件であり、非重篤な副作用は 167 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 5 例、Stevens-Johnson 症候群 2 例、無顆粒球症 1 例、好酸球増加症・末梢神経炎・心筋症 1 例 3 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

#### b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 7 件であり、非重篤な副作用は 70 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は発熱 1 例、血尿・蛋白尿 1 例 2 件であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用は、安全性上特に問題となるものは認められなかった。

### (4) 安全性参照情報の変更

日本の添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の「過敏症」の欄に「多形滲出性紅斑」，「消化器」の欄に「舌炎」を追記した。

## 13) 第 13 回目

### (1) 調査対象期間

2007 年 3 月 31 日～2008 年 3 月 30 日

### (2) 使用患者数

2007 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日に日本で、2007 年 3 月 31 日から 2008 年 3 月 30 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回 (4 カプセル/日) を約 120 日間 (使用成績調査の平均投与日数) 投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、一人当たり 11.34g (使用成績調査の一症例当たりの平均総使用量) 投与するとして算出した。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

国名	カプセル			ドライシロップ	
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)
日本	■■■■■	■■■■	■■■■■	■■■■	■■■■■
韓国	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■	■■■■■
中南米*	■■■■■	■■■	■■■■■	■■■	■■■■■
合計	■■■■■	■■■■	■■■■■	■■■■	■■■■■

\*ペルーからのデータなし

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 11 件であり、非重篤な副作用は 86 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 3 例、好酸球数増加、低血糖症、蕁麻疹の各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 10 件であり、非重篤な副作用は 65 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は痙攣及び熱性痙攣 3 例、喘息発作 2 例、無顆粒球症、意識障害の各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセルの日本の添付文書の「使用上の注意」を改訂した。2007 年 6 月にアレルギー性鼻炎の再審査結果が公示され、副作用発生状況の概要の記載を変更(アレルギー性鼻炎の承認時と市販後を合算)した。

14) 第 14 回目

(1) 調査対象期間

2008 年 3 月 31 日～2009 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日に日本で、2008 年 3 月 31 日から 2009 年 3 月 30 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回 (4 カプセル/日) を約 120 日間 (使用成績調査の平均投与日数) 投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、一人当たり 11.34g (使用成

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

績調査の一症例当たりの平均総使用量) 投与するとして算出した。なお、中南米の1カ国(ペルー)で2007年12月(ドライシロップ)及び2008年1月(カプセル)に登録が消滅して、販売していない(安全性の問題によるものではない)ことが判明したため、全世界での販売国は13カ国となった。

国名	カプセル			ドライシロップ	
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)
日本	■	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■	■
合計	■	■	■	■	■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は27件であり、非重篤な副作用は86件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用はChurg-Strauss症候群5例、アレルギー性肉芽腫性血管炎1例、発熱及び自殺念慮の各2例、喘息、喘息発作重積、関節血腫、全身痙攣、傾眠、攻撃的行動、喉頭浮腫、多形滲出性紅斑、そう痒性皮疹及びStevens-Johnson症候群の各1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は5件であり、非重篤な副作用は50件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は痙攣、悪性症候群及びネフローゼ症候群の各1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

15) 第15回目

(1) 調査対象期間

2009年3月31日～2010年3月30日

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

(2) 使用患者数

2009年4月1日から2010年3月31日に日本で、2009年3月31日から2010年3月30日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均1日2回（4カプセル/日）を約120日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078ドライシロップは、一人当たり11.34g（使用成績調査の一症例当たりの平均総使用量）投与するとして算出した。

国名	カプセル			ドライシロップ	
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)
日本	■	■	■	■	■
韓国	■	■	■	■	■
中南米	■	■	■	■	■
合計	■	■	■	■	■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は15件であり、非重篤な副作用は50件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用はChurg-Strauss症候群8例、尿細管間質性腎炎及び間質性肺疾患の各1例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロフィールに影響を及ぼすものはなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は2件であり、非重篤な副作用は26件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は認められなかった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロフィールに影響を及ぼすものはなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に日本の添付文書の「使用上の注意」を改訂した。「重要な基本的注意」の項で、「他のロイコトリエン拮抗剤を投与した患者で、因果関係は明らかではないがうつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているので、本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に観察すること。」を追記した（カプセル、ドライシロップ共通）。「副作用」の項の「その他の副作用」の「筋骨格系」の欄に「四肢痛」，「その他」の欄に「乳房腫脹・硬結」，「乳房痛」及び「女性化乳房」を追記した（カプセル、ドライシロップ共通）。「副作用」の項で、1歳未満の小児（乳児）を対象に実施した再審査修了時以降のオノンドライシロップ10%使用実態調査の結果を追記した（ドライシロップのみ）。また、「小児等への投与」の記載内容を変更した（ドライシロップのみ）。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

16) 第 16 回目

(1) 調査対象期間

2010 年 3 月 31 日～2011 年 3 月 30 日

(2) 使用患者数

2010 年 4 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日に日本で、2010 年 3 月 31 日から 2011 年 3 月 30 日に韓国及び中南米で販売された数量を以下に示す。ONO-1078 カプセルの推定使用患者数は、一人当たり平均 1 日 2 回（4 カプセル/日）を約 120 日間（使用成績調査の平均投与日数）投与するとして算出した。一方、ONO-1078 ドライシロップは、一人当たり 11.34g（使用成績調査の一症例当たりの平均総使用量）投与するとして算出した。

国名	カプセル			ドライシロップ	
	販売量 (cap)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)	販売量 (kg)	推定使用患者数 (人)
日本	■■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
韓国	■■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
中南米	■■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
合計	■■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

(3) 安全性情報の要約

a) ONO-1078 カプセル

調査期間中に収集された重篤な副作用は 8 件であり、非重篤な副作用は 33 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Churg-Strauss 症候群 1 例、アレルギー性肉芽腫性血管炎 1 例、腹痛、下部消化管出血、嘔吐及び下痢の 1 例、嘔吐及び紅斑丘疹型薬疹の各 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

b) ONO-1078 ドライシロップ

調査期間中に収集された重篤な副作用は 3 件であり、非重篤な副作用は 34 件であった。重篤で添付文書に未記載の副作用は Stevens-Johnson 症候群の 1 例であった。非重篤で添付文書に未記載の副作用について、安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

(4) 安全性参照情報の変更

調査期間中に ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの添付文書の変更はなかった。

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

2.7.4.6.3 重篤な副作用

2.7.4.6.3.1 気管支喘息

1) ONO-1078 カプセル・使用成績調査

1995年3月31日～2001年3月30日の6年間に気管支喘息を対象として実施した市販後の使用成績調査では、総収集症例 3664 例から解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 384 例を除いた 3280 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-1 に示したように、重篤な有害事象の発現率は 0.91% (30/3280) で、重篤な副作用は 1 例 3 件に認められ、眩暈、胸苦しさ及び嘔気であった。

2) ONO-1078 カプセル・長期使用に関する特別調査

1996年1月8日～1998年12月31日の約3年間に気管支喘息を対象として実施した市販後の長期使用に関する特別調査では、総収集症例 660 例から、解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 123 例を除いた 537 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-2 に示したように、重篤な有害事象の発現率は 1.68% (9/537 例) であった。本調査において、重篤な副作用は認められなかった。

3) ONO-1078 カプセル・併用療法に関する特別調査

1995年10月4日～1996年8月31日の約1年間に気管支喘息を対象として実施した市販後の併用療法に関する特別調査では、総収集症例 796 例から、解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 122 例を除いた 674 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-3 に示したように、重篤な有害事象の発現率は 3.86% (26/674 例) であった。重篤な副作用は狭心症発作の 1 例で医師の判定は“軽微”であったが、申請者による検討の結果、“重篤”と判断した。

4) ONO-1078 ドライシロップ・使用成績調査

2000年3月1日～2001年3月30日の約1年間に気管支喘息を対象として実施した市販後の使用成績調査では、総収集症例 1105 例から解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 114 例を除いた 991 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-4 に示したように、重篤な有害事象の発現率は 4.04% (40/991 例) で、重篤な副作用は 2 例 2 件に認められ、麻痺性イレウス及びてんかんであった。

## 2.7.4 臨床的安全性 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 5) ONO-1078 ドライシロップ・長期使用に関する特別調査

2000年9月1日～2003年8月31日の3年間に気管支喘息を対象として実施した市販後の長期使用に関する特別調査では、総収集症例 446 例から解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 16 例を除いた 430 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-5 に示したように、重篤な有害事象の発現率は 9.30% (40/430 例) で、重篤な副作用は 2 例 2 件に認められ、急性白血病 NOS 及び喘息発作重積であった。

### 6) ONO-1078 ドライシロップ・市販後臨床試験

20 年 月 日～20 年 月 日の約 1 年間に気管支喘息を対象として実施した市販後臨床試験では、総収集症例 23 例が安全性解析対象集団であった。重篤な有害事象は頭痛の 1 件であった。本調査において、重篤な副作用は認められなかった。

#### 2.7.4.6.3.2 アレルギー性鼻炎

### 1) ONO-1078 カプセル・使用成績調査

2000年3月1日～2003年5月31日の約3年間にアレルギー性鼻炎を対象として実施した市販後の使用成績調査では、総収集症例 3658 例から、解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 409 例を除いた 3249 例を安全性解析対象症例とした。表 2.7.4.6-6 に示したように、重篤な有害事象は 4 例 4 件に、イレウス、副鼻腔炎 NOS、血中尿素増加及び喘息 NOS が各 1 件認められたが、すべて因果関係は否定された。

### 2) ONO-1078 カプセル・長期使用に関する特別調査

2001年10月1日～2003年8月31日の約2年間にアレルギー性鼻炎を対象として実施した市販後の長期使用に関する特別調査では、総収集症例 559 例から、解析対象症例として不適当と判断された完全除外症例 80 例を除いた 479 例を安全性解析対象症例とした。1 例 1 件に重篤な有害事象が認められたが、事故死による死亡症例であり、担当医師により「まったくの不慮の事故で薬剤とは無関係である」とコメント、因果関係は否定された。

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	42	6193 ± 1441	3600	5950	10000
		第1期投与開始前	42	5852 ± 1300	3700	5650	9000
		第1期検査終了後	42	6588 ± 1582	4400	6200	12300
		第1期検査終了後又は中止時	42	6588 ± 1582	4400	6200	12300
		第2期投与開始前	40	5758 ± 1476	3600	5550	11100
		第2期検査終了後	38	6476 ± 1391	4100	6400	11300
		第2期検査終了後又は中止時	40	6458 ± 1389	4100	6400	11300
		P→A 群	観察期	42	6307 ± 1539	4100	6000
	P→A 群	第1期投与開始前	42	6281 ± 1639	3900	6000	11700
		第1期検査終了後	41	6773 ± 1371	4700	6600	10300
		第1期検査終了後又は中止時	42	6743 ± 1368	4700	6550	10300
		第2期投与開始前	41	5812 ± 1588	3400	5500	11500
		第2期検査終了後	40	6778 ± 1406	3700	6650	9200
		第2期検査終了後又は中止時	41	6739 ± 1410	3700	6600	9200
好中球 (%)	A→P 群	観察期	42	51.05 ± 9.41	33.6	50.65	76.8
		第1期投与開始前	42	51.05 ± 9.11	37.3	49.45	75.2
		第1期検査終了後	42	46.28 ± 8.96	26.9	44.50	66.8
		第1期検査終了後又は中止時	42	46.28 ± 8.96	26.9	44.50	66.8
		第2期投与開始前	40	51.17 ± 10.29	25.4	49.85	75.9
		第2期検査終了後	38	47.80 ± 9.75	17.5	47.75	66.8
		第2期検査終了後又は中止時	40	47.89 ± 9.54	17.5	47.75	66.8
		P→A 群	観察期	42	50.28 ± 7.68	37.4	48.80
	P→A 群	第1期投与開始前	42	51.63 ± 10.89	36.1	49.50	78.3
		第1期検査終了後	41	46.82 ± 9.33	30.5	45.90	74.2
		第1期検査終了後又は中止時	42	46.82 ± 9.21	30.5	45.95	74.2
		第2期投与開始前	41	48.81 ± 9.87	31.8	48.30	81.9
		第2期検査終了後	40	48.49 ± 9.47	29.8	47.05	72.6
		第2期検査終了後又は中止時	41	48.57 ± 9.37	29.8	47.10	72.6

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)**  
解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
リンパ球 (%)	A→P 群	観察期	42	38.52 ± 8.79	17.7	38.60	59.8
		第1期投与開始前	42	37.97 ± 8.58	15.6	38.90	50.8
		第1期検査終了後	42	43.19 ± 8.11	25.5	44.75	61.5
		第1期検査終了後又は中止時	42	43.19 ± 8.11	25.5	44.75	61.5
		第2期投与開始前	40	37.37 ± 9.75	19.2	38.20	66.9
		第2期検査終了後	38	41.37 ± 9.82	25.3	42.50	73.2
		第2期検査終了後又は中止時	40	41.39 ± 9.59	25.3	42.50	73.2
		P→A 群	観察期	42	39.59 ± 7.06	21.6	40.80
	第1期投与開始前		42	38.05 ± 9.55	9.2	39.00	53.6
	第1期検査終了後		41	43.21 ± 7.80	15.9	44.10	55.1
	第1期検査終了後又は中止時		42	43.24 ± 7.70	15.9	44.20	55.1
	第2期投与開始前		41	40.39 ± 7.91	13.4	40.00	53.9
	第2期検査終了後		40	41.53 ± 8.32	18.2	41.90	54.8
	第2期検査終了後又は中止時	41	41.49 ± 8.22	18.2	41.80	54.8	
好酸球 (%)	A→P 群	観察期	42	3.76 ± 2.51	0.4	3.30	11.5
		第1期投与開始前	42	4.14 ± 2.77	0.7	3.85	12.6
		第1期検査終了後	42	3.98 ± 2.52	0.7	3.80	14.4
		第1期検査終了後又は中止時	42	3.98 ± 2.52	0.7	3.80	14.4
		第2期投与開始前	40	4.12 ± 2.50	0.2	3.75	11.2
		第2期検査終了後	38	4.21 ± 2.18	1.1	4.15	11.5
		第2期検査終了後又は中止時	40	4.09 ± 2.18	1.1	3.85	11.5
		P→A 群	観察期	42	3.43 ± 2.55	0.5	2.75
	第1期投与開始前		42	3.72 ± 2.88	0.1	3.05	13.5
	第1期検査終了後		41	3.77 ± 2.56	0.6	2.80	12.4
	第1期検査終了後又は中止時		42	3.78 ± 2.53	0.6	3.00	12.4
	第2期投与開始前		41	3.85 ± 2.75	0.0	3.10	12.0
	第2期検査終了後		40	3.58 ± 2.46	0.4	2.80	10.4
	第2期検査終了後又は中止時	41	3.58 ± 2.43	0.4	2.80	10.4	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
好塩基球 (%)	A→P 群	観察期	42	0.47 ± 0.24	0.1	0.50	1.1
		第1期投与開始前	42	0.49 ± 0.29	0.1	0.45	1.5
		第1期検査終了後	42	0.45 ± 0.27	0.1	0.40	1.2
		第1期検査終了後又は中止時	42	0.45 ± 0.27	0.1	0.40	1.2
		第2期投与開始前	40	0.47 ± 0.24	0.1	0.50	1.1
		第2期検査終了後	38	0.47 ± 0.24	0.1	0.40	1.2
	第2期検査終了後又は中止時	40	0.47 ± 0.23	0.1	0.40	1.2	
	P→A 群	観察期	42	0.54 ± 0.33	0.1	0.50	1.4
		第1期投与開始前	42	0.54 ± 0.41	0.1	0.40	1.8
		第1期検査終了後	41	0.49 ± 0.31	0.1	0.40	1.4
		第1期検査終了後又は中止時	42	0.49 ± 0.30	0.1	0.40	1.4
		第2期投与開始前	41	0.55 ± 0.36	0.2	0.50	1.7
		第2期検査終了後	40	0.50 ± 0.28	0.2	0.50	1.3
	第2期検査終了後又は中止時	41	0.50 ± 0.27	0.2	0.50	1.3	
単球 (%)	A→P 群	観察期	42	6.20 ± 2.38	3.3	5.70	18.9
		第1期投与開始前	42	6.35 ± 1.41	2.8	6.30	9.0
		第1期検査終了後	42	6.10 ± 1.79	3.3	5.85	11.5
		第1期検査終了後又は中止時	42	6.10 ± 1.79	3.3	5.85	11.5
		第2期投与開始前	40	6.88 ± 2.06	3.5	6.60	14.3
		第2期検査終了後	38	6.15 ± 1.68	3.5	5.60	9.6
	第2期検査終了後又は中止時	40	6.16 ± 1.64	3.5	5.65	9.6	
	P→A 群	観察期	42	6.17 ± 2.17	3.1	5.65	16.5
		第1期投与開始前	42	6.06 ± 1.97	3.2	5.80	13.0
		第1期検査終了後	41	5.71 ± 1.91	3.0	5.40	13.5
		第1期検査終了後又は中止時	42	5.67 ± 1.90	3.0	5.30	13.5
		第2期投与開始前	41	6.40 ± 1.75	3.6	6.40	10.5
		第2期検査終了後	40	5.89 ± 2.01	3.2	5.45	12.6
	第2期検査終了後又は中止時	41	5.86 ± 2.00	3.2	5.40	12.6	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	42	479.7 ± 35.8	406	477.0	574	
		第1期投与開始前	42	483.3 ± 32.7	427	481.5	580	
		第1期検査終了後	42	487.7 ± 34.8	424	482.5	574	
		第1期検査終了後又は中止時	42	487.7 ± 34.8	424	482.5	574	
		第2期投与開始前	40	479.8 ± 34.9	403	477.0	572	
		第2期検査終了後	38	484.4 ± 37.3	419	478.0	625	
		第2期検査終了後又は中止時	40	485.8 ± 36.8	419	482.0	625	
		P→A 群	観察期	42	480.7 ± 38.2	407	478.0	569
			第1期投与開始前	42	481.7 ± 32.6	413	480.0	559
			第1期検査終了後	41	482.3 ± 33.9	421	478.0	577
	第1期検査終了後又は中止時		42	483.0 ± 33.8	421	478.5	577	
	ヘモグロビン (g/dL)	A→P 群	観察期	42	13.51 ± 1.03	11.3	13.60	15.9
			第1期投与開始前	42	13.59 ± 1.05	10.8	13.60	16.2
			第1期検査終了後	42	13.73 ± 1.10	11.5	13.60	16.7
第1期検査終了後又は中止時			42	13.73 ± 1.10	11.5	13.60	16.7	
第2期投与開始前			40	13.53 ± 0.95	11.3	13.50	15.7	
第2期検査終了後			38	13.76 ± 1.10	11.8	13.85	16.5	
第2期検査終了後又は中止時			40	13.73 ± 1.08	11.8	13.70	16.5	
P→A 群			観察期	42	13.71 ± 1.11	11.1	13.80	15.9
			第1期投与開始前	42	13.68 ± 0.95	11.8	13.60	16.0
			第1期検査終了後	41	13.79 ± 1.06	11.9	13.60	16.5
		第1期検査終了後又は中止時	42	13.80 ± 1.04	11.9	13.65	16.5	
			第2期投与開始前	41	13.55 ± 0.93	11.5	13.50	15.4
			第2期検査終了後	40	13.89 ± 0.96	11.1	13.95	16.0
			第2期検査終了後又は中止時	41	13.83 ± 1.03	11.1	13.90	16.0

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
ヘマトクリット値 (%)	A→P 群	観察期	42	40.75 ± 2.66	34.2	40.90	46.4
		第1期投与開始前	42	41.02 ± 2.67	34.1	41.55	47.5
		第1期検査終了後	42	41.55 ± 2.74	36.2	41.80	48.1
		第1期検査終了後又は中止時	42	41.55 ± 2.74	36.2	41.80	48.1
		第2期投与開始前	40	41.25 ± 2.47	36.5	41.15	46.0
		第2期検査終了後	38	41.60 ± 2.73	36.9	41.55	48.8
	P→A 群	観察期	42	41.24 ± 2.93	34.1	41.10	46.2
		第1期投与開始前	42	41.23 ± 2.46	36.5	41.25	47.2
		第1期検査終了後	41	41.50 ± 2.62	36.2	41.40	48.1
		第1期検査終了後又は中止時	42	41.52 ± 2.59	36.2	41.50	48.1
		第2期投与開始前	41	41.15 ± 2.48	36.9	41.00	46.1
		第2期検査終了後	40	41.88 ± 2.36	36.3	42.05	46.7
		第2期検査終了後又は中止時	41	41.70 ± 2.60	34.5	42.00	46.7
		血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	42	26.72 ± 4.50	19.1
第1期投与開始前	42			25.92 ± 3.84	19.0	25.55	34.0
第1期検査終了後	42			27.18 ± 4.94	20.2	26.90	42.4
第1期検査終了後又は中止時	42			27.18 ± 4.94	20.2	26.90	42.4
第2期投与開始前	40			26.24 ± 4.77	19.3	25.45	38.6
第2期検査終了後	38			25.62 ± 4.59	17.1	25.60	40.0
P→A 群	観察期		42	26.90 ± 4.13	19.5	26.80	36.6
	第1期投与開始前		42	26.45 ± 3.97	19.5	26.65	35.3
	第1期検査終了後		41	27.34 ± 4.03	20.8	27.80	36.6
	第1期検査終了後又は中止時		42	27.17 ± 4.13	20.2	27.80	36.6
	第2期投与開始前		41	26.30 ± 3.70	20.0	26.40	36.1
	第2期検査終了後		40	26.87 ± 3.71	20.3	27.05	33.8
	第2期検査終了後又は中止時		41	26.78 ± 3.71	20.3	27.00	33.8

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
総蛋白 (g/dL)	A→P 群	観察期	42	7.23 ± 0.35	6.5	7.30	8.1
		第1期投与開始前	42	7.23 ± 0.34	6.4	7.20	8.2
		第1期検査終了後	42	7.42 ± 0.35	6.5	7.40	8.3
		第1期検査終了後又は中止時	42	7.42 ± 0.35	6.5	7.40	8.3
		第2期投与開始前	40	7.08 ± 0.40	6.3	7.10	8.1
		第2期検査終了後	38	7.23 ± 0.38	6.4	7.20	8.5
		第2期検査終了後又は中止時	40	7.22 ± 0.37	6.4	7.20	8.5
		P→A 群	観察期	42	7.47 ± 0.42	6.7	7.40
	第1期投与開始前		42	7.41 ± 0.41	6.5	7.40	8.3
	第1期検査終了後		41	7.61 ± 0.45	6.8	7.60	8.5
	第1期検査終了後又は中止時		42	7.61 ± 0.45	6.8	7.60	8.5
	第2期投与開始前		41	7.27 ± 0.37	6.6	7.20	8.0
	第2期検査終了後		40	7.42 ± 0.39	6.8	7.40	8.3
	第2期検査終了後又は中止時	41	7.41 ± 0.38	6.8	7.40	8.3	
アルブミン (g/dL)	A→P 群	観察期	42	4.58 ± 0.24	4.0	4.60	5.1
		第1期投与開始前	42	4.56 ± 0.24	3.9	4.60	5.2
		第1期検査終了後	42	4.72 ± 0.24	4.3	4.70	5.3
		第1期検査終了後又は中止時	42	4.72 ± 0.24	4.3	4.70	5.3
		第2期投与開始前	40	4.51 ± 0.24	4.0	4.50	5.1
		第2期検査終了後	38	4.61 ± 0.25	4.1	4.50	5.2
		第2期検査終了後又は中止時	40	4.60 ± 0.26	4.1	4.50	5.2
		P→A 群	観察期	42	4.69 ± 0.22	4.3	4.70
	第1期投与開始前		42	4.65 ± 0.24	4.0	4.60	5.2
	第1期検査終了後		41	4.80 ± 0.26	4.2	4.80	5.3
	第1期検査終了後又は中止時		42	4.80 ± 0.26	4.2	4.80	5.3
	第2期投与開始前		41	4.61 ± 0.24	4.2	4.60	5.1
	第2期検査終了後		40	4.68 ± 0.23	4.2	4.60	5.2
	第2期検査終了後又は中止時	41	4.67 ± 0.23	4.2	4.60	5.2	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
総ビリルビン (mg/dL)	A→P 群	観察期	42	0.50 ± 0.18	0.3	0.40	1.0
		第1期投与開始前	42	0.55 ± 0.23	0.3	0.50	1.5
		第1期検査終了後	42	0.56 ± 0.30	0.3	0.50	2.0
		第1期検査終了後又は中止時	42	0.56 ± 0.30	0.3	0.50	2.0
		第2期投与開始前	40	0.54 ± 0.19	0.3	0.50	1.0
		第2期検査終了後	38	0.46 ± 0.15	0.3	0.40	0.8
	P→A 群	観察期	42	0.55 ± 0.27	0.2	0.50	1.5
		第1期投与開始前	42	0.61 ± 0.30	0.3	0.60	1.9
		第1期検査終了後	41	0.51 ± 0.32	0.2	0.40	1.8
		第1期検査終了後又は中止時	42	0.51 ± 0.32	0.2	0.40	1.8
		第2期投与開始前	41	0.65 ± 0.36	0.2	0.60	2.1
		第2期検査終了後	40	0.68 ± 0.49	0.3	0.50	2.3
		第2期検査終了後又は中止時	41	0.67 ± 0.49	0.3	0.50	2.3
		AST (GOT) (IU/L)	A→P 群	観察期	42	22.1 ± 5.2	14
第1期投与開始前	42			23.4 ± 6.3	15	22.0	41
第1期検査終了後	42			22.2 ± 4.1	14	22.0	29
第1期検査終了後又は中止時	42			22.2 ± 4.1	14	22.0	29
第2期投与開始前	40			20.5 ± 3.5	14	19.5	30
第2期検査終了後	38			23.0 ± 4.8	15	22.5	33
P→A 群	観察期		42	20.9 ± 4.1	11	20.0	30
	第1期投与開始前		42	21.2 ± 5.5	8	20.0	36
	第1期検査終了後		41	21.7 ± 4.1	16	21.0	31
	第1期検査終了後又は中止時		42	21.8 ± 4.2	16	21.0	31
	第2期投与開始前		41	20.0 ± 3.8	12	20.0	29
	第2期検査終了後		40	21.6 ± 3.7	14	20.5	31
	第2期検査終了後又は中止時		41	21.5 ± 3.8	14	20.0	31

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
ALT (GPT) (IU/L)	A→P 群	観察期	42	13.2 ± 3.3	7	12.0	21	
		第1期投与開始前	42	17.8 ± 8.2	8	16.0	48	
		第1期検査終了後	42	14.3 ± 4.2	7	14.0	30	
		第1期検査終了後又は中止時	42	14.3 ± 4.2	7	14.0	30	
		第2期投与開始前	40	13.2 ± 2.7	8	13.0	19	
		第2期検査終了後	38	13.9 ± 3.2	8	14.0	21	
		第2期検査終了後又は中止時	40	14.0 ± 3.1	8	14.5	21	
		P→A 群	観察期	42	13.1 ± 4.9	7	12.0	33
			第1期投与開始前	42	15.0 ± 5.6	7	13.0	33
			第1期検査終了後	41	13.3 ± 3.8	8	12.0	24
	第1期検査終了後又は中止時		42	13.7 ± 4.6	8	12.5	31	
	クレアチニン (mg/dL)	A→P 群	観察期	42	0.527 ± 0.107	0.36	0.520	0.84
			第1期投与開始前	42	0.520 ± 0.109	0.32	0.495	0.87
			第1期検査終了後	42	0.523 ± 0.103	0.34	0.505	0.83
第1期検査終了後又は中止時			42	0.523 ± 0.103	0.34	0.505	0.83	
第2期投与開始前			40	0.527 ± 0.120	0.35	0.500	0.84	
第2期検査終了後			38	0.542 ± 0.109	0.36	0.515	0.81	
第2期検査終了後又は中止時			40	0.541 ± 0.107	0.36	0.515	0.81	
P→A 群			観察期	42	0.500 ± 0.097	0.31	0.485	0.71
			第1期投与開始前	42	0.497 ± 0.096	0.37	0.490	0.76
			第1期検査終了後	41	0.500 ± 0.089	0.35	0.490	0.76
		第1期検査終了後又は中止時	42	0.503 ± 0.090	0.35	0.490	0.76	
P→A 群		第2期投与開始前	41	0.508 ± 0.090	0.34	0.500	0.72	
		第2期検査終了後	40	0.515 ± 0.090	0.38	0.510	0.78	
		第2期検査終了後又は中止時	41	0.515 ± 0.089	0.38	0.520	0.78	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
BUN (mg/dL)	A→P 群	観察期	42	12.07 ± 2.17	8.1	11.80	17.8
		第1期投与開始前	42	11.71 ± 2.19	7.7	11.90	15.9
		第1期検査終了後	42	10.71 ± 2.50	5.9	10.40	17.1
		第1期検査終了後又は中止時	42	10.71 ± 2.50	5.9	10.40	17.1
		第2期投与開始前	40	12.39 ± 3.30	6.2	12.10	19.3
		第2期検査終了後	38	11.93 ± 2.98	7.6	11.55	19.7
	P→A 群	観察期	42	11.16 ± 2.43	6.1	11.30	16.7
		第1期投与開始前	42	11.09 ± 2.61	7.3	10.75	18.3
		第1期検査終了後	41	10.41 ± 2.58	6.3	10.10	20.3
		第1期検査終了後又は中止時	42	10.38 ± 2.56	6.3	10.00	20.3
		第2期投与開始前	41	11.32 ± 2.65	5.9	11.30	17.5
		第2期検査終了後	40	10.53 ± 2.34	5.0	10.40	15.1
		第2期検査終了後又は中止時	41	10.52 ± 2.31	5.0	10.40	15.1
		総コレステロール (mg/dL)	A→P 群	観察期	42	157.9 ± 20.1	108
第1期投与開始前	42			163.6 ± 22.8	120	163.0	231
第1期検査終了後	42			161.6 ± 20.4	119	161.5	210
第1期検査終了後又は中止時	42			161.6 ± 20.4	119	161.5	210
第2期投与開始前	40			154.7 ± 19.9	115	154.5	198
第2期検査終了後	38			163.6 ± 23.3	114	162.0	215
P→A 群	観察期		42	163.8 ± 24.9	123	160.5	245
	第1期投与開始前		42	169.2 ± 24.5	119	165.5	235
	第1期検査終了後		41	171.8 ± 24.2	126	170.0	244
	第1期検査終了後又は中止時		42	171.2 ± 24.2	126	168.5	244
	第2期投与開始前		41	162.5 ± 21.8	121	161.0	234
	第2期検査終了後		40	164.3 ± 26.5	118	163.0	238
	第2期検査終了後又は中止時		41	163.7 ± 26.5	118	162.0	238

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
Na (mEq/L)	A→P 群	観察期	42	141.1 ± 1.2	139	141.0	144
		第1期投与開始前	42	140.1 ± 1.3	137	140.0	144
		第1期検査終了後	42	140.4 ± 1.2	138	140.0	144
		第1期検査終了後又は中止時	42	140.4 ± 1.2	138	140.0	144
		第2期投与開始前	40	141.7 ± 1.2	139	142.0	144
		第2期検査終了後	38	139.8 ± 1.0	138	140.0	142
		第2期検査終了後又は中止時	40	139.9 ± 1.0	138	140.0	142
		P→A 群	観察期	42	141.1 ± 1.4	139	141.0
	P→A 群	第1期投与開始前	42	140.0 ± 1.5	134	140.0	142
		第1期検査終了後	41	140.8 ± 1.5	138	140.0	144
		第1期検査終了後又は中止時	42	140.9 ± 1.5	138	140.5	144
		第2期投与開始前	41	141.4 ± 1.2	139	141.0	144
		第2期検査終了後	40	139.7 ± 1.0	137	140.0	142
		第2期検査終了後又は中止時	41	139.7 ± 1.0	137	140.0	142
K (mEq/L)	A→P 群	観察期	42	4.32 ± 0.31	3.7	4.30	5.4
		第1期投与開始前	42	4.38 ± 0.24	3.9	4.40	5.0
		第1期検査終了後	42	4.26 ± 0.28	3.4	4.30	5.0
		第1期検査終了後又は中止時	42	4.26 ± 0.28	3.4	4.30	5.0
		第2期投与開始前	40	4.40 ± 0.26	3.9	4.40	5.3
		第2期検査終了後	38	4.23 ± 0.24	3.7	4.20	4.7
		第2期検査終了後又は中止時	40	4.24 ± 0.24	3.7	4.20	4.7
		P→A 群	観察期	42	4.39 ± 0.33	3.9	4.30
	P→A 群	第1期投与開始前	42	4.43 ± 0.29	3.9	4.45	5.3
		第1期検査終了後	41	4.18 ± 0.27	3.8	4.20	4.9
		第1期検査終了後又は中止時	42	4.18 ± 0.27	3.8	4.20	4.9
		第2期投与開始前	41	4.42 ± 0.37	3.4	4.40	5.3
		第2期検査終了後	40	4.20 ± 0.23	3.8	4.20	4.7
		第2期検査終了後又は中止時	41	4.20 ± 0.23	3.8	4.20	4.7

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
Cl (mEq/L)	A→P 群	観察期	42	105.2 ± 1.7	102	105.0	109
		第1期投与開始前	42	104.6 ± 1.4	102	104.0	108
		第1期検査終了後	42	104.1 ± 1.3	101	104.0	107
		第1期検査終了後又は中止時	42	104.1 ± 1.3	101	104.0	107
		第2期投与開始前	40	105.3 ± 1.4	103	105.0	109
		第2期検査終了後	38	103.5 ± 1.6	101	103.5	108
	P→A 群	第2期検査終了後又は中止時	40	103.5 ± 1.6	101	104.0	108
		観察期	42	104.8 ± 1.7	101	105.0	108
		第1期投与開始前	42	104.3 ± 1.6	98	104.0	107
		第1期検査終了後	41	103.9 ± 1.7	101	104.0	107
		第1期検査終了後又は中止時	42	104.0 ± 1.7	101	104.0	107
		第2期投与開始前	41	105.1 ± 1.5	103	105.0	108
		第2期検査終了後	40	103.3 ± 1.5	100	103.0	106
		第2期検査終了後又は中止時	41	103.4 ± 1.6	100	103.0	107

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-2 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	-	±	+	++	+++	++++
尿蛋白	A→P 群	観察期	42	42					
		第1期投与開始前	42	35	3	2	2		
		第1期検査終了後	42	41		1			
		第1期検査終了後又は中止時	42	41		1			
		第2期投与開始前	40	37	1		1	1	
		第2期検査終了後	38	37		1			
	第2期検査終了後又は中止時	40	39		1				
	P→A 群	観察期	42	42					
		第1期投与開始前	42	38	3		1		
		第1期検査終了後	41	40	1				
		第1期検査終了後又は中止時	42	41	1				
		第2期投与開始前	41	36	4	1			
		第2期検査終了後	40	38	2				
	第2期検査終了後又は中止時	41	39	2					
尿糖	A→P 群	観察期	42	42					
		第1期投与開始前	42	42					
		第1期検査終了後	42	42					
		第1期検査終了後又は中止時	42	42					
		第2期投与開始前	40	40					
		第2期検査終了後	38	38					
	第2期検査終了後又は中止時	40	40						
	P→A 群	観察期	42	42					
		第1期投与開始前	42	42					
		第1期検査終了後	41	41					
		第1期検査終了後又は中止時	42	42					
		第2期投与開始前	41	41					
		第2期検査終了後	40	40					
	第2期検査終了後又は中止時	41	41						

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-3 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-1 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-41) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	-	±	+	++	+++	++++
尿ウロビリノゲン	A→P 群	観察期	42		42				
		第1期投与開始前	42		42				
		第1期検査終了後	42		42				
		第1期検査終了後又は中止時	42		42				
		第2期投与開始前	40		40				
		第2期検査終了後	38		38				
	P→A 群	観察期	42		42				
		第1期投与開始前	42		42				
		第1期検査終了後	41		40	1			
		第1期検査終了後又は中止時	42		41	1			
		第2期投与開始前	41		40		1		
		第2期検査終了後	40		40				
		第2期検査終了後又は中止時	41		41				
		尿潜血	A→P 群	観察期	42	35	4	2	
第1期投与開始前	42			32	5	4	1		
第1期検査終了後	42			33	4	1	1	3	
第1期検査終了後又は中止時	42			33	4	1	1	3	
第2期投与開始前	40			33	2	3		2	
第2期検査終了後	38			28	5		1	4	
P→A 群	観察期		42	38	2			1	1
	第1期投与開始前		42	37	1	2	1	1	
	第1期検査終了後		41	36	1	1	2	1	
	第1期検査終了後又は中止時		42	37	1	1	2	1	
	第2期投与開始前		41	32	5	1	1	2	
	第2期検査終了後		40	37	1	2			
	第2期検査終了後又は中止時		41	38	1	2			

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.4-3 (5.3.5.1-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	21	6895±1024	5000	6800	9100
		第1期投与開始前	21	6105±1755	3400	5900	9800
		第1期検査終了後	21	6733±1543	4500	6600	11500
		第1期検査終了後又は中止時	21	6733±1543	4500	6600	11500
		第2期投与開始前	21	5681±1437	3400	5700	9600
		第2期検査終了後	20	6520±1223	4800	6400	10400
		第2期検査終了後又は中止時	21	6495±1197	4800	6300	10400
		P→A 群	観察期	21	6938±1146	5300	7000
	第1期投与開始前		21	6662±1769	4000	6300	10200
	第1期検査終了後		19	6979±1484	4900	6900	11100
	第1期検査終了後又は中止時		20	6830±1591	4000	6850	11100
	第2期投与開始前		19	6047±1291	3800	6000	8500
	第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時		18 19	6733±1958 6600±1989	4900 4200	6250 6000	13600 13600
	好中球 (%)	A→P 群	観察期	21	49.81±10.16	29.0	51.00
第1期投与開始前			21	48.24±9.88	28.0	46.00	66.0
第1期検査終了後			21	49.81±9.28	31.0	50.00	68.0
第1期検査終了後又は中止時			21	49.81±9.28	31.0	50.00	68.0
第2期投与開始前			21	47.52±7.99	31.0	48.00	67.0
第2期検査終了後			20	51.65±8.95	28.0	52.00	69.0
第2期検査終了後又は中止時			21	52.19±9.06	28.0	52.00	69.0
P→A 群			観察期	21	47.29±10.75	28.0	49.00
		第1期投与開始前	21	49.52±13.03	31.0	46.00	78.0
		第1期検査終了後	19	49.74±9.75	31.0	50.00	67.0
		第1期検査終了後又は中止時	20	49.05±9.97	31.0	49.00	67.0
		第2期投与開始前	19	48.47±11.50	28.0	49.00	72.0
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	48.44±9.10 48.53±8.85	34.0 34.0	49.00 49.00	71.0 71.0

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
リンパ球 (%)	A→P 群	観察期	21	38.81±9.05	14.0	37.00	56.0
		第1期投与開始前	21	38.95±6.23	28.0	40.00	51.0
		第1期検査終了後	21	38.52±6.01	25.0	39.00	48.0
		第1期検査終了後又は中止時	21	38.52±6.01	25.0	39.00	48.0
		第2期投与開始前	21	39.62±5.95	26.0	39.00	49.0
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	20 21	36.50±7.55 36.19±7.49	12.0 12.0	37.00 37.00	49.0 49.0
	P→A 群	観察期	21	42.29±9.07	22.0	44.00	55.0
		第1期投与開始前	21	39.05±11.33	13.0	42.00	60.0
		第1期検査終了後	19	38.58±8.26	24.0	42.00	51.0
		第1期検査終了後又は中止時	20	39.30±8.66	24.0	42.50	53.0
		第2期投与開始前	19	39.37±11.05	16.0	39.00	58.0
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	41.22±7.92 41.16±7.70	23.0 23.0	41.00 41.00	52.0 52.0
好酸球 (%)	A→P 群	観察期	21	5.19±4.27	1.0	4.00	20.0
		第1期投与開始前	21	5.86±5.68	0.0	4.00	25.0
		第1期検査終了後	21	5.33±4.69	2.0	3.00	22.0
		第1期検査終了後又は中止時	21	5.33±4.69	2.0	3.00	22.0
		第2期投与開始前	21	6.29±5.24	1.0	4.00	24.0
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	20 21	5.65±4.34 5.52±4.27	1.0 1.0	4.00 4.00	20.0 20.0
	P→A 群	観察期	21	4.57±3.92	1.0	3.00	12.0
		第1期投与開始前	21	5.10±4.29	1.0	3.00	15.0
		第1期検査終了後	19	5.26±3.97	1.0	3.00	12.0
		第1期検査終了後又は中止時	20	5.10±3.93	1.0	3.00	12.0
		第2期投与開始前	19	5.16±3.80	1.0	4.00	13.0
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	4.17±2.64 4.00±2.67	1.0 1.0	4.00 4.00	9.0 9.0

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
好塩基球 (%)	A→P 群	観察期	21	0.52 ± 0.60	0.0	0.00	2.0	
		第1期投与開始前	21	0.62 ± 0.67	0.0	1.00	2.0	
		第1期検査終了後	21	0.48 ± 0.60	0.0	0.00	2.0	
		第1期検査終了後又は中止時	21	0.48 ± 0.60	0.0	0.00	2.0	
		第2期投与開始前	21	0.71 ± 0.64	0.0	1.00	2.0	
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	20 21	0.50 ± 0.61 0.48 ± 0.60	0.0 0.0	0.00 0.00	2.0 2.0	
	P→A 群	観察期	21	0.57 ± 0.68	0.0	0.00	2.0	
		第1期投与開始前	21	0.86 ± 0.79	0.0	1.00	3.0	
		第1期検査終了後	19	0.74 ± 0.65	0.0	1.00	2.0	
		第1期検査終了後又は中止時	20	0.75 ± 0.64	0.0	1.00	2.0	
		第2期投与開始前	19	0.84 ± 0.50	0.0	1.00	2.0	
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	0.61 ± 0.61 0.63 ± 0.60	0.0 0.0	1.00 1.00	2.0 2.0	
	単球 (%)	A→P 群	観察期	21	5.67 ± 1.83	3.0	5.00	10.0
			第1期投与開始前	21	6.33 ± 2.08	3.0	6.00	10.0
第1期検査終了後			21	5.86 ± 1.77	3.0	6.00	10.0	
第1期検査終了後又は中止時			21	5.86 ± 1.77	3.0	6.00	10.0	
第2期投与開始前			21	5.86 ± 1.74	3.0	6.00	10.0	
第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時			20 21	5.70 ± 1.53 5.62 ± 1.53	3.0 3.0	6.00 6.00	9.0 9.0	
P→A 群		観察期	21	5.29 ± 1.38	4.0	5.00	9.0	
		第1期投与開始前	21	5.48 ± 0.93	3.0	6.00	7.0	
		第1期検査終了後	19	5.68 ± 1.38	4.0	6.00	9.0	
		第1期検査終了後又は中止時	20	5.80 ± 1.44	4.0	6.00	9.0	
		第2期投与開始前	19	6.16 ± 2.46	4.0	5.00	14.0	
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	5.56 ± 1.29 5.68 ± 1.38	4.0 4.0	5.00 5.00	8.0 8.0	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	21	469.3±30.0	410	471.0	518	
		第1期投与開始前	21	467.8±34.3	417	467.0	525	
		第1期検査終了後	21	458.6±33.5	414	464.0	526	
		第1期検査終了後又は中止時	21	458.6±33.5	414	464.0	526	
		第2期投与開始前	21	467.8±31.4	421	466.0	533	
		第2期検査終了後	20	468.1±29.6	415	468.5	521	
	P→A 群	観察期	21	477.8±31.0	436	474.0	560	
		第1期投与開始前	21	472.6±31.9	399	474.0	555	
		第1期検査終了後	19	466.9±33.5	424	457.0	547	
		第1期検査終了後又は中止時	20	469.0±33.8	424	458.0	547	
		第2期投与開始前	19	475.9±29.1	421	473.0	533	
		第2期検査終了後	18	469.6±29.3	428	459.5	522	
	ヘモグロビン (g/dL)	A→P 群	観察期	21	13.23±0.92	11.4	13.10	14.8
			第1期投与開始前	21	13.16±0.98	11.6	13.00	15.0
第1期検査終了後			21	12.89±0.87	11.5	13.00	14.6	
第1期検査終了後又は中止時			21	12.89±0.87	11.5	13.00	14.6	
第2期投与開始前			21	13.10±0.82	11.9	13.00	14.9	
第2期検査終了後			20	13.09±0.80	11.6	13.30	14.4	
P→A 群		観察期	21	13.57±0.76	11.7	13.50	15.1	
		第1期投与開始前	21	13.43±0.87	11.6	13.60	14.9	
		第1期検査終了後	19	13.27±0.93	11.6	13.10	14.8	
		第1期検査終了後又は中止時	20	13.32±0.93	11.6	13.10	14.8	
		第2期投与開始前	19	13.46±0.89	11.4	13.40	14.8	
		第2期検査終了後	18	13.33±0.75	11.6	13.10	14.7	
第2期検査終了後又は中止時		19	13.29±0.75	11.6	13.00	14.7		

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
ヘマトクリット値 (%)	A→P 群	観察期	21	39.98±2.50	35.3	39.60	45.4	
		第1期投与開始前	21	39.58±2.70	35.2	39.40	44.9	
		第1期検査終了後	21	38.87±2.29	34.9	38.60	43.6	
		第1期検査終了後又は中止時	21	38.87±2.29	34.9	38.60	43.6	
		第2期投与開始前	21	39.83±2.10	36.6	39.30	44.2	
		第2期検査終了後	20	39.46±2.04	35.1	40.00	42.5	
	P→A 群	観察期	21	41.17±2.20	35.8	41.10	45.8	
		第1期投与開始前	21	40.37±2.26	35.6	39.80	44.5	
		第1期検査終了後	19	40.08±2.33	36.5	39.60	44.3	
		第1期検査終了後又は中止時	20	40.20±2.32	36.5	39.70	44.3	
		第2期投与開始前	19	40.86±2.18	36.3	41.10	43.6	
		第2期検査終了後	18	40.14±1.97	36.4	39.70	43.0	
	血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	A→P 群	観察期	21	28.54±5.14	20.5	28.20	40.8
			第1期投与開始前	21	27.78±4.79	20.7	27.50	40.2
第1期検査終了後			21	28.07±4.51	22.3	27.30	38.1	
第1期検査終了後又は中止時			21	28.07±4.51	22.3	27.30	38.1	
第2期投与開始前			21	27.66±4.59	20.8	28.10	37.9	
第2期検査終了後			20	28.01±4.44	20.8	28.80	34.8	
P→A 群		観察期	21	26.37±5.20	19.8	24.70	42.5	
		第1期投与開始前	21	25.88±4.01	20.3	26.10	39.0	
		第1期検査終了後	19	26.19±3.43	21.2	26.00	34.7	
		第1期検査終了後又は中止時	20	26.18±3.34	21.2	25.95	34.7	
		第2期投与開始前	19	26.14±4.36	20.4	24.80	35.3	
		第2期検査終了後	18	26.21±4.19	18.7	25.30	34.6	
第2期検査終了後又は中止時		19	26.18±4.07	18.7	25.60	34.6		

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
総蛋白 (g/dL)	A→P 群	観察期	21	7.40 ± 0.39	6.6	7.40	8.1
		第1期投与開始前	21	7.09 ± 0.37	6.4	7.00	7.8
		第1期検査終了後	21	7.05 ± 0.36	6.4	7.00	7.9
		第1期検査終了後又は中止時	21	7.05 ± 0.36	6.4	7.00	7.9
		第2期投与開始前	21	6.98 ± 0.26	6.6	7.00	7.7
		第2期検査終了後	20	7.30 ± 0.37	6.7	7.35	7.9
	P→A 群	観察期	21	7.45 ± 0.33	6.8	7.40	8.1
		第1期投与開始前	21	7.08 ± 0.32	6.5	7.10	7.6
		第1期検査終了後	19	7.24 ± 0.29	6.8	7.30	7.7
		第1期検査終了後又は中止時	20	7.24 ± 0.28	6.8	7.30	7.7
		第2期投与開始前	19	7.16 ± 0.34	6.4	7.20	7.8
		第2期検査終了後	18	7.34 ± 0.36	6.6	7.35	8.1
アルブミン (g/dL)	A→P 群	観察期	21	4.60 ± 0.20	4.1	4.60	4.9
		第1期投与開始前	21	4.40 ± 0.23	4.0	4.40	4.9
		第1期検査終了後	21	4.42 ± 0.20	4.1	4.40	4.9
		第1期検査終了後又は中止時	21	4.42 ± 0.20	4.1	4.40	4.9
		第2期投与開始前	21	4.36 ± 0.12	4.2	4.30	4.6
		第2期検査終了後	20	4.55 ± 0.20	4.2	4.60	4.9
	P→A 群	観察期	21	4.62 ± 0.21	4.3	4.60	5.2
		第1期投与開始前	21	4.37 ± 0.21	4.1	4.30	4.9
		第1期検査終了後	19	4.52 ± 0.22	4.2	4.50	5.0
		第1期検査終了後又は中止時	20	4.51 ± 0.22	4.2	4.45	5.0
		第2期投与開始前	19	4.45 ± 0.20	4.0	4.40	4.9
		第2期検査終了後	18	4.58 ± 0.24	4.2	4.60	5.3
第2期検査終了後又は中止時	19	4.57 ± 0.24	4.2	4.60	5.3		

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
総ビリルビン (mg/dL)	A→P 群	観察期	21	0.40 ± 0.13	0.2	0.40	0.6
		第1期投与開始前	21	0.48 ± 0.18	0.2	0.50	0.9
		第1期検査終了後	21	0.46 ± 0.17	0.2	0.40	0.8
		第1期検査終了後又は中止時	21	0.46 ± 0.17	0.2	0.40	0.8
		第2期投与開始前	21	0.41 ± 0.12	0.2	0.40	0.7
		第2期検査終了後	20	0.42 ± 0.15	0.2	0.40	0.7
		第2期検査終了後又は中止時	21	0.41 ± 0.15	0.2	0.40	0.7
		P→A 群	観察期	21	0.49 ± 0.22	0.2	0.40
	第1期投与開始前		21	0.51 ± 0.12	0.3	0.50	0.8
	第1期検査終了後		19	0.43 ± 0.16	0.3	0.40	0.8
	第1期検査終了後又は中止時		20	0.44 ± 0.16	0.3	0.40	0.8
	第2期投与開始前		19	0.52 ± 0.23	0.2	0.50	1.3
	第2期検査終了後		18	0.60 ± 0.31	0.3	0.55	1.4
	第2期検査終了後又は中止時	19	0.61 ± 0.30	0.3	0.60	1.4	
AST (GOT) (IU/L)	A→P 群	観察期	21	21.9 ± 4.1	14	21.0	30
		第1期投与開始前	21	24.0 ± 4.9	15	25.0	37
		第1期検査終了後	21	22.5 ± 4.2	14	22.0	30
		第1期検査終了後又は中止時	21	22.5 ± 4.2	14	22.0	30
		第2期投与開始前	21	23.7 ± 5.8	16	23.0	42
		第2期検査終了後	20	22.4 ± 4.5	16	22.0	31
		第2期検査終了後又は中止時	21	22.6 ± 4.4	16	22.0	31
		P→A 群	観察期	21	21.9 ± 5.0	16	21.0
	第1期投与開始前		21	21.4 ± 4.3	15	20.0	29
	第1期検査終了後		19	20.4 ± 3.7	15	20.0	29
	第1期検査終了後又は中止時		20	20.4 ± 3.7	15	19.5	29
	第2期投与開始前		19	22.4 ± 4.2	15	23.0	29
	第2期検査終了後		18	20.6 ± 4.1	15	20.0	29
	第2期検査終了後又は中止時	19	20.8 ± 4.1	15	20.0	29	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
ALT (GPT) (IU/L)	A→P 群	観察期	21	14.5±3.7	10	14.0	22
		第1期投与開始前	21	17.7±7.9	10	15.0	42
		第1期検査終了後	21	16.1±8.3	10	15.0	50
		第1期検査終了後又は中止時	21	16.1±8.3	10	15.0	50
		第2期投与開始前	21	17.7±16.8	10	14.0	90
		第2期検査終了後	20	17.3±12.3	11	14.0	68
		第2期検査終了後又は中止時	21	17.4±12.0	11	14.0	68
		P→A 群	観察期	21	12.9±3.2	9	13.0
	P→A 群	第1期投与開始前	21	14.3±4.2	8	14.0	22
		第1期検査終了後	19	13.4±3.7	9	12.0	21
		第1期検査終了後又は中止時	20	13.5±3.6	9	12.5	21
		第2期投与開始前	19	13.5±3.3	9	14.0	20
		第2期検査終了後	18	12.5±2.9	9	12.0	19
		第2期検査終了後又は中止時	19	12.6±2.8	9	12.0	19
クレアチニン (mg/dL)	A→P 群	観察期	21	0.473±0.107	0.32	0.460	0.69
		第1期投与開始前	21	0.457±0.090	0.30	0.440	0.65
		第1期検査終了後	21	0.488±0.094	0.30	0.460	0.71
		第1期検査終了後又は中止時	21	0.488±0.094	0.30	0.460	0.71
		第2期投与開始前	21	0.473±0.103	0.29	0.430	0.70
		第2期検査終了後	20	0.481±0.083	0.36	0.460	0.67
		第2期検査終了後又は中止時	21	0.484±0.082	0.36	0.470	0.67
		P→A 群	観察期	21	0.484±0.083	0.37	0.480
	P→A 群	第1期投与開始前	21	0.487±0.092	0.37	0.480	0.65
		第1期検査終了後	19	0.511±0.084	0.40	0.490	0.69
		第1期検査終了後又は中止時	20	0.508±0.083	0.40	0.490	0.69
		第2期投与開始前	19	0.499±0.094	0.34	0.490	0.69
		第2期検査終了後	18	0.516±0.080	0.40	0.500	0.68
		第2期検査終了後又は中止時	19	0.525±0.088	0.40	0.500	0.69

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
BUN (mg/dL)	A→P 群	観察期	21	11.55±3.17	6.6	11.00	18.3	
		第1期投与開始前	21	11.08±3.35	5.5	10.60	18.9	
		第1期検査終了後	21	12.02±2.50	7.4	11.90	18.0	
		第1期検査終了後又は中止時	21	12.02±2.50	7.4	11.90	18.0	
		第2期投与開始前	21	11.40±2.46	5.6	11.70	16.0	
		第2期検査終了後	20	11.61±2.00	8.2	11.85	14.5	
	P→A 群	観察期	21	11.90±2.17	8.5	11.50	17.2	
		第1期投与開始前	21	11.26±2.03	7.3	11.50	15.3	
		第1期検査終了後	19	11.99±2.70	7.4	11.70	17.6	
		第1期検査終了後又は中止時	20	11.91±2.65	7.4	11.45	17.6	
		第2期投与開始前	19	12.38±3.17	7.4	11.50	17.9	
		第2期検査終了後	18	11.66±2.53	8.7	11.00	19.4	
	総コレステロール (mg/dL)	A→P 群	観察期	21	166.2±21.8	119	169.0	202
			第1期投与開始前	21	170.7±26.0	114	169.0	215
第1期検査終了後			21	163.6±24.4	111	155.0	224	
第1期検査終了後又は中止時			21	163.6±24.4	111	155.0	224	
第2期投与開始前			21	166.2±24.7	113	164.0	211	
第2期検査終了後			20	172.8±20.6	127	175.5	207	
P→A 群		観察期	21	161.0±20.3	124	160.0	196	
		第1期投与開始前	21	161.0±19.4	119	162.0	191	
		第1期検査終了後	19	158.0±18.5	133	159.0	188	
		第1期検査終了後又は中止時	20	157.8±18.1	133	156.5	188	
		第2期投与開始前	19	159.1±21.2	128	154.0	201	
		第2期検査終了後	18	158.2±18.6	124	161.5	197	
第2期検査終了後又は中止時		19	157.9±18.1	124	161.0	197		

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2)]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	
Na (mEq/L)	A→P 群	観察期	21	141.3 ± 1.6	139	141.0	144	
		第1期投与開始前	21	141.5 ± 1.1	139	141.0	143	
		第1期検査終了後	21	141.4 ± 1.2	139	142.0	143	
		第1期検査終了後又は中止時	21	141.4 ± 1.2	139	142.0	143	
		第2期投与開始前	21	140.2 ± 0.9	139	140.0	142	
		第2期検査終了後	20	141.0 ± 0.8	139	141.0	142	
	P→A 群	観察期	21	140.7 ± 1.2	139	141.0	143	
		第1期投与開始前	21	141.9 ± 1.1	140	142.0	144	
		第1期検査終了後	19	140.4 ± 1.4	139	140.0	143	
		第1期検査終了後又は中止時	20	140.4 ± 1.4	139	140.0	143	
		第2期投与開始前	19	140.6 ± 1.2	139	140.0	143	
		第2期検査終了後	18	140.6 ± 1.1	139	140.0	142	
	K (mEq/L)	A→P 群	観察期	21	4.20 ± 0.27	3.8	4.20	4.8
			第1期投与開始前	21	4.28 ± 0.23	4.0	4.20	4.8
第1期検査終了後			21	4.00 ± 0.21	3.6	4.10	4.4	
第1期検査終了後又は中止時			21	4.00 ± 0.21	3.6	4.10	4.4	
第2期投与開始前			21	4.30 ± 0.30	3.9	4.20	5.0	
第2期検査終了後			20	4.01 ± 0.21	3.7	4.00	4.4	
P→A 群		観察期	21	4.17 ± 0.31	3.7	4.20	4.8	
		第1期投与開始前	21	4.20 ± 0.33	3.7	4.10	4.8	
		第1期検査終了後	19	4.11 ± 0.31	3.7	4.20	4.6	
		第1期検査終了後又は中止時	20	4.12 ± 0.31	3.7	4.20	4.6	
		第2期投与開始前	19	4.26 ± 0.27	3.9	4.20	4.8	
		第2期検査終了後	18	4.02 ± 0.17	3.6	4.05	4.3	
P→A 群		第2期検査終了後又は中止時	19	4.02 ± 0.17	3.6	4.10	4.3	

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値
Cl (mEq/L)	A→P 群	観察期	21	105.4 ± 1.3	103	105.0	108
		第1期投与開始前	21	105.3 ± 0.8	104	105.0	107
		第1期検査終了後	21	105.0 ± 1.3	102	105.0	107
		第1期検査終了後又は中止時	21	105.0 ± 1.3	102	105.0	107
		第2期投与開始前	21	105.3 ± 1.2	103	105.0	107
		第2期検査終了後	20	104.3 ± 1.5	102	104.5	107
		第2期検査終了後又は中止時	21	104.2 ± 1.4	102	104.0	107
	P→A 群	観察期	21	104.9 ± 1.5	103	105.0	108
		第1期投与開始前	21	105.2 ± 1.4	103	105.0	108
		第1期検査終了後	19	104.3 ± 1.4	102	104.0	107
		第1期検査終了後又は中止時	20	104.4 ± 1.4	102	104.0	107
		第2期投与開始前	19	105.2 ± 1.8	102	105.0	108
		第2期検査終了後	18	104.5 ± 1.3	102	104.5	107
		第2期検査終了後又は中止時	19	104.4 ± 1.4	102	104.0	107

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-1 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	-	±	+	++	+++	++++
尿蛋白	A→P 群	観察期	21	21					
		第1期投与開始前	21	20	1				
		第1期検査終了後	21	21					
		第1期検査終了後又は中止時	21	21					
		第2期投与開始前	21	20		1			
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	20 21	20 21					
	P→A 群	観察期	21	20		1			
		第1期投与開始前	21	21					
		第1期検査終了後	19	19					
		第1期検査終了後又は中止時	20	20					
		第2期投与開始前	19	17		1	1		
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	18 19					
尿糖	A→P 群	観察期	21	21					
		第1期投与開始前	21	21					
		第1期検査終了後	21	21					
		第1期検査終了後又は中止時	21	21					
		第2期投与開始前	21	21					
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	20 21	20 21					
	P→A 群	観察期	21	21					
		第1期投与開始前	21	21					
		第1期検査終了後	19	19					
		第1期検査終了後又は中止時	20	20					
		第2期投与開始前	19	19					
		第2期検査終了後 第2期検査終了後又は中止時	18 19	18 19					

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-2 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-2 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-40) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群 <sup>a)</sup>	時期 <sup>b)</sup>	症例数	-	±	+	++	+++	++++
尿ウロビリノゲン	A→P 群	観察期	21		21				
		第1期投与開始前	21		21				
		第1期検査終了後	21		21				
		第1期検査終了後又は中止時	21		21				
		第2期投与開始前	21		21				
		第2期検査終了後	20		20				
	第2期検査終了後又は中止時	21		21					
	P→A 群	観察期	21		21				
		第1期投与開始前	21		21				
		第1期検査終了後	19		19				
		第1期検査終了後又は中止時	20		20				
		第2期投与開始前	19		19				
第2期検査終了後		18		18					
第2期検査終了後又は中止時	19		19						
尿潜血	A→P 群	観察期	21	18	2	1			
		第1期投与開始前	21	17	2		2		
		第1期検査終了後	21	18	1		2		
		第1期検査終了後又は中止時	21	18	1		2		
		第2期投与開始前	21	17	2	1		1	
		第2期検査終了後	20	18	1	1			
	第2期検査終了後又は中止時	21	19	1	1				
	P→A 群	観察期	21	16	2				3
		第1期投与開始前	21	13	4		1	3	
		第1期検査終了後	19	15		1		3	
		第1期検査終了後又は中止時	20	16		1		3	
		第2期投与開始前	19	16	3				
第2期検査終了後		18	16	1			1		
第2期検査終了後又は中止時	19	17	1			1			

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) 第1期中止時：第1期中の中止時。

第2期中止時：第2期中の中止時。

ただし，移行期及び第2期終了後以降に中止した時の臨床検査の測定値については別途一覧表を作成する。

引用：[総括報告書-表 14.3.2-2 (5.3.5.1-2) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群	
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71	
		平均値	6890	7432	7120	
		標準偏差	1349	2008	1748	
		最小値	4400	3800	3600	
		中央値	6900	7250	7000	
		最大値	10500	11700	13000	
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71	70
	平均値	6935	7301	7099		
	標準偏差	1747	2018	1709		
	最小値	3500	3200	3600		
	中央値	6800	7100	7050		
	最大値	12500	12200	11100		
	好中球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	46.44	47.96	45.44
標準偏差			9.88	10.29	10.20	
最小値			28.4	30.5	23.0	
中央値			45.90	47.60	44.80	
最大値			66.2	73.0	71.7	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		48.97	49.01	48.50		
標準偏差		10.36	10.56	8.93		
最小値		25.6	26.0	26.5		
中央値		49.60	49.40	50.75		
最大値		73.0	77.1	62.5		
リンパ球 (%)		対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	40.08	39.37	41.37
	標準偏差		8.91	9.00	8.49	
	最小値		22.7	19.0	15.6	
	中央値		38.30	38.70	42.00	
	最大値		61.0	59.3	64.5	
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)		例数	69	71	70
	平均値	39.13	39.33	39.31		
	標準偏差	8.65	9.21	8.26		
	最小値	16.0	17.1	20.5		
	中央値	38.30	40.80	37.70		
	最大値	64.8	62.0	60.6		
	好酸球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	7.77	7.21	7.60
標準偏差			4.57	3.58	4.12	
最小値			1.0	0.0	0.0	
中央値			7.00	6.75	7.40	
最大値			24.0	14.7	19.0	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		6.49	6.03	6.86		
標準偏差		4.02	3.60	3.92		
最小値		0.0	0.4	0.0		
中央値		6.00	5.40	5.95		
最大値		18.0	21.0	16.0		

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群	
好塩基球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71	
		平均値	0.65	0.67	0.68	
		標準偏差	0.48	0.47	0.53	
		最小値	0.0	0.0	0.0	
		中央値	0.60	0.60	0.50	
		最大値	2.0	2.5	2.5	
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71	70
	平均値	0.57	0.57	0.62		
	標準偏差	0.44	0.52	0.47		
	最小値	0.0	0.0	0.0		
	中央値	0.40	0.40	0.50		
	最大値	2.1	3.0	2.0		
	単球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	5.06	4.73	4.91
標準偏差			1.45	1.40	1.61	
最小値			2.0	1.0	1.0	
中央値			5.00	4.70	4.80	
最大値			10.5	10.0	11.0	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		4.84	5.06	4.67		
標準偏差		1.42	1.52	1.51		
最小値		1.0	2.0	1.0		
中央値		4.90	4.80	4.65		
最大値		9.0	11.0	9.5		
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	456.7	469.2	462.7
	標準偏差		29.3	31.5	30.0	
	最小値		391	407	397	
	中央値		457.0	464.0	460.0	
	最大値		528	589	584	
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)		例数	69	71	70
	平均値	454.7	462.2	459.4		
	標準偏差	27.2	31.4	28.0		
	最小値	401	394	408		
	中央値	451.0	461.0	457.0		
	最大値	532	551	563		
	ヘモグロビン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	13.06	13.35	13.03
標準偏差			0.81	0.94	0.92	
最小値			11.3	11.6	11.1	
中央値			13.10	13.20	13.10	
最大値			14.6	17.1	15.6	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		12.93	13.15	12.97		
標準偏差		0.79	0.91	0.87		
最小値		11.5	11.2	11.2		
中央値		12.90	13.10	12.90		
最大値		15.9	16.2	15.1		

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群	
ヘマトクリット値 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71	
		平均値	38.63	39.47	38.62	
		標準偏差	2.40	2.56	2.59	
		最小値	33.2	34.8	33.2	
		中央値	38.90	39.00	38.40	
		最大値	43.5	50.6	46.3	
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71	70
	平均値	38.52	38.98	38.51		
	標準偏差	2.26	2.58	2.38		
	最小値	33.6	32.5	34.0		
	中央値	38.20	39.10	38.35		
	最大値	46.6	47.5	45.3		
	血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	29.45	29.27	28.90
標準偏差			5.38	5.86	5.83	
最小値			17.7	8.4	14.7	
中央値			29.30	29.00	28.60	
最大値			44.0	44.8	44.3	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	68	71	70
平均値		28.81	29.05	28.98		
標準偏差		5.25	5.79	5.28		
最小値		10.9	8.5	17.2		
中央値		27.85	28.50	29.30		
最大値		40.9	39.6	42.7		
総蛋白 (g/dL)		対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	7.13	7.14	7.20
	標準偏差		0.39	0.38	0.43	
	最小値		6.1	6.0	6.3	
	中央値		7.10	7.15	7.10	
	最大値		8.0	8.1	9.3	
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)		例数	69	71	70
	平均値	7.10	7.05	7.11		
	標準偏差	0.37	0.36	0.32		
	最小値	6.2	6.2	6.5		
	中央値	7.10	7.10	7.05		
	最大値	7.9	7.9	7.8		
	アルブミン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	4.62	4.62	4.67
標準偏差			0.22	0.25	0.24	
最小値			4.1	4.1	3.9	
中央値			4.60	4.60	4.70	
最大値			5.1	5.1	5.3	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		4.58	4.56	4.60		
標準偏差		0.18	0.22	0.22		
最小値		4.2	4.1	4.0		
中央値		4.60	4.60	4.60		
最大値		5.0	5.1	5.0		

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群	
総ビリルビン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71	
		平均値	0.36	0.38	0.31	
		標準偏差	0.16	0.26	0.13	
		最小値	0.1	0.1	0.1	
		中央値	0.30	0.30	0.30	
		最大値	0.9	2.0	0.7	
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71	70
	平均値	0.38	0.40	0.32		
	標準偏差	0.21	0.24	0.15		
	最小値	0.1	0.2	0.1		
	中央値	0.30	0.30	0.30		
	最大値	1.1	1.4	0.8		
	AST (GOT) (IU/L)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	22.5	22.5	22.9
標準偏差			3.6	4.7	4.4	
最小値			15	13	12	
中央値			22.0	22.0	23.0	
最大値			30	35	33	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		22.7	22.7	23.3		
標準偏差		4.2	5.2	5.6		
最小値		14	14	12		
中央値		23.0	22.0	23.0		
最大値		35	37	51		
ALT (GPT) (IU/L)		対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	14.1	14.6	13.9
	標準偏差		5.7	5.0	6.1	
	最小値		7	7	6	
	中央値		13.0	13.0	13.0	
	最大値		48	34	50	
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)		例数	69	71	70
	平均値	13.6	14.7	14.1		
	標準偏差	5.3	5.5	8.1		
	最小値	8	7	7		
	中央値	12.0	13.0	12.0		
	最大値	35	32	60		
	クレアチニン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	0.502	0.499	0.476
標準偏差			0.092	0.109	0.088	
最小値			0.36	0.30	0.29	
中央値			0.480	0.475	0.480	
最大値			0.80	0.82	0.73	
投与終了時 <sup>a)</sup>			例数	69	71	70
平均値		0.502	0.508	0.481		
標準偏差		0.097	0.104	0.091		
最小値		0.33	0.35	0.29		
中央値		0.480	0.480	0.460		
最大値		0.85	0.83	0.72		

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群	
BUN (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71	
		平均値	14.77	14.38	14.62	
		標準偏差	3.32	3.06	3.77	
		最小値	9.0	9.0	7.0	
		中央値	14.00	14.00	15.00	
		最大値	24.0	23.0	22.0	
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71	70
	平均値	15.07	14.10	14.33		
	標準偏差	3.57	2.98	3.41		
	最小値	10.0	7.0	7.0		
	中央値	15.00	14.00	14.00		
	最大値	24.0	22.0	22.0		
	総コレステロール (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	172.6	167.1	171.5
標準偏差			24.5	25.4	24.9	
最小値			122	98	126	
中央値			171.0	163.5	169.0	
最大値			227	226	233	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		168.0	158.9	169.2		
標準偏差		26.9	23.0	28.7		
最小値		121	107	119		
中央値		164.0	154.0	166.0		
最大値		237	214	243		
Na (mEq/L)		対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	140.2	140.0	140.2
	標準偏差		1.7	1.4	1.5	
	最小値		136	137	137	
	中央値		140.0	140.0	140.0	
	最大値		146	143	144	
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)		例数	69	71	70
	平均値	139.9	139.9	140.0		
	標準偏差	1.7	1.5	1.8		
	最小値	135	137	135		
	中央値	140.0	140.0	140.0		
	最大値	143	143	145		
	K (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
			平均値	4.26	4.22	4.19
標準偏差			0.36	0.27	0.37	
最小値			3.6	3.8	3.6	
中央値			4.20	4.20	4.20	
最大値			5.2	5.2	5.4	
投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)			例数	69	71	70
平均値		4.18	4.17	4.21		
標準偏差		0.31	0.29	0.37		
最小値		3.7	3.6	3.5		
中央値		4.20	4.10	4.15		
最大値		5.6	5.0	5.9		

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群
Cl (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	69	72	71
		平均値	102.7	102.6	102.7
		標準偏差	1.9	1.9	1.9
		最小値	99	98	98
		中央値	103.0	103.0	103.0
		最大値	107	106	107
		投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	69	71
	平均値	102.8	103.3	103.0	
	標準偏差	1.8	1.9	2.1	
	最小値	98	100	99	
	中央値	103.0	103.0	103.0	
	最大値	106	109	109	

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.4.7-3 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-36) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	H群	プラセボ群
尿蛋白	対照観察期	例数	69	72	71
		-	66 (95.7)	67 (93.1)	65 (91.5)
		±	2 (2.9)	4 (5.6)	2 (2.8)
		+	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.2)
		++			1 (1.4)
		+++			
		++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	69	71	70
		-	62 (89.9)	66 (93.0)	64 (91.4)
		±	5 (7.2)	2 (2.8)	1 (1.4)
		+	2 (2.9)	3 (4.2)	2 (2.9)
		++			3 (4.3)
		+++			
		++++			
尿糖	対照観察期	例数	69	72	71
		-	69 (100.0)	72 (100.0)	70 (98.6)
		±			1 (1.4)
		+			
		++			
		+++			
		++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	69	71	70
		-	69 (100.0)	71 (100.0)	70 (100.0)
		±			
		+			
		++			
		+++			
		++++			
尿ウロビリノゲン	対照観察期	例数	69	72	71
		-			
		±	69 (100.0)	72 (100.0)	71 (100.0)
		+			
		++			
		+++			
		++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	69	71	70
		-			
		±	67 (97.1)	70 (98.6)	70 (100.0)
		+	2 (2.9)	1 (1.4)	
		++			
		+++			
		++++			
尿潜血	対照観察期	例数	69	72	71
		-	61 (88.4)	65 (90.3)	57 (80.3)
		±	5 (7.2)	2 (2.8)	6 (8.5)
		+	1 (1.4)	3 (4.2)	7 (9.9)
		++			
		+++	2 (2.9)	2 (2.8)	1 (1.4)
		++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	69	71	70
		-	62 (89.9)	58 (81.7)	59 (84.3)
		±	2 (2.9)	9 (12.7)	8 (11.4)
		+	2 (2.9)	3 (4.2)	1 (1.4)
		++	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
		+++	1 (1.4)		1 (1.4)
		++++			

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.d (5.3.5.1-3) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-32)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	M群	H群
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	7594	7398	7704
		標準偏差	1986	1786	2230
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	7673	7355	7735
		標準偏差	2354	1938	2183
好中球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	99	95	96
		平均値	45.78	45.36	46.75
		標準偏差	10.50	10.47	9.34
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	99	95	96
		平均値	47.89	48.59	48.23
		標準偏差	11.79	10.22	10.70
分葉核 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	6	6	3
		平均値	42.67	37.33	38.67
		標準偏差	11.79	8.55	6.35
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	6	6	3
		平均値	42.17	40.82	46.33
		標準偏差	3.87	5.96	11.55
桿状核 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	6	6	3
		平均値	3.17	2.17	3.00
		標準偏差	2.48	1.60	1.00
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	6	6	3
		平均値	3.08	2.00	8.00
		標準偏差	2.15	2.00	7.00
リンパ球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	39.64	40.11	38.61
		標準偏差	8.11	9.97	7.92
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	38.93	38.67	38.67
		標準偏差	9.82	8.96	10.18
好酸球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	8.54	8.53	8.43
		標準偏差	5.15	5.13	4.64
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	7.31	6.99	6.85
		標準偏差	4.90	3.45	3.93

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.b (5.3.5.1-4) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-32) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	M群	H群
好塩基球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	0.73	0.72	0.74
		標準偏差	0.59	0.69	0.59
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	0.68	0.70	0.66
		標準偏差	0.56	0.54	0.53
単球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	5.25	5.40	5.40
		標準偏差	2.07	2.16	2.09
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	5.23	5.17	5.26
		標準偏差	2.04	1.75	1.87
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	463.6	464.6	459.9
		標準偏差	32.9	32.5	30.0
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	457.7	460.8	454.7
		標準偏差	29.5	31.9	25.0
ヘモグロビン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	13.05	13.11	13.04
		標準偏差	0.80	0.90	0.87
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	12.94	12.99	12.94
		標準偏差	0.81	0.95	0.81
ヘマトクリット値 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	39.10	39.08	38.93
		標準偏差	2.62	2.59	2.62
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	38.61	38.77	38.48
		標準偏差	2.67	2.64	2.48
血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	28.50	28.37	28.26
		標準偏差	6.05	5.02	5.72
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	99
		平均値	28.38	28.89	28.87
		標準偏差	6.18	5.72	6.08

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.b (5.3.5.1-4) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-32) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	M群	H群
総蛋白 (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	105	101	100
		平均値	7.23	7.19	7.18
		標準偏差	0.39	0.41	0.41
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	105	101	100
		平均値	7.17	7.13	7.14
		標準偏差	0.44	0.41	0.34
アルブミン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	101	96	95
		平均値	4.55	4.57	4.55
		標準偏差	0.25	0.26	0.25
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	101	96	95
		平均値	4.54	4.56	4.53
		標準偏差	0.26	0.26	0.28
総ビリルビン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	104	101	99
		平均値	0.44	0.43	0.43
		標準偏差	0.25	0.22	0.16
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	104	101	99
		平均値	0.44	0.44	0.47
		標準偏差	0.26	0.27	0.20
AST (GOT) (IU/L)	対照観察期 (測定値)	例数	104	101	100
		平均値	25.1	24.9	24.4
		標準偏差	5.5	6.0	4.7
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	104	101	100
		平均値	25.3	25.0	24.4
		標準偏差	5.6	5.7	5.5
ALT (GPT) (IU/L)	対照観察期 (測定値)	例数	104	101	100
		平均値	14.5	15.0	13.5
		標準偏差	5.1	7.0	4.2
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	104	101	100
		平均値	14.7	15.5	13.4
		標準偏差	6.3	8.7	5.0
クレアチニン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	0.5	0.5	0.5
		標準偏差	0.2	0.1	0.2
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	0.5	0.5	0.5
		標準偏差	0.1	0.2	0.2

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.b (5.3.5.1-4) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-32) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	M群	H群
BUN (mg/dl)	対照観察期 (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	14.57	14.42	14.48
		標準偏差	3.26	3.36	3.82
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	14.57	14.14	15.56
		標準偏差	3.62	3.43	3.83
総コレステロール (mg/dl)	対照観察期 (測定値)	例数	104	100	100
		平均値	165.49	166.25	164.50
		標準偏差	26.78	22.44	23.57
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	104	100	100
		平均値	161.91	162.28	155.46
		標準偏差	24.08	25.79	22.87
Na (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	140.5	140.4	140.5
		標準偏差	1.9	2.0	1.9
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	140.4	140.8	140.5
		標準偏差	2.2	2.1	2.2
K (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	106	100	99
		平均値	4.13	4.19	4.16
		標準偏差	0.34	0.32	0.31
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	106	100	99
		平均値	4.19	4.15	4.16
		標準偏差	0.38	0.30	0.30
Cl (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	103.7	103.8	103.7
		標準偏差	2.4	2.3	2.4
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	106	101	100
		平均値	103.9	103.8	103.9
		標準偏差	2.5	2.2	2.2

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群，

H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.b (5.3.5.1-4) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-4 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-32) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	L群	M群	H群
尿蛋白	対照観察期	例数	104	101	99
		-	101 (97.1)	93 (92.1)	89 (89.9)
		±	2 (1.9)	6 (5.9)	5 (5.1)
		+	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)
		++			1 (1.0)
		+++ ++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	104	101	99
		-	94 (90.4)	88 (87.1)	86 (86.9)
		±	5 (4.8)	10 (9.9)	10 (10.1)
		+	5 (4.8)	3 (3.0)	2 (2.0)
		++			1 (1.0)
		+++ ++++			
尿糖	対照観察期	例数	104	101	99
		-	104 (100.0)	101 (100.0)	99 (100.0)
		±			
		+			
		++			
		+++ ++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	104	101	99
		-	104 (100.0)	100 (99.0)	99 (100.0)
		±			
		+		1 (1.0)	
		++			
		+++ ++++			
尿ウロビリノゲン	対照観察期	例数	97	93	92
		-	2 (2.1)	4 (4.3)	2 (2.2)
		±	93 (95.9)	89 (95.7)	88 (95.7)
		+			2 (2.2)
		++	1 (1.0)		
		+++ ++++	1 (1.0)		
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	97	93	92
		-	3 (3.1)	5 (5.4)	2 (2.2)
		±	93 (95.9)	87 (93.5)	85 (92.4)
		+		1 (1.1)	5 (5.4)
		++			
		+++ ++++	1 (1.0)		
尿潜血	対照観察期	例数	104	101	99
		-	98 (94.2)	92 (91.1)	91 (91.9)
		±	2 (1.9)	6 (5.9)	3 (3.0)
		+	4 (3.8)	3 (3.0)	4 (4.0)
		++			1 (1.0)
		+++ ++++			
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	104	101	99
		-	95 (91.3)	87 (86.1)	91 (91.9)
		±	7 (6.7)	10 (9.9)	5 (5.1)
		+	1 (1.0)	3 (3.0)	
		++	1 (1.0)		2 (2.0)
		+++ ++++		1 (1.0)	1 (1.0)

( ) 内は%を示す。

L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始28日後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.c (5.3.5.1-4) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-33)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	ONO-1078DS群
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	7716
		標準偏差	2024
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	7227
		標準偏差	1901
好中球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	50.89
		標準偏差	10.21
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	50.47
		標準偏差	9.15
リンパ球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	37.32
		標準偏差	9.05
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	38.94
		標準偏差	8.64
好酸球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	5.59
		標準偏差	4.58
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	5.32
		標準偏差	3.83
好塩基球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	0.54
		標準偏差	0.46
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	0.54
		標準偏差	0.36
単球 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	5.60
		標準偏差	1.94
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	4.73
		標準偏差	1.80

( ) 内は%を示す。

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始12週後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.a (5.3.5.2-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-33) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	ONO-1078DS群
赤血球数 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	459.2
		標準偏差	33.4
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	453.1	
	標準偏差	32.0	
ヘモグロビン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	13.10
		標準偏差	0.91
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	12.91	
	標準偏差	0.83	
ヘマトクリット値 (%)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	38.90
		標準偏差	2.85
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	38.44	
	標準偏差	2.53	
血小板数 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	28.79
		標準偏差	6.67
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	28.23	
	標準偏差	5.72	
総蛋白 (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	7.23
		標準偏差	0.40
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	7.14	
	標準偏差	0.34	
アルブミン (g/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	4.55
		標準偏差	0.27
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	4.52	
	標準偏差	0.25	

( ) 内は%を示す。

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始12週後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.a (5.3.5.2-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-33) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	ONO-1078DS群
総ビリルビン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	0.40
		標準偏差	0.18
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	0.45	
	標準偏差	0.19	
AST (GOT) (IU/L)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	25.6
		標準偏差	5.7
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	23.7	
	標準偏差	5.0	
ALT (GPT) (IU/L)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	15.1
		標準偏差	4.6
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	13.1	
	標準偏差	5.6	
クレアチニン (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	0.598
		標準偏差	0.171
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	0.628	
	標準偏差	0.162	
BUN (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	15.67
		標準偏差	3.06
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
	平均値	16.50	
	標準偏差	3.11	
総コレステロール (mg/dL)	対照観察期 (測定値)	例数	90
		平均値	172.7
		標準偏差	29.6
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	87
	平均値	163.5	
	標準偏差	26.4	

( ) 内は%を示す。

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始12週後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.a (5.3.5.2-1) ]

2.7.4 臨床的安全性  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-33) (続き)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	ONO-1078DS群
Na (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	140.7
		標準偏差	2.3
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	141.1
		標準偏差	1.7
K (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	4.39
		標準偏差	0.38
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	88
		平均値	4.26
		標準偏差	0.36
Cl (mEq/L)	対照観察期 (測定値)	例数	91
		平均値	102.7
		標準偏差	2.2
	投与終了時 <sup>a)</sup> (測定値)	例数	89
		平均値	103.2
		標準偏差	2.1

( ) 内は%を示す。

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始12週後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.a (5.3.5.2-1)]

2.7.4 臨床的安全性  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の要約統計量 (ONO-1078-33) (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	時点	項目	ONO-1078DS群
尿蛋白	対照観察期	例数	91
		-	88 (96.7)
		±	3 (3.3)
		+	
		++	
		+++	
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	90
		-	86 (95.6)
		±	2 (2.2)
		+	1 (1.1)
		++	1 (1.1)
		+++	
尿糖	対照観察期	例数	91
		-	91 (100.0)
		±	
		+	
		++	
		+++	
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	90
		-	90 (100.0)
		±	
		+	
		++	
		+++	
尿ウロビリノゲン	対照観察期	例数	91
		-	
		±	88 (96.7)
		+	3 (3.3)
		++	
		+++	
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	90
		-	
		±	86 (95.6)
		+	3 (3.3)
		++	1 (1.1)
		+++	
尿潜血	対照観察期	例数	91
		-	87 (95.6)
		±	1 (1.1)
		+	2 (2.3)
		++	
		+++	1 (1.1)
	投与終了時 <sup>a)</sup>	例数	90
		-	82 (91.1)
		±	7 (7.8)
		+	
		++	1 (1.1)
		+++	

( ) 内は%を示す。

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

a) 投与開始12週後又は中止時。

引用：[総括報告書-表 14.3.4.a (5.3.5.2-1)]

2.7.5 参考文献  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

## 2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

## 目次

2.7.5	参考文献.....	3
-------	-----------	---

## 2.7.5 参考文献

オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2.7.5 参考文献

- 1) Nakade S, Ueda S, Ohno T, Nakayama K, Miyata Y, Yukawa E, et al. Population Pharmacokinetics of Pranlukast Hydrate Dry Syrup in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2006;21(2):133-139.
- 2) Kasai H, Hashimoto T, Yamada M, Sakaki H, Handa J, Takizawa T, et al. Method of AUC Estimation from Sparse Sampling Data. *Xenobiotic Metabolism and Disposition*. 2001;16(3):253-257.
- 3) 厚生省免疫・アレルギー研究班. In: 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, editors. 喘息予防・管理ガイドライン. 1998 改訂版. 協和企画. 1998.
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー. 2009 年版 (改訂第 6 版). ライフ・サイエンス. 2008.
- 5) 奥田稔. 鼻アレルギー 基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル. 2005.
- 6) 大久保公裕, 後藤穰, 八木聰明, 奥田稔. 花粉症患者に対する電話調査. 耳鼻咽喉頭頸. 2001;73(12):856-862.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	7
2.7.6.1	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	9
2.7.6.2	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	28
2.7.6.3	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	52
2.7.6.4	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	70
2.7.6.5	ONO-1078 ドライシロップ 一般臨床試験 (ONO-1078-33)	88

## 表

表 2.7.6-1	臨床試験一覧表	8
表 2.7.6.1-1	治験スケジュール	12
表 2.7.6.1-2	有効性の解析から除外された症例の一覧表	14
表 2.7.6.1-3	背景因子の一様性	15
表 2.7.6.1-4	各投与時期の重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) の投与前値の差の群間比較	16
表 2.7.6.1-5	群効果, 時期効果の検討	16
表 2.7.6.1-6	重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) に対する共分散分析	17
表 2.7.6.1-7	重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) に対する対応のある t 検定	18
表 2.7.6.1-8	鼻症状合計スコアに対する共分散分析	18
表 2.7.6.1-9	鼻症状各スコアの平均スコアに対する共分散分析	19
表 2.7.6.1-10	有害事象及び副作用の発現率	23
表 2.7.6.1-11	有害事象及び副作用の項目別発現頻度	24
表 2.7.6.1-12	比較的良好に見られる有害事象 (2%以上)	27
表 2.7.6.2-1	治験スケジュール	31
表 2.7.6.2-2	有効性の解析から除外された症例の一覧表	32
表 2.7.6.2-3	背景因子の一様性	33
表 2.7.6.2-4	各投与時期の鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値) の投与前値の差の群間比較	34
表 2.7.6.2-5	群効果, 時期効果の検討 (1)	34
表 2.7.6.2-6	群効果, 時期効果の検討 (2)	34
表 2.7.6.2-7	鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値, 補完あり) の曲線下面積	35
表 2.7.6.2-8	鼻アレルギー診療ガイドラインの 1 日における鼻症状のスコアの基準	38
表 2.7.6.2-9	鼻症状合計スコア	38

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-10	鼻症状各スコア .....	39
表 2.7.6.2-11	通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状合計スコア .....	42
表 2.7.6.2-12	通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状各スコア .....	43
表 2.7.6.2-13	通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状合計スコア .....	43
表 2.7.6.2-14	通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状各スコア .....	44
表 2.7.6.2-15	通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観 察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状合計スコア .....	45
表 2.7.6.2-16	通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観 察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状各スコア .....	45
表 2.7.6.2-17	重み付き鼻症状合計スコア .....	46
表 2.7.6.2-18	通年性アレルギー性鼻炎合併例における重み付き鼻症状合計スコア .....	46
表 2.7.6.2-19	通年性アレルギー性鼻炎非合併例における重み付き鼻症状合計スコア .....	46
表 2.7.6.2-20	通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観 察期にいずれかの時点で1点以上上昇した症例における重み付き鼻症状合計ス コア .....	47
表 2.7.6.2-21	有害事象及び副作用の発現率 .....	47
表 2.7.6.2-22	有害事象の項目別発現頻度 .....	48
表 2.7.6.2-23	臨床検査値異常変動の発現頻度 .....	50
表 2.7.6.3-1	治験スケジュール .....	56
表 2.7.6.3-2	症例の取り扱い .....	57
表 2.7.6.3-3	人口統計学的変数及び基準値の一様性 .....	58
表 2.7.6.3-4	最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量 .....	59
表 2.7.6.3-5	有害事象・副作用発現率（治療期） .....	63
表 2.7.6.3-6	有害事象及び副作用の項目別発現頻度 .....	64
表 2.7.6.4-1	治験スケジュール .....	73
表 2.7.6.4-2	不採用症例数とその理由 .....	75
表 2.7.6.4-3	人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	76
表 2.7.6.4-4	投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率 .....	78
表 2.7.6.4-5	対照観察期における鼻症状合計スコアの変動幅によるサブグループ解析 （鼻症状合計スコアが3点以下となった症例の割合） .....	79
表 2.7.6.4-6	有害事象発現率 .....	80
表 2.7.6.4-7	副作用発現率 .....	80
表 2.7.6.4-8	有害事象及び副作用の項目別発現頻度 .....	82

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-1	治験スケジュール	91
表 2.7.6.5-2	各鼻症状の程度判定基準	92
表 2.7.6.5-3	鼻症状の重症度判定基準	93
表 2.7.6.5-4	Medication Score (MS) の定義	93
表 2.7.6.5-5	各眼症状の程度判定基準及び重症度判定基準	94
表 2.7.6.5-6	日常生活の支障度の判定基準	95
表 2.7.6.5-7	症状別段階的改善効果	95
表 2.7.6.5-8	不採用理由の頻度	96
表 2.7.6.5-9	処置違反・評価データ不完備例の一覧	97
表 2.7.6.5-10	中止・脱落理由別頻度表	97
表 2.7.6.5-11	同意撤回例の一覧	97
表 2.7.6.5-12	解析対象症例の人口統計学的及び他の基準値の特性	98
表 2.7.6.5-13	投与期間の分布と要約統計量	99
表 2.7.6.5-14	有効性評価項目の要約統計量 (鼻症状)	101
表 2.7.6.5-15	鼻症状合計スコアの推移	106
表 2.7.6.5-16	くしゃみスコアの推移	107
表 2.7.6.5-17	鼻汁スコアの推移	107
表 2.7.6.5-18	鼻閉スコアの推移	108
表 2.7.6.5-19	有害事象発現率	111
表 2.7.6.5-20	有害事象及び副作用の項目別発現頻度	112

図

図 2.7.6.1-1	投与群ごとの症例の分類	13
図 2.7.6.1-2	薬剤群ごとの重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) の要約統計量の推移	20
図 2.7.6.1-3	薬剤群ごとのくしゃみスコアの要約統計量の推移	21
図 2.7.6.1-4	薬剤群ごとの鼻汁スコアの要約統計量の推移	21
図 2.7.6.1-5	薬剤群ごとの鼻閉スコアの要約統計量の推移	22
図 2.7.6.2-1	症例の構成	32
図 2.7.6.2-2	鼻閉スコアの推移 (平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS)	37
図 2.7.6.2-3	鼻症状スコアの推移 (平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS)	40
図 2.7.6.2-4	通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状スコアの推移 (平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS)	41
図 2.7.6.2-5	通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状スコアの推移	42

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

(平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS) .....	42
図 2.7.6.3-1 症例の分類 .....	57
図 2.7.6.4-1 症例の内訳 .....	74
図 2.7.6.5-1 被験者の内訳 .....	96

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

**用語及び略号一覧**

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
A 群	ONO-1078DS 群
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
CRP	C 反応性蛋白
ECP	好酸球塩基性蛋白
FAS	Full Analysis Set
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IgE	免疫グロブリン E
MS	Medication Score
NOS	Not Otherwise Specified<MedDRA 用語>
N.S.	有意差無し
P 群	プラセボ群
PPS	Per Protocol Set
PT	基本語<MedDRA 用語>
SMS	Symptom Medication Score
SOC	器官別大分類<MedDRA 用語>
SS	Symptom Score

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数 (登録/完了)	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ONO-1078-41	5.3.5.1.1	有効性, 安全性	84/77 (ONO-1078DS→プラ セボ群 42/38, プラセボ →ONO-1078DS 群 42/39)	二重盲検 無作為化 クロスオーバー比較 プラセボ対照	ONO-1078 ドライシロップ, プラランル カスト水和物として5.7~8.0 mg/kg/ 日, 又はプラセボ, 1日2回投与, 経口	季節性アレルギー 性鼻炎 (スギ花粉 症)	14日間 (7日 間×2期)	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ONO-1078-40	5.3.5.1.2	有効性, 安全性	42/38 (ONO-1078DS→プラ セボ群 21/20, プラセボ →ONO-1078DS 群 21/18)	二重盲検 無作為化 クロスオーバー比較 プラセボ対照	ONO-1078 ドライシロップ, プラランル カスト水和物として5.7~8.0 mg/kg/ 日, 又はプラセボ, 1日2回投与, 経口	季節性アレルギー 性鼻炎 (スギ花粉 症)	14日間 (7日 間×2期)	完了, 最終報告書
第Ⅱ相試験 (評価資料)	ONO-1078-36	5.3.5.1.3	有効性, 安全性	213/203 (1.1~1.7 mg/kg/日群 70/67, 5.6~8.3 mg/kg/ 日群 72/70, プラセボ群 71/66)	二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	ONO-1078 ドライシロップ, プラランル カスト水和物として1.1~1.7 mg/kg/ 日, 5.6~8.3 mg/kg/日, 又はプラセボ のいずれか, 1日2回投与, 経口	通年性アレルギー 性鼻炎	28日間	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験 (評価資料)	ONO-1078-32	5.3.5.1.4	用量反応性, 安 全性	315/307 (1.1~1.7 mg/kg/日群 108/103, 2.8~4.2 mg/kg/日群 104/103, 5.6 ~8.3 mg/kg/日群 103/101)	二重盲検 無作為化 並行群間比較	ONO-1078 ドライシロップ, プラランル カスト水和物として1.1~1.7 mg/kg/ 日, 2.8~4.2 mg/kg/日, 5.6~8.3 mg/kg/ 日のいずれか, 1日2回投与, 経口	通年性アレルギー 性鼻炎	28日間	完了 最終報告書
一般臨床試験 (評価資料)	ONO-1078-33	5.3.5.2.1	有効性, 安全 性, 薬物動態	91/89	非盲検 非対照	ONO-1078 ドライシロップ, プラランル カスト水和物として5.6~8.3 mg/kg/ 日, 1日2回投与, 経口	アレルギー性鼻炎 (季節性アレルギー 性鼻炎 (スギ花粉 症) を合併した通 年性アレルギー性 鼻炎)	最大20週間	完了 最終報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.6.1 ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

1) 試験方法

治験の標題	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 季節性アレルギー性鼻炎患者に対するプラセボを対照とした単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験
治験実施計画書番号	ONO-1078-41
治験責任医師	耳鼻咽喉科 医師
治験実施施設	耳鼻咽喉科
治験期間	20 年 月 日 (第1例目の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最終症例の最終投薬日)
開発フェーズ	第Ⅲ相試験
目的	ONO-1078 ドライシロップの季節性アレルギー性鼻炎患者に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした2群2期の単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により検討する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、クロスオーバー比較、プラセボ対照
治験方法	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、置換ブロック法による無作為割付けを行い、観察期では、単盲検下でONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回(朝食後1包, 夕食後1包)、鼻誘発テスト日の7日前の夕食後から鼻誘発テスト日の朝食後まで7日間投与した。第1期及び第2期では、二重盲検下でONO-1078DS又はONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回(朝食後1包, 夕食後1包)、0日(第1期治験薬投与開始日)の夕食後から7日後の朝食後(第1期)、14日後の夕食後から21日後の朝食後(第2期)まで7日間投与した。
被験者数	計画時: ・中間解析 ONO-1078DS→プラセボ群, プラセボ→ONO-1078DS群: 各群42例 計84例 ・最終解析 ONO-1078DS→プラセボ群, プラセボ→ONO-1078DS群: 各群84例 計168例 解析時: 登録例数: 84例 安全性解析対象例数: 84例 主たる解析対象集団 Per Protocol Set (以下, PPS) 採用例数: 74例 副次的な解析対象集団 Full Analysis Set (以下, FAS) 採用例数: 77例
対象	季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)
選択基準	下記の基準をすべて満たす患者を対象として選択した。 1) 年齢(同意取得時): 10歳以上15歳以下 2) 体重(第1期治験薬投与開始日): 25kg以上65kg未満 3) 身長(第1期治験薬投与開始日): 130cm以上 4) 最近2年間(平成 年及び平成 年)にわたり、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)の症状を有した患者 5) アレルギー性の診断: 観察期に皮膚テスト(スギ)又は血清IgE抗体定量(スギ)を実施し、陽性の患者 なお、第1期治験薬投与開始日前の1年以内に実施され、検査結果が保存されている場合は、その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とした。 6) 観察期にスギ花粉による鼻誘発テスト(花粉曝露)を実施し、くしゃみスコア、鼻汁スコア又は鼻閉スコアのいずれかの値が、花粉曝露入室前(入室前30分間の症状)と比較して花粉曝露開始30~180分後までのいずれかの時点で、1点以上上昇する患者 7) 平成 年及び平成 年のスギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の病型が「鼻閉型」又は「鼻閉を主とする充満型」に該当する患者 8) 服薬日誌を正確に記入できる患者 9) 性別: 不問 10) 入院・外来: 外来
除外基準	除外基準: 下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1) 急性鼻炎*, 単純性鼻炎, うっ血性鼻炎, 萎縮性鼻炎, 膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患者

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

	<p>*観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は第1期へ移行しないこととした。</p> <p>2) 鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児</p> <p>3) アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔彎曲症，肥厚性鼻炎，後鼻孔閉鎖症）を合併しており，これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児</p> <p>4) スギ花粉以外の重複抗原を有しており，これらによりアレルギー性鼻炎症状を呈する患児</p> <p>5) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患児。ただし，観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており，維持療法中の場合は該当しない。</p> <p>6) 下鼻甲介粘膜切除術，粘膜下下鼻甲介骨切除術，鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法，凍結手術，レーザー手術法，トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患児</p> <p>7) 気管支喘息を合併している患児</p> <p>8) 第1期治験薬投与開始日前の30日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上，又はAST (GOT)，ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患児</p> <p>9) 第1期治験薬投与開始日前の30日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患児</p> <p>10) 薬剤に対する重篤なアレルギー既往のある患児</p> <p>11) アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患の既往や合併症を有しており，スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患児</p> <p>12) 観察期開始までに他のすべての治験薬の投与終了後4カ月を経過していない患児</p> <p>13) 精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患児</p> <p>14) その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患児</p>																					
<p>被験薬 用量及び製造番号</p>	<p>被験薬：ONO-1078 ドライシロップ 10%（一般名：برانلカست水和物）          被験薬のプラセボ：ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ          用量：ONO-1078 ドライシロップ群：برانلカست水和物として5.7～8.0 mg/kg/日          ロット番号：X0X1P（観察期用治験薬），X0X2P（第1期用治験薬），X0X3P（第2期用治験薬）</p>																					
<p>投与方法</p>	<table border="1" data-bbox="499 1267 1315 1487"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th colspan="2">観察期</th> <th colspan="2">第1期</th> <th colspan="2">第2期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ONO-1078DS →プラセボ群</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> <td>朝食後 ●</td> <td>夕食後 ●</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> </tr> <tr> <td>プラセボ→ ONO-1078DS 群</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> <td>朝食後 ●</td> <td>夕食後 ●</td> </tr> </tbody> </table> <p>●：ONO-1078 ドライシロップ          ○：ONO-1078 プラセボドライシロップ</p> <p>観察期では，単盲検下でONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回（朝食後1包，夕食後1包，水又はぬるま湯に懸濁して服用），鼻誘発テスト日の7日前の夕食後から鼻誘発テスト日の朝食後まで7日間投与した。第1期及び第2期では，二重盲検下でONO-1078 ドライシロップ又はONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回（朝食後1包，夕食後1包，水又はぬるま湯に懸濁して服用），0日（第1期治験薬投与開始日）の夕食後から7日後の朝食後（第1期），14日後の夕食後から21日後の朝食後（第2期）まで7日間投与した。鼻誘発テスト日，7日後，及び21日後の朝食後は，治験実施医療機関にて投与した。</p>	投与群	観察期		第1期		第2期		ONO-1078DS →プラセボ群	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●	朝食後 ○	夕食後 ○	プラセボ→ ONO-1078DS 群	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●
投与群	観察期		第1期		第2期																	
ONO-1078DS →プラセボ群	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●	朝食後 ○	夕食後 ○																
プラセボ→ ONO-1078DS 群	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●																
<p>治験期間</p>	<p>観察期：7日間          第1期及び第2期：14日間（7日間×2期）</p>																					

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

併用療法	<p>1) 同意取得時から治験薬投与開始 21 日後までに禁止される治療法（市販薬も含む）</p> <p>(1) 併用禁止薬剤：下記の薬剤の併用は禁止した。ただし、全身作用を有さないと考えられる局所投与剤（皮膚塗布剤、点眼剤、点耳剤、スプレー剤、口腔内塗布剤、眼軟膏など）は併用可能とした（局所投与剤のうち、鼻副鼻腔内への投与は禁止）。</p> <p>抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、生物製剤、ワクチン療法剤、抗コリン剤、ステロイド製剤、血管収縮剤、β 刺激気管支拡張剤、漢方製剤</p> <p>(2) 本治験薬以外のすべての治験薬</p> <p>(3) 併用禁止療法：すべてのネブライザー療法（口腔及び鼻腔）</p> <p>(4) 鼻内処置</p> <p>2) 同意取得時から治験薬投与開始 21 日後までに許容される治療法</p> <p>上記の併用禁止薬剤以外の薬剤、下記の薬剤及び療法は併用可能とした。</p> <p>(1) 観察期における鼻誘発テスト日の花粉曝露室退室後から -1 日まで、第 1 期の花粉曝露室退室後から 13 日後まで、及び第 2 期の花粉曝露室退室後以降、鼻症状が激しく、やむを得ない場合、メキタジンの頓用を可とした。</p> <p>(2) 減感作療法及び非特異的免疫療法は、観察期開始時点で治療開始後 6 カ月以上経過し維持療法中の患児については、治験期間を通じて同一条件で実施した。新たに開始しないこととした。</p> <p>(3) 観察期開始前より実施している合併症に対する治療は、同意取得時から第 1 期治験薬投与開始 21 日後を通じて可能な限り内容を変更せず継続した。</p>
評価基準	<p>治験スケジュールは表 2.7.6.1-1 に示した。</p> <p>有効性の評価項目</p> <p>1) 主要評価項目：</p> <p>花粉曝露室入室中の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）各スコアの 6 時点<sup>a)</sup> の平均スコアより算出した重み付き鼻症状合計スコア<sup>b)</sup></p> <p>2) 副次評価項目：</p> <p>(1) 花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点<sup>a)</sup> の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア</p> <p>(2) 花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点<sup>a)</sup> の平均スコア</p> <p>(3) 花粉曝露室入室中の時点毎<sup>a)</sup> の鼻症状合計スコア及び重み付き鼻症状合計スコア<sup>b)</sup></p> <p>(4) 花粉曝露室入室中の時点毎<sup>a)</sup> の鼻症状各スコア</p> <p>a) 花粉曝露開始 30, 60, 90, 120, 150, 180 分後</p> <p>b) 鼻症状各スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）を 1 : 1 : 2 の割合で構成した鼻症状合計スコア</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>有害事象発現率及びその内容、副作用発現率及びその内容</p>
統計的手法	<p>1) 解析対象集団</p> <p>有効性評価項目における主たる解析対象集団は、PPS とした。また、副次的に FAS での解析も行った。</p> <p>安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。ただし、安全性情報の報告は、治験薬（第 1 期及び第 2 期）が投与されたすべての症例について行った。</p> <p>2) 有効性の解析（主要評価項目）</p> <p>(1) 解析項目</p> <p>花粉曝露室入室中の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）各スコアの 6 時点<sup>a)</sup> の平均スコアより算出した重み付き鼻症状合計スコア<sup>b)</sup></p> <p>a) 花粉曝露開始 30, 60, 90, 120, 150, 180 分後</p> <p>b) 鼻症状各スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）を 1 : 1 : 2 の割合で構成した鼻症状合計スコア</p> <p>(2) 解析方法</p> <p>ONO-1078 ドライシロップ群とプラセボ群の薬剤群間比較を、主要評価項目を目的変数、花粉曝露室入室前の値を共変数、薬剤効果、群効果及び時期効果を説明変数とした共分散分析を用いて実施した。</p> <p>3) 安全性の解析</p> <p>(1) 有害事象、副作用の発現率を算出し、薬剤群間比較を行った。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

	<p>(2) 有害事象（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）は，因果関係別，程度別，器官別分類，項目別などの集計を行った。</p> <p>(3) 臨床検査値について，投与時期，評価時点，投与群ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した。また，各投与時期の治験薬投与開始前からの変化について，投与群内の比較を行った。更に，臨床検査の異常値の割合，異常変動の割合について集計した。</p>						
中間解析	<p>本試験では全症例数の半数を目標に集積された症例を対象に開票を伴う中間解析を実施し，有効中止，無効中止又は継続の判断を行うこととした。</p> <p>1) 解析方法 花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点の平均スコアより算出した重み付き鼻症状合計スコアについて，ONO-1078DS 群とプラセボ群の薬剤群間比較を，花粉曝露室入室前の重み付き鼻症状合計スコアを共変量とした共分散分析を用いて実施する。また，重み付き合計スコアの ONO-1078DS 群とプラセボ群との調整済み平均値の差を算出する。</p> <p>2) 有効中止基準 1) 解析方法に示した方法により得られた t 統計量が POCCOCK 型の <math>\alpha</math> 消費関数を用いて算出された棄却限界値-2.202 未満になった時に有効中止することとした。</p> <p>3) 無効中止基準 1) 解析方法に示した方法により得られた t 統計量が，1.924 以上になった時に無効中止することとした。</p> <p>4) 結果 PPS 採用例数 74 例を対象に中間解析が行われた結果は下表のとおりであり，第三者機関より有効中止が勧告された。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">項目</th> <th style="text-align: center;">t 統計量<sup>c)</sup></th> <th style="text-align: center;">最小二乗平均の差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">重み付き鼻症状合計スコア<sup>a) b)</sup></td> <td style="text-align: center;">-4.498</td> <td style="text-align: center;">-0.615</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 第 1 期，第 2 期のデータを用いる。 b) くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2 で構成した鼻症状合計スコア。 c) t 統計量は，花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。</p>	項目	t 統計量 <sup>c)</sup>	最小二乗平均の差	重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	-4.498	-0.615
項目	t 統計量 <sup>c)</sup>	最小二乗平均の差					
重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	-4.498	-0.615					

表 2.7.6.1-1 治験スケジュール

項目	時期(日後)	観察期		第 1 期	移行期	第 2 期		最終観察	中止時
		-35~-7	-6~-1	0 7	8~13	14 21	28		
文書同意の取得		●							
問診・診察		●		● ●		● ●	●		●
患者背景調査		●		●					
アレルギー性の診断のための検査 ※1)		●							
治験薬の投与		<-->※2)		<-->		<-->			
一般臨床検査		●		● ●		● ●			● ※6)
花粉曝露		● ※3)		●		●			
評価	自覚症状	● ※4)		● ●		● ●			
	鼻汁中 ECP			●		●			
	有害事象 ※5)	<----->							●

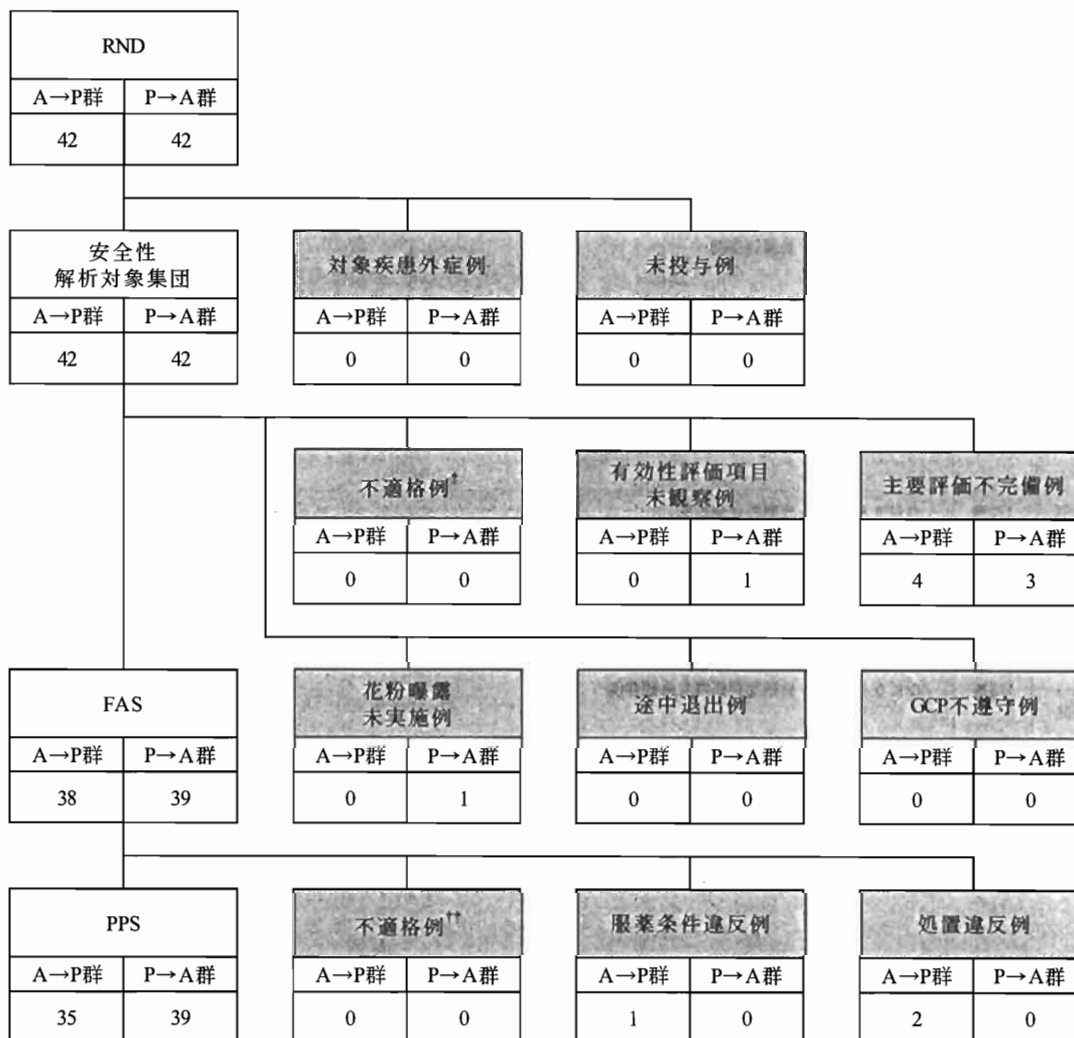
※1) 第 1 期治験薬投与開始日前の 1 年以内に実施され，検査結果が保存されている場合は，その結果をもとにしたアレルギー性の診断を可とする。  
 ※2) 観察期治験薬は単盲検下で鼻誘発テスト日の 7 日前から 7 日間服薬する。  
 ※3) 観察期の鼻誘発テスト（花粉曝露）の実施前に，原則として選択基準 6) 以外の全ての選択基準及び除外基準について適格であることを確認する。  
 ※4) 鼻誘発テスト日のみ評価を行う。 ※5) 観察期治験薬投与開始以降の評価を行う。  
 ※6) 8~13 日後及び 22~28 日後の間に中止した症例については，中止時の検査は必須としない。

2) 被験者の内訳

登録されたすべての症例の構成及び集団の分類を図 2.7.6.1-1 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

治験薬が割付けられた被験者は 84 例, PPS 採用例は 74 例 (A→P 群 35 例, P→A 群 39 例), FAS 採用例は 77 例 (A→P 群 38 例, P→A 群 39 例), 安全性解析対象集団採用例は 84 例 (A→P 群 42 例, P→A 群 42 例) であった。



A→P群：第1期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A群：第1期にプラセボを投与，第2期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

†：主要な登録基準を満たしていなかった症例。

††：除外基準7)～11)にのみ抵触する不適格例は含む。

図 2.7.6.1-1 投与群ごとの症例の分類

全症例の解析上の取り扱い，データの採否及びその解析方法は，医学専門家の意見を参考に症例検討会において決定した。

有効性の解析から除外された症例の一覧表を表 2.7.6.1-2 に示し，治験実施計画書から逸脱した症例の一覧表を[5.3.5.1-1]治験総括報告書に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.1-2 有効性の解析から除外された症例の一覧表

投与群	薬剤番号	被験者識別コード	除外理由	PPS FAS 安全性
ON0-1078DS →プラセボ	105番	OK072	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	120番	OK050	処置違反例	不採用 採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	134番	OK028	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	147番	OK065	処置違反例	不採用 採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	169番	OK070	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	170番	OK162	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
ON0-1078DS →プラセボ	172番	OK052	服薬条件違反例	不採用 採用 採用
プラセボ→ ON0-1078DS	152番	OK064	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
プラセボ→ ON0-1078DS	175番	OK027	有効性評価項目未観察例	不採用 不採用 採用
プラセボ→ ON0-1078DS	183番	OK176	花粉曝露未実施例	不採用 不採用 採用

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬割付け症例の背景因子の一様性を表 2.7.6.1-3 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.1-3 背景因子の一様性

解析対象集団：RND

項目	分類	A→P群		P→A群		
対象例数		42		42		
性別	男	21	(50.0)	17	(40.5)	
	女	21	(50.0)	25	(59.5)	
年齢 (歳)	10	5	(11.9)	4	(9.5)	
	11	8	(19.0)	10	(23.8)	
	12	8	(19.0)	8	(19.0)	
	13	5	(11.9)	9	(21.4)	
	14	10	(23.8)	5	(11.9)	
	15	6	(14.3)	6	(14.3)	
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	12.6 ± 1.7 12.5 10 ~ 15	12.5 ± 1.6 12.0 10 ~ 15			
身長 (cm)	130.0 - <140.0	4	(9.5)	1	(2.4)	
	140.0 - <150.0	7	(16.7)	11	(26.2)	
	150.0 - <160.0	21	(50.0)	19	(45.2)	
	≥160.0	10	(23.8)	11	(26.2)	
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	154.20 ± 9.25 154.95 135.9 ~ 171.4	154.21 ± 9.88 152.55 131.3 ~ 175.8			
	体重 (kg)	<35.0	7	(16.7)	5	(11.9)
		35.0 - <45.0	15	(35.7)	13	(31.0)
45.0 - <55.0		18	(42.9)	19	(45.2)	
≥55.0		2	(4.8)	5	(11.9)	
平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値		43.35 ± 8.27 43.55 27.8 ~ 64.3	45.01 ± 8.56 45.65 27.2 ~ 62.9			
病型		鼻閉型	10	(23.8)	11	(26.2)
		充全型	32	(76.2)	31	(73.8)
重症度	軽症					
	中等症	4	(9.5)	7	(16.7)	
	重症	24	(57.1)	20	(47.6)	
	最重症	14	(33.3)	15	(35.7)	

( ) 内は%を示す。

A→P群：第1期にONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A群：第1期にプラセボを投与，第2期にONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

有効性の解析を実施するにあたり，本試験におけるクロスオーバーの成立の可否を検討した。

主要評価項目である重み付き鼻症状合計スコアの投与前値について，投与群ごとに第1期と第2期の差の平均値を算出し，t検定による投与群間比較の結果を表2.7.6.1-4に示した。投与群間に有意差は認められなかった（t検定，p=0.8203）ことから，薬剤の持ち越し効果は認められないと判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.1-4 各投与時期の重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) の投与前値の差の群間比較**  
解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>	対象例数	差の平均値	標準偏差	p値 <sup>b)</sup>
A→P群	35	-0.0	1.0	p=0.8203 N.S.
P→A群	39	-0.1	0.9	

a) A→P群：第1期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A群：第1期にプラセボを投与，第2期にONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日を投与。

b) p値はt検定による投与群間比較に基づく

\* : p<0.15, N.S. : p≥0.15

次に，群効果及び時期効果の検討を行うため，群効果と時期効果を要因に含んだ共分散分析を実施した．その結果を表 2.7.6.1-5 に示した．群効果（共分散分析，p=0.3325）及び時期効果（共分散分析，p=0.3475）ともに確認されなかった．

**表 2.7.6.1-5 群効果，時期効果の検討**

解析対象集団：PPS

	F値	p値 <sup>b)</sup>
対象例数	74	74
共変量 <sup>a)</sup>	19.70	p<0.0001 *
群効果	0.95	p=0.3325 N.S.
時期効果	0.89	p=0.3475 N.S.
薬剤効果	20.23	p<0.0001 *

a) 花粉曝露入室前の重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2)

b) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

以下のモデルを用いて実施した．

重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) = 共変量 + 群効果 + 時期効果 + 薬剤効果

その他，投与時期及び薬剤群ごとの重み付き鼻症状合計スコアの平均値±標準偏差を [5.3.5.1-1] 治験総括報告書に示した．第1期と第2期ともに ONO-1078DS 群とプラセボ群の位置関係に違いはなかったことから，交互作用（時期効果×薬剤効果）はないと判断した．

以上より，クロスオーバーは成立していると判断した．

#### 4) 結果

##### (1) 有効性

以下に有効性の主たる解析対象集団である PPS における解析結果を示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

a) 主要評価項目

主要評価項目である花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉を1：1：2の割合で構成した鼻症状合計スコア）の共分散分析の結果を表2.7.6.1-6に示した。花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアのONO-1078DS群とプラセボ群との差は-0.62（95%信頼区間[-0.89, -0.34]）であり、有意差が認められた（共分散分析,  $p < 0.0001$ ）。

また、感度解析として、主要評価項目である重み付き鼻症状合計スコアについて、薬剤群間比較を対応のあるt検定で行った結果を表2.7.6.1-7に示した。ONO-1078DS群とプラセボ群との最小二乗平均の差は-0.61（95%信頼区間[-0.91, -0.32]）であり、有意差が認められ（対応のあるt検定,  $p < 0.0001$ ），主要評価項目に対する主たる解析と同様の結果となった。

表 2.7.6.1-6 重み付き鼻症状合計スコア（1,1,2）に対する共分散分析

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例			74	74
花粉曝露室入室中の 重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	1.86 ± 1.49	2.47 ± 1.56
		中央値	1.67	2.33
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.62 [-0.89, -0.34]	
		共分散分析 <sup>d)</sup>	$p < 0.0001$ *	

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

a) 第1期、第2期のデータを用いる。

b) くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2で構成した鼻症状合計スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差。

d) \* :  $p < 0.031$ , N.S. :  $p \geq 0.031$

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.1-7 重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) に対する対応のある t 検定

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例			74	74
花粉曝露室入室中の 重み付き鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	1.86 ± 1.49	2.47 ± 1.56
		中央値	1.67	2.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 6.7	0.0 ~ 6.8	
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と 95%信頼区間	-0.61 [ -0.91, -0.32 ]	
		対応のある t 検定 <sup>d)</sup>	p<0.0001 *	

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2で構成した鼻症状合計スコア.

c) 推定値は対応のある t 検定により算出した平均値の差.

d) \* : p<0.031, N.S. : p≥0.031

b) 副次的評価項目

1. 花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア

花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉を 1：1：1 の割合で構成した鼻症状合計スコア）の共分散分析の結果を表 2.7.6.1-8 に示した．花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコアの ONO-1078DS 群とプラセボ群との差は-0.37(95%信頼区間[-0.54, -0.20]) であり，有意差が認められた（共分散分析，p<0.0001）．

表 2.7.6.1-8 鼻症状合計スコアに対する共分散分析

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例			74	74
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	1.17 ± 0.95	1.55 ± 0.98
		中央値	1.00	1.50
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 4.3	0.0 ~ 3.7	
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95%信頼区間	-0.37 [ -0.54, -0.20 ]	
		共分散分析 <sup>c)</sup>	p<0.0001 *	

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる.

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差.

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2. 花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点の平均スコア

花粉曝露室入室中の鼻症状各スコアの 6 時点の平均スコアの共分散分析の結果を表 2.7.6.1-9 に示した。くしゃみスコアの ONO-1078DS 群とプラセボ群との差は-0.06 (95%信頼区間[-0.12, -0.00]) で、有意差が認められた (共分散分析, p=0.0339)。鼻汁スコアの ONO-1078DS 群とプラセボ群との差は-0.08 (95%信頼区間[-0.14, -0.02]) で、有意差が認められた (共分散分析, p=0.0133)。鼻閉スコアの ONO-1078DS 群とプラセボ群との差は-0.25 (95%信頼区間[-0.36, -0.14]) であり、有意差が認められた (共分散分析, p<0.0001)。

表 2.7.6.1-9 鼻症状各スコアの平均スコアに対する共分散分析

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
PPS採用例			74	74
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 0.26	0.24 ± 0.29
		中央値	0.00	0.17
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 1.0	0.0 ~ 1.0	
ブラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95% 信頼区間	-0.06 [ -0.12, -0.00 ]		
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.0339 *		
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	0.30 ± 0.34	0.39 ± 0.37
		中央値	0.17	0.33
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 1.0	0.0 ~ 1.5	
ブラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95% 信頼区間	-0.08 [ -0.14, -0.02 ]		
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.0133 *		
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア <sup>a)</sup>	要約統計量	例数	74	74
		平均値 ± 標準偏差	0.69 ± 0.58	0.92 ± 0.64
		中央値	0.58	0.83
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 2.3	0.0 ~ 3.2	
ブラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95% 信頼区間	-0.25 [ -0.36, -0.14 ]		
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p<0.0001 *		

ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析により算出した最小二乗平均値の差。

c) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

3. 花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状合計スコア及び重み付き鼻症状合計スコア

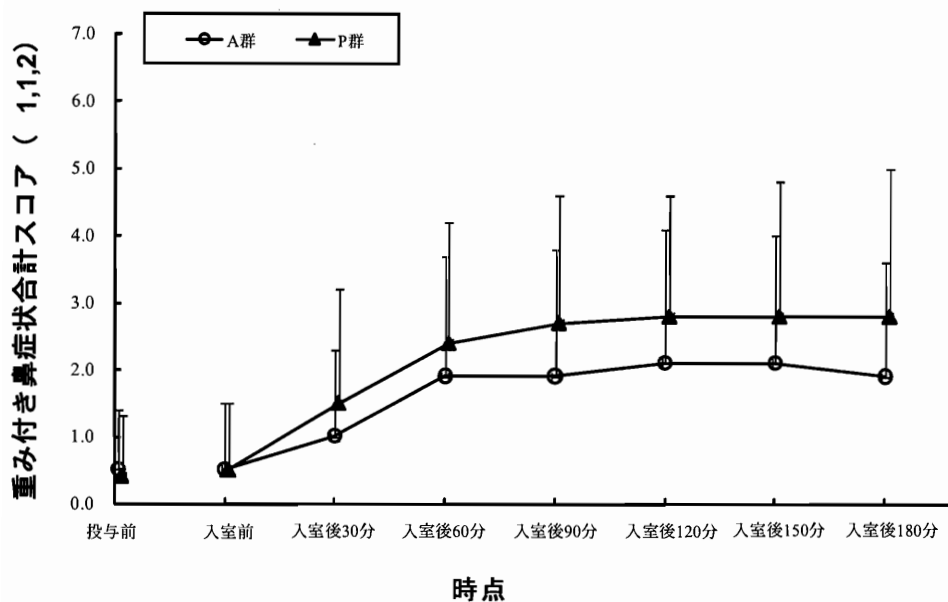
花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状合計スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉を 1 : 1 : 1 の割合で構成した鼻症状合計スコア) 及び重み付き鼻症状合計スコア (くしゃみ, 鼻汁,

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

鼻閉を 1:1:2 の割合で構成した鼻症状合計スコア) の共分散分析の結果を図 2.7.6.1-2, [5.3.5.1-1]治験総括報告書に示した。

鼻症状合計スコアの推移において、ONO-1078DS 群は花粉曝露室入室後の全ての時点において、プラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 30, 90, 120, 180 分後の時点において有意差が認められた (共分散分析)。

重み付き鼻症状合計スコア (1:1:2) の推移において、ONO-1078DS 群は花粉曝露室入室後の全ての時点において、プラセボ群より有意に下回った (共分散分析)。



解析対象集団: PPS

図 2.7.6.1-2 薬剤群ごとの重み付き鼻症状合計スコア (1,1,2) の要約統計量の推移

### 4. 花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状各スコア

花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状各スコアの共分散分析の結果を図 2.7.6.1-3～図 2.7.6.1-5, [5.3.5.1-1]治験総括報告書に示した。

くしゃみスコアの推移において、ONO-1078DS 群は花粉曝露室入室後 120, 150, 180 分後の時点において、プラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 120, 180 分後の時点において有意差が認められた (共分散分析)。

鼻汁スコアの推移において、ONO-1078DS 群は花粉曝露室入室後 30, 60, 90, 120, 180 の時点において、プラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 90 分後の時点において有意差が認められた (共分散分析)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

鼻閉スコアの推移において、ONO-1078DS 群は花粉曝露室入室後の全ての時点において、プラセボ群より低値を示し、花粉曝露室入室後 60, 90, 120, 150, 180 分後の時点において有意差が認められた（共分散分析）。

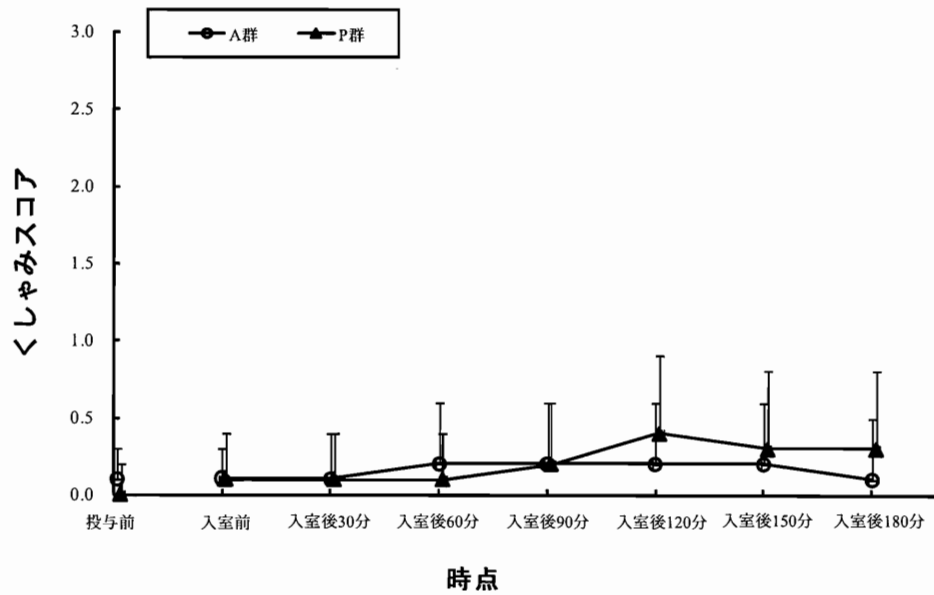


図 2.7.6.1-3 薬剤群ごとのくしゃみスコアの要約統計量の推移

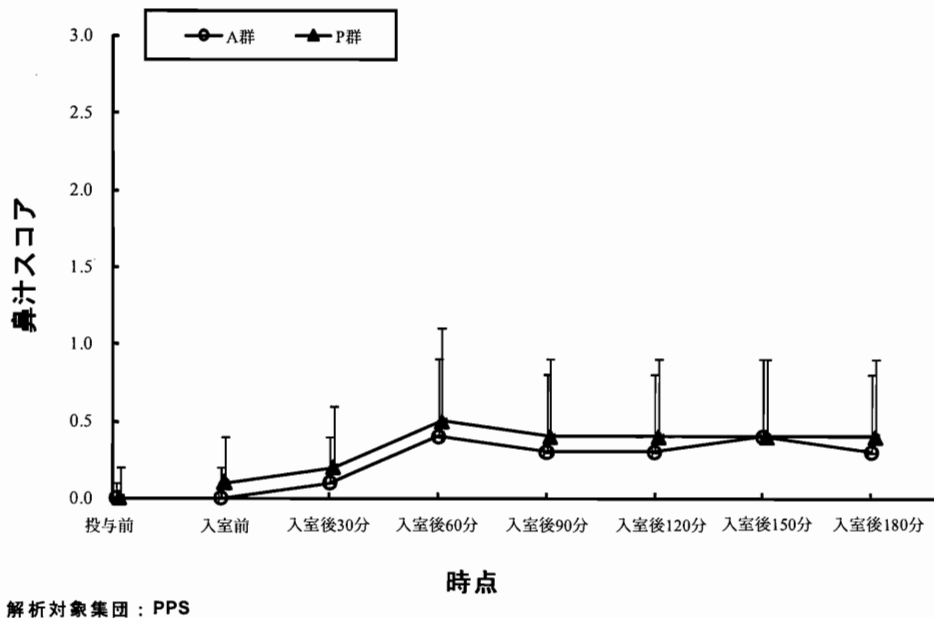
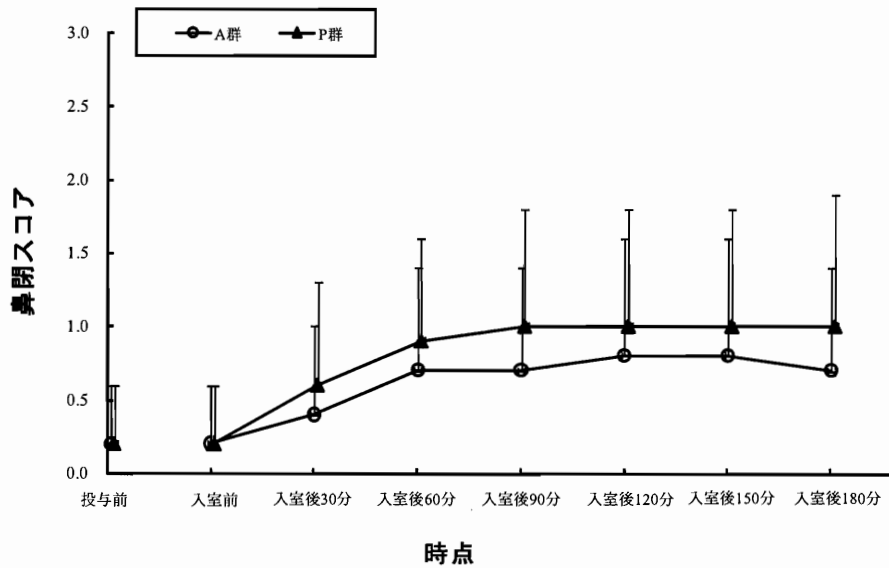


図 2.7.6.1-4 薬剤群ごとの鼻汁スコアの要約統計量の推移

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%



解析対象集団：PPS

図 2.7.6.1-5 薬剤群ごとの鼻閉スコアの要約統計量の推移

(2) 安全性

有害事象の発現例数とその内訳を集計するにあたり、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA version 13.1J の基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

a) 有害事象発現率及び副作用発現率の分析

治験薬投与後に発現した各投与群の有害事象、副作用発現率を表 2.7.6.1-10 に示した。

有害事象発現率は ONO-1078DS 群 14.5% (12/83 例)、プラセボ群 12.2% (10/82 例) であり、各投与群の有害事象発現率に有意差は認められなかった (McNemar 検定,  $p=1.0000$  N.S.)。副作用発現率は ONO-1078DS 群 4.8% (4/83 例)、プラセボ群 4.9% (4/82 例) であり、各投与群の副作用発現率に有意差は認められなかった (McNemar 検定,  $p=1.0000$  N.S.)。ONO-1078DS 群で認められた副作用はいずれも軽度であり、治験薬投与終了後に消失又は軽快した。

有害事象の項目別発現頻度及び副作用の項目別別発現頻度を表 2.7.6.1-11, [5.3.5.1-1] 治験総括報告書に示した。項目別の有害事象及び副作用の発現頻度について、ONO-1078DS 群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.1-10 有害事象及び副作用の発現率**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群		薬剤群		
解析項目		ONO-1078DS	プラセボ	McNemar検定 <sup>a)</sup>
有害事象	発現例数 / 対象例数	12 / 83	10 / 82	p=1.0000 N.S.
	発現率 (%)	(14.5)	(12.2)	
副作用	発現例数 / 対象例数	4 / 83	4 / 82	p=1.0000 N.S.
	発現率 (%)	(4.8)	(4.9)	

有害事象及び副作用の集計対象として、「第1期」は、移行期、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに発現した有害事象及び副作用を含む。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

引用：[総括報告書-表 12.2.1-1]

表 2.7.6.1-11 有害事象及び副作用の項目別発現頻度  
解析対象集団：安全性解析対象集団

薬剤群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	発現例数	発現率 (%)	発現例数
全体	12 / 83 (14.5)	10 / 82 (12.2)	4 / 83 (4.8)	4 / 82 (4.9)	4 / 82 (4.9)	7
眼障害	1 / 83 (1.2)					
アレルギー性結膜炎	1 / 83 (1.2)					
胃腸障害						
嘔吐		1 / 82 (1.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 / 83 (1.2)	1 / 82 (1.2)	1 / 83 (1.2)	1 / 83 (1.2)	1 / 83 (1.2)	
発熱	1 / 83 (1.2)					
感染症および寄生虫症	5 / 83 (6.0)	4 / 82 (4.9)				
胃腸炎	1 / 83 (1.2)					
ウイルス性胃腸炎	1 / 83 (1.2)					
インフルエンザ	2 / 83 (2.4)	1 / 82 (1.2)				
鼻咽頭炎	1 / 83 (1.2)	2 / 82 (2.4)				
中耳炎		1 / 82 (1.2)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」と判定され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1]

表 2.7.6.1-11 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

薬剤群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ
傷害、中毒および処置合併症	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
挫傷	1/83	(1.2)	1/82	(1.2)		
靭帯損傷	1/83	(1.2)	1/82	(1.2)		
臨床検査	4/83	(4.8)	4/82	(4.9)	3/83	(3.6)
血中ビリルビン増加	1/83	(1.2)	1/82	(1.2)	1/82	(1.2)
リンパ球数増加	1/83	(1.2)	1/82	(1.2)	1/82	(1.2)
単球数増加	1/83	(1.2)				
好中球数減少	1/83	(1.2)				
白血球数減少	1/83	(1.2)				
好中球百分率減少			1/82	(1.2)	1/82	(1.2)
尿中蛋白陽性	2/83	(2.4)	2/82	(2.4)	2/83	(2.4)
リンパ球形態異常			1/82	(1.2)	1/82	(1.2)
神経系障害	1/83	(1.2)				
頭痛	1/83	(1.2)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1]

表 2.7.6.1-11 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ	ONO-1078DS	プラセボ
薬剤群 <sup>a)</sup>						
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)
発疹	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7～8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1]

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

b) 比較的頻度の高い有害事象の分析

比較的良好に見られる有害事象（発現頻度 2%）を表 2.7.6.1-12 に示した。ONO-1078DS 群とプラセボ群との有害事象発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-12 比較的良好に見られる有害事象（2%以上）

解析対象集団：安全性解析対象集団

薬剤群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ONO-1078DS		プラセボ		ONO-1078DS		プラセボ		ONO-1078DS		プラセボ	
	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症												
インフルエンザ	2	83	(2.4)	1	82	(1.2)						
鼻咽喉炎	1	83	(1.2)	2	82	(2.4)						
臨床検査												
尿中蛋白陽性	2	83	(2.4)	2	82	(2.4)	2	83	(2.4)	2	82	(2.4)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 13.1を用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[5.3.5.2-1]治験総括報告書

c) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。また、投与中止の原因となった有害事象、程度が高度の有害事象など、他の重要な有害事象も認められなかった。

d) 臨床検査値の評価

血液学的検査・血液生化学的検査の推移、尿定性検査の推移、臨床検査値異常値の発現頻度、臨床検査値異常変動の発現頻度をそれぞれ、[5.3.5.2-1]治験総括報告書に示した。A→P群とP群→A群、ONO-1078DS群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。

e) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては測定しておらず、その他特筆すべき所見はなかった。

5) 結論

本試験において、小児の季節性アレルギー性鼻炎患者に対する ONO-1078DS 群の有効性が示された。また、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれの症状にも有効性が示され、小児においても成人と同様、3 主徴の中で鼻閉に最も効果が高いことが示された。安全性については、特筆すべき事項はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

2.7.6.2 ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

1) 試験方法

治験の標題	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅲ相試験 季節性アレルギー性鼻炎患者に対するプラセボを対照とした単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験
治験実施計画書番号	ONO-1078-40
治験責任医師	耳鼻咽喉科 医師
治験実施施設	耳鼻咽喉科
治験期間	20 年 月 日 (第1例目の組み入れ日) ~ 20 年 月 日 (最終症例の完了日)
開発フェーズ	第Ⅲ相試験
目的	ONO-1078 ドライシロップの季節性アレルギー性鼻炎患者に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした2群2期の単一施設二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により検討する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、クロスオーバー比較、プラセボ対照
治験方法	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、二重盲検法により、ONO-1078 ドライシロップ又はONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回(朝食後1包、夕食後1包)、0日(第1期治験薬投与開始日)の夕食後から7日後の朝食後(第1期)、14日後の夕食後から21日後の朝食後(第2期)まで、それぞれ7日間投与した。
被験者数	計画時：各群28例 計56例 解析時：登録例数：42例 安全性解析対象集団：42例 主たる解析対象集団 Per Protocol Set (以下、PPS) 採用例数：36例 副次的な解析対象集団 Full Analysis Set (以下、FAS) 採用例数：41例
対象	季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症)
選択基準	下記の基準をすべて満たす患児を対象として選択した。 1) 年齢 (同意取得時) : 10歳以上14歳以下 2) 体重 (第1期治験薬投与開始日) : 25 kg 以上 65 kg 未満 3) 身長 (第1期治験薬投与開始日) : 130 cm 以上 4) 最近2年間 (平成 年及び平成 年) にわたり、季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有した患児 5) アレルギー性の診断: 観察期に皮膚テスト (スギ) 又は血清 IgE 抗体定量 (スギ) を実施し、陽性の患児 なお、第1期治験薬投与開始日前の1年以内実施され、検査結果が保存されている場合は、その結果を基にしたアレルギー性の診断を可とした。 6) 観察期にスギ花粉による鼻誘発テストを実施し、鼻腔通気度の値が花粉曝露前と比較して花粉曝露後に1.5倍以上、かつ花粉曝露後の測定値が0.25 Pa/cm <sup>3</sup> /s以上の患児。ただし、完全鼻閉等により鼻腔通気度の測定値が得られない患児は選択しない。 7) 平成 年のスギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の病型が「鼻閉型」又は「鼻閉を主とする充全型」に該当する患児 8) 症状・服薬日誌を正確に記入できる患児 9) 性別: 不問 10) 入院・外来: 外来
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患児は除外した。 1) 急性鼻炎*, 単純性鼻炎, うっ血性鼻炎, 萎縮性鼻炎, 膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児 *: 観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は治験薬を投与しないこととした。 2) 鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児 3) アデノイド増殖症*や形態異常 (鼻中隔湾曲症, 肥厚性鼻炎, 後鼻孔閉鎖症) を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児 *: X線検査で確認した。なお、同意取得前に実施され、検査結果が保存されている場合は、その結果を基にした判定を可とした。 4) スギ花粉以外の重複抗原を有しており、これらにより中等症以上のアレルギー

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

性鼻炎症状を呈する患児																
アレルギー性鼻炎の重症度分類																
程度及び重症度	くしゃみ発作又は鼻漏 (くしゃみか鼻漏の強い方をとる)															
	++++    +++    ++    +    -															
鼻閉	++++ 最重症 最重症 最重症 最重症 最重症															
	+++ 最重症 重症 重症 重症 重症															
	++ 最重症 重症 中等症 中等症 中等症															
	+ 最重症 重症 中等症 軽症 軽症															
	- 最重症 重症 中等症 軽症 無症状															
くしゃみ・鼻汁型： <input type="checkbox"/> 鼻閉型： <input type="checkbox"/> 充全型： <input type="checkbox"/>																
<p>5) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患児。ただし、観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。</p> <p>6) 下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある患児</p> <p>7) 気管支喘息を合併している患児</p> <p>8) 第1期治験薬投与開始日前の30日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上、又はAST (GOT)、ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患児</p> <p>9) 第1期治験薬投与開始日前の30日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患児</p> <p>10) 薬剤に対する重篤なアレルギー既往のある患児</p> <p>11) アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患の既往症や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される患児</p> <p>12) 観察期開始までに他のすべての治験薬の投与終了後4カ月を経過していない患児</p> <p>13) 精神性疾患の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患児</p> <p>14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不相当と判断した患児</p>																
被験薬 用量及び製造番号	被験薬：ONO-1078 ドライシロップ（一般名：برانلカست水和物） 被験薬のプラセボ：ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ 用量：ONO-1078 ドライシロップ群：برانلカست水和物として5.7～8.0 mg/kg/日 ロット番号：X9X1P（第1期用治験薬）、X9X2P（第2期用治験薬）															
投与方法	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th colspan="2">第1期</th> <th colspan="2">第2期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グループ1</td> <td>朝食後 ●</td> <td>夕食後 ●</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> </tr> <tr> <td>グループ2</td> <td>朝食後 ○</td> <td>夕食後 ○</td> <td>朝食後 ●</td> <td>夕食後 ●</td> </tr> </tbody> </table> <p>●：ONO-1078 ドライシロップ          ○：ONO-1078 プラセボドライシロップ</p> <p>ONO-1078 ドライシロップ又はONO-1078 プラセボドライシロップを1日2回（朝食後1包、夕食後1包、水又はぬるま湯に懸濁して服用）、0日（第1期治験薬投与開始日）の夕食後から7日後の朝食後（第1期）、14日後の夕食後から21日後の朝食後（第2期）にそれぞれ7日間投与した。7日後の朝食後及び21日後の朝食後は、治験実施医療機関にて投与した。</p>	投与群	第1期		第2期		グループ1	朝食後 ●	夕食後 ●	朝食後 ○	夕食後 ○	グループ2	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●
投与群	第1期		第2期													
グループ1	朝食後 ●	夕食後 ●	朝食後 ○	夕食後 ○												
グループ2	朝食後 ○	夕食後 ○	朝食後 ●	夕食後 ●												
治験期間	14日間（1期7日間、計2期）															

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

併用療法	<p>1) 同意取得時から治験薬投与開始 23 日後までに禁止される治療法（市販薬も含む）</p> <p>(1) 併用禁止薬剤：下記の薬剤の併用は禁止した。ただし、全身作用を有さないと考えられる局所投与剤（皮膚塗布剤、点眼剤、点耳剤、スプレー剤、口腔内塗布剤、眼軟膏など）は併用可能とした（局所投与剤のうち、鼻副鼻腔内への投与は禁止）。</p> <p>抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、生物製剤、ワクチン療法剤、抗コリン剤、ステロイド製剤、血管収縮剤、β刺激気管支拡張剤、漢方製剤</p> <p>(2) 本治験薬以外のすべての治験薬</p> <p>(3) 併用禁止療法：すべてのネブライザー療法（口腔及び鼻腔）</p> <p>(4) 鼻内処置</p> <p>2) 同意取得時から治験薬投与開始 23 日後までに許容される治療法</p> <p>上記の併用禁止薬剤・禁止療法以外の薬剤、下記の薬剤及び療方は併用可能とした。</p> <p>(1) 観察期における花粉曝露室退室 0 分後から -2 日まで、第 1 期の花粉曝露室退室 120 分後から 12 日後まで、及び第 2 期の花粉曝露室退室 120 分後以降、鼻症状が激しく、やむを得ない場合、メキタジンの頓用を可とした。</p> <p>(2) 減感作療法及び非特異的免疫療法は、観察期開始時点で治療開始後 6 カ月以上経過し維持療法中の患児について、治験期間を通じて同一条件で実施した。新たに開始しないこととした。</p> <p>(3) 観察期開始前より実施している合併症に対する治療は、同意取得時から治験薬投与開始 23 日後を通じて可能な限り内容を変更せず継続した。</p>
評価基準	<p>治験スケジュールは表 2.7.6.2-1 に示した。</p> <p>有効性の評価項目</p> <p>1) 主要評価項目：鼻腔通気度</p> <p>2) 副次評価項目：</p> <p>(1) 音響鼻腔開存度（最小断面積及び鼻腔容積）</p> <p>(2) ネーザルピークフロー</p> <p>(3) 下鼻甲介粘膜の腫脹のスコア</p> <p>(4) 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>有害事象発現率及びその内容、副作用発現率及びその内容</p>
統計的手法	<p>1) 解析対象集団</p> <p>有効性評価項目における主たる解析対象集団は、PPS とした。また、副次的に FAS での解析も行った。</p> <p>安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とした。ただし、安全性情報の報告は、(治療期用) 治験薬が投与されたすべての症例について行った。</p> <p>2) 有効性の解析（主要評価項目）</p> <p>(1) 解析項目</p> <p>花粉曝露室退室後計 5 時点（0, 30, 60, 90, 120 分）の鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の実測値より算出した曲線下面積</p> <p>(2) 解析方法</p> <p>a) 評価時点の実測値の推移より得られる曲線下面積</p> <p>ONO-1078 ドライシロップ群とプラセボ群の薬剤群間比較を、花粉曝露室入室前の値を共変量とした共分散分析を用いて実施する。</p> <p>3) 安全性の解析</p> <p>(1) 有害事象、副作用の発現率を算出し、薬剤群間比較を行う。</p> <p>(2) 有害事象（自覚症状、他覚所見及び一般臨床検査）は、因果関係別、程度別、器官別分類、項目別などの集計を行う。</p> <p>(3) 臨床検査値について、投与時期、評価時点、投与群ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度分布を作成する。また、各投与時期の治験薬投与開始前からの変化について、投与群内の比較を行う。更に、臨床検査の異常値の割合、異常変動の割合について集計する。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-1 治験スケジュール

	観察期		第1期					移行期		第2期				最終観察	中止時	
	-35~-2	-1	0	7	8	9	10~12	13	14	21	22	23	28			
文書同意の取得	●															
問診・診察	●		●	●						●	●			●	●	
患者背景調査	●		●													
アレルギー性の診断のための検査	●															
花粉曝露	●※1)			●							●					
治験薬の投与			←	→						←	→					
一般臨床検査	●		●	●						●	●				●※2)	
頭部X線所見	●															
有効性	鼻腔通気度、音響鼻腔開存度、下鼻甲粘膜の腫脹のスコア	●※3)		●	●						●	●				
	ネーザルピークフロー※4)	←		-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	→	
	自覚症状	●※3)	●※5)	●	●	●	●			●※5)	●	●	●	●		
有害事象			←	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	→	●

- ※1) 鼻誘発テストは、原則として選択基準6)以外の全ての選択基準及び除外基準について適格であることを確認した後に実施する。
- ※2) 8~13日後及び22~28日後の間に中止した症例については、中止時の検査は必須としない。
- ※3) 鼻誘発テスト時のみ評価を行う。
- ※4) -14日から23日後まで、毎日起床時及び就寝前に測定する。なお、有効性の評価には0, 7, 8, 9日後及び14, 21, 22, 23日後の測定値を用いる。
- ※5) 就寝前に評価する。

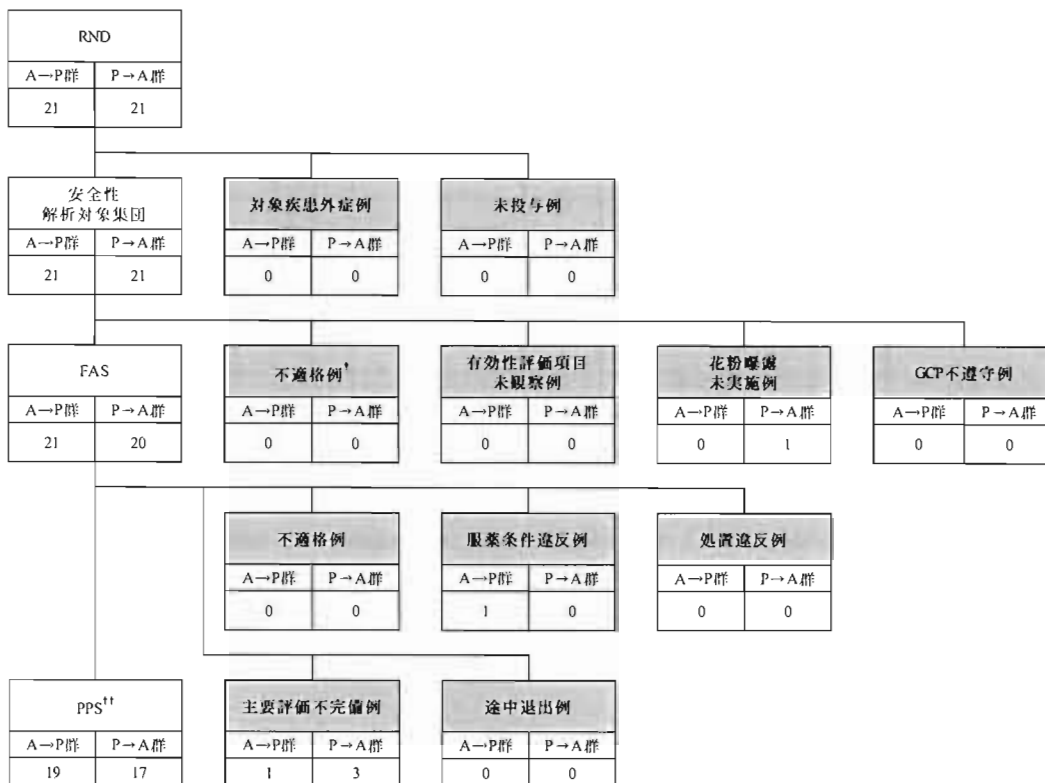
2) 被験者の内訳

登録されたすべての症例の構成及び集団の分類を図 2.7.6.2-1 に示した。

治験薬が割付けられた症例は 42 例、PPS 採用例は 36 例（ONO-1078DS→プラセボ群（以下、A→P 群）19 例、プラセボ→ONO-1078DS 群（以下、P→A 群）17 例）、FAS 採用例は 41 例（A→P 群 21 例、P→A 群 20 例）、安全性解析対象集団採用例は 42 例（A→P 群 21 例、P→A 群 21 例）であった。

全症例の解析上の取り扱い、データの採否及びその解析方法は、医学専門家の意見を参考に症例検討会において決定した。有効性の解析から除外された症例の一覧表を表 2.7.6.2-2 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%



† : 主要な登録基準を満たしていなかった症例  
 †† : 選択基準(7)～(10)のみ抵触する不適格例は含む

図 2.7.6.2-1 症例の構成

表 2.7.6.2-2 有効性の解析から除外された症例の一覧表

	該当例数 (薬剤番号)	内容	採否		
			PPS	FAS	安全性解析対象集団
評価データ不完備例	1例 (25番)	花粉曝露が行われていない症例	×	×	○
	4例 (6番, 13番, 24番, 51番)	「第1期及び第2期ともに治験薬投与開始前, 花粉曝露室入室前及び花粉曝露室退出後において主要評価項目が測定されている」に該当しない症例	×	○	○
服薬条件違反例	1例 (47番)	「投与最終日を含めた直前の連続3日以上服薬し, かつ直前3日間の服薬率が100%」に該当しない症例	×	○	○

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬割付け症例の背景因子の一様性を表 2.7.6.2-3 に示した.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-3 背景因子の一様性

解析対象集団：RND

項目	分類	A→P 群	P→A 群
	対象例数	21	21
性別	男	8 (38.1)	7 (33.3)
	女	13 (61.9)	14 (66.7)
年齢 (歳)	10	10 (47.6)	3 (14.3)
	11	3 (14.3)	4 (19.0)
	12	1 (4.8)	5 (23.8)
	13	3 (14.3)	6 (28.6)
	14	4 (19.0)	3 (14.3)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	11.4 ± 1.7 11.0 10 ~ 14	12.1 ± 1.3 12.0 10 ~ 14
身長 (cm)	130.0 - <140.0	5 (23.8)	3 (14.3)
	140.0 - <150.0	8 (38.1)	3 (14.3)
	150.0 - <160.0	6 (28.6)	10 (47.6)
	≥160.0	2 (9.5)	5 (23.8)
	平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	146.81 ± 9.23 144.50 132.9 ~ 167.0	153.08 ± 9.59 154.80 134.8 ~ 172.1
	体重 (kg)	<35.0	10 (47.6)
35.0 - <45.0		4 (19.0)	9 (42.9)
45.0 - <55.0		6 (28.6)	2 (9.5)
≥55.0		1 (4.8)	6 (28.6)
平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値		38.52 ± 9.97 35.30 25.1 ~ 60.3	45.20 ± 11.25 42.00 27.5 ~ 64.8
病型		くしゃみ・鼻汁型	
	鼻閉型	8 (38.1)	5 (23.8)
	充全型	13 (61.9)	16 (76.2)
重症度	軽症		
	中等症	3 (14.3)	5 (23.8)
	重症	12 (57.1)	11 (52.4)
	最重症	6 (28.6)	5 (23.8)

( ) 内は%を示す。

A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

有効性の解析を実施するにあたり，本試験におけるクロスオーバーの成立の可否を検討した。

主要評価項目である鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の投与前の値について，第1期と第2期の差を算出し，t検定による投与群間比較の結果を表 2.7.6.2-4 に示した。投与群間に有意な差は認められなかった (p=0.6971 N.S.) ことから，薬剤の持ち越し効果は認められないと判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-4 各投与時期の鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の投与前値の差の群間比較

解析対象集団：RND

投与群	対象例数	差の平均値	標準偏差	p値 <sup>a)</sup>
A→P群	21	0.072	0.283	p=0.6971 N.S.
P→A群	19	0.035	0.317	

a) p値はt検定による投与群間比較に基づく

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

次に、群効果及び時期効果の検討を行うため、群効果と時期効果を要因に含んだ共分散分析及び投与群ごとに主要評価項目である花粉曝露室退室後計5時点（0, 30, 60, 90, 120分）の実測値より算出した曲線下面積について第1期と第2期の和及び差を算出し、t検定による投与群間比較を実施した。それらの結果を表2.7.6.2-5及び表2.7.6.2-6に示した。群効果は確認されなかった（p=0.1429 N.S., p=0.2549 N.S.）が、時期効果があることが示唆された（p=0.0168, p=0.0455）。

表 2.7.6.2-5 群効果，時期効果の検討（1）

解析対象集団：RND

	F 値	p 値 <sup>a)</sup>
対象例数	42	42
群効果	2.27	p=0.1429 N.S.
時期効果	6.45	p=0.0168 *
薬剤効果	1.51	p=0.2271 N.S.

以下のモデルを用いて実施した。

花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積=群効果+時期効果+薬剤効果

a) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

表 2.7.6.2-6 群効果，時期効果の検討（2）

解析対象集団：RND

投与群 <sup>a)</sup>	対象例数	和の平均値	標準偏差	p 値 <sup>b)</sup>	差の平均値	標準偏差	p 値 <sup>b)</sup>
A→P 群	18	109.588	33.969	p=0.2549 N.S.	1.012	17.102	p=0.0455 *
P→A 群	16	96.305	32.621		-11.827	18.867	

花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積に対して、和と差を算出する。

a) A→P 群：第1期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与，第2期にプラセボを投与。

P→A 群：第1期にプラセボを投与，第2期に ONO-1078DS 5.7~8.0mg/kg/日を投与。

b) p 値は t 検定による投与群間比較に基づく

\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

主要評価項目である花粉曝露室退室後計5時点（0, 30, 60, 90, 120分）の実測値より算出した曲線下面積の平均値が、ONO-1078DS 及びプラセボともに第1期よりも第2期において下回っていた。したがって、第1期と第2期の間に時期効果があることが示唆されるものの、薬剤効果についての検討を妨げるものではないと判断した。

以上より、クロスオーバーは成立していると判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

4) 結果

(1) 有効性

以下に有効性の主たる解析対象集団である PPS における解析結果を示した。

a) 主要評価項目

主要評価項目である花粉曝露室退室後計 5 時点 (0, 30, 60, 90, 120 分) の鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値) の実測値より算出した曲線下面積を表 2.7.6.2-7 に示した。花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積のプラセボとの最小 2 乗平均の差は, -3.32 (95%信頼区間[-11.56, 4.92]) であり, 本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析, p=0.4021 N.S.) .

**表 2.7.6.2-7 鼻腔通気度 (両側鼻腔抵抗値, 補完あり) の曲線下面積**  
解析対象集団: PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
PPS 採用例数		36	36
花粉曝露室退室後の 曲線下面積 <sup>a)</sup>	要約統計量	例数 36	36
		平均 ± 標準偏差 54.99 ± 26.19	60.35 ± 29.29
		中央値 49.09	49.88
		最小値 ~ 最大値 23.9 ~ 142.5	25.1 ~ 142.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>b)</sup> と 95%信頼区間 -3.32 [-11.56, 4.92]	
	共分散分析 <sup>c)</sup>	p=0.4021	N.S.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。欠測値の補完を行う。

b) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

c) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

b) 副次的評価項目

1. 音響鼻腔開存度 (最小断面積, 鼻腔容積)

花粉曝露室退室後計 5 時点 (0, 30, 60, 90, 120 分) の音響鼻腔開存度の値 (各評価時点の音響鼻腔開存度 (最小断面積, 鼻腔容積) の花粉曝露室入室前に対する比率) より曲線下面積値を算出した。花粉曝露室退室後の音響鼻腔開存度 (最少断面積) の曲線下面積のプラセボとの最小 2 乗平均の差は, 318.74 (95%信頼区間[-372.18, 1009.66]) であり, 本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析, p=0.3529 N.S.) .

花粉曝露室退室後の音響鼻腔開存度 (鼻腔容積) の曲線下面積のプラセボとの最小 2 乗平均の差は, 209.87 (95%信頼区間 [-199.07, 618.81]) であり, 本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析, p=0.3018 N.S.) .

2. ネーザルピークフロー (鼻呼吸時における最大呼気流量の補正值)

花粉曝露室入室中計 6 時点 (30, 60, 90, 120, 150, 180 分) 及び花粉曝露室退室後計 5 時点 (0, 30, 60, 90, 120 分) の補正值より曲線下面積を算出した。花粉曝露室入室中のネー

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

ザルピークフローの曲線下面積のプラセボとの最小 2 乗平均の差は、-1.51 (95%信頼区間 [-4.77, 1.74]) であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析,  $p=0.3496$  N.S.)

花粉曝露室退室後のネーザルピークフローの曲線下面積のプラセボとの最小 2 乗平均の差は、-0.86 (95%信頼区間 [-4.72, 3.00]) であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (共分散分析,  $p=0.6526$  N.S.)

### 3. 下鼻甲介粘膜の腫脹スコア, 鼻汁重量, くしゃみ発作回数, こう鼻回数及び鼻閉スコア

花粉曝露室退室後計 5 時点の下鼻甲介粘膜の腫脹のスコア及び鼻汁重量, 花粉曝露室入室中計 6 時点及び花粉曝露室退室後計 5 時点のくしゃみ発作回数, こう鼻回数及び鼻閉スコアより曲線下面積を算出した。その結果, いずれの評価項目においても, 本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

#### c) 計画されていなかった解析

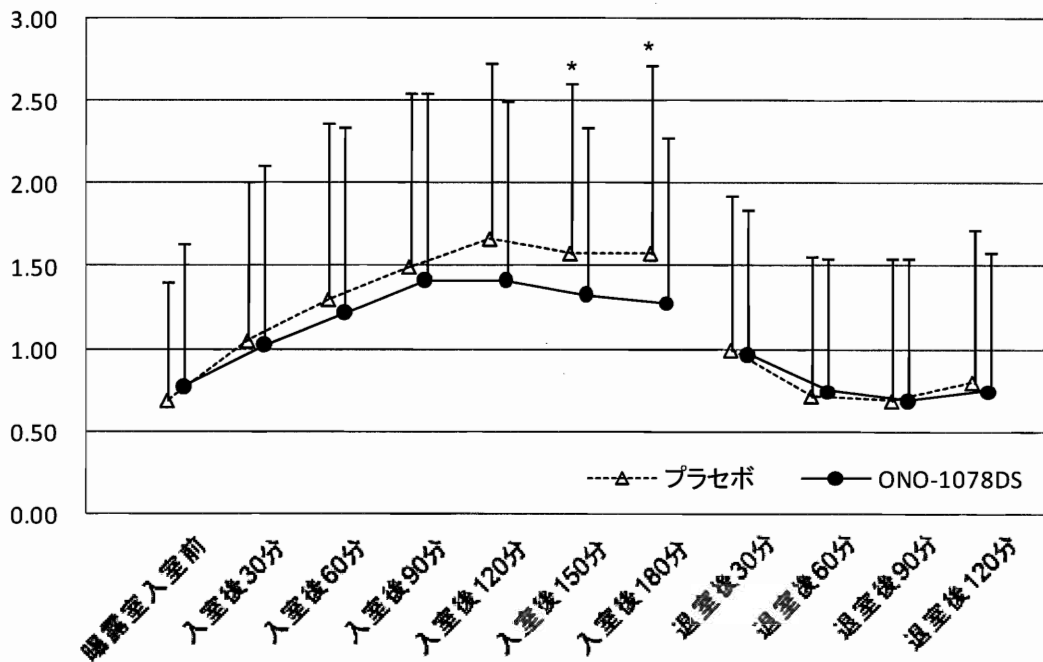
主要評価項目として設定した鼻腔通気度において, ONO-1078DS のプラセボに対する有意差が認められなかった原因を探索する一環として, 花粉曝露による鼻症状の誘発状況の確認及び自覚症状スコアを用いた有効性の評価を行うために, 以下の計画されていなかった解析を実施した。

#### 1. 自覚症状における誘発状況の確認

自覚症状の一つである鼻閉スコアの推移図 (平均値+標準偏差) を図 2.7.6.2-2 に示した。鼻閉スコアに関しては, 花粉曝露室入室中はプラセボ及び ONO-1078DS とともに症状が誘発 (鼻閉スコアが上昇) され, 花粉曝露終了後速やかに花粉曝露前の水準まで戻った。

以上の結果より, 花粉曝露終了後速やかに鼻閉スコアが花粉曝露前の水準まで戻ったことから, 花粉曝露室退室後の鼻腔通気度において, ONO-1078DS のプラセボに対する有意差が認められなかったと考える。また, 図 2.7.6.2-2 において, 花粉曝露室入室中は鼻閉が誘発されており, 花粉曝露室入室中であれば鼻症状が評価可能であることが示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%



推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

\*: p<0.05

図 2.7.6.2-2 鼻閉スコアの推移（平均+標準偏差）（解析対象集団：PPS）

2. 自覚症状による評価

a. 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの算出

鼻アレルギー診療ガイドラインの1日における鼻症状のスコア基準（表 2.7.6.2-8）を参考に、1日の基準を30分の評価に使い、30分ごとに評価された各時点のくしゃみ回数、こう鼻回数、鼻閉をスコア化し、下式より鼻症状合計スコアを算出した。

$$\text{鼻症状合計スコア} = \text{くしゃみスコア} + \text{鼻汁スコア} + \text{鼻閉スコア}$$

なお、花粉曝露室入室後180分間（全体）における鼻症状各スコアは、花粉曝露室入室後の計6時点<sup>a)</sup>における値の平均値、さらに鼻症状合計スコアについては、得られた鼻症状各スコアの平均値を上式に代入することにより求めた。

a) 入室後30分、60分、90分、120分、150分及び180分

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-8 鼻アレルギー診療ガイドラインの1日における鼻症状のスコアの基準

種類	程度	4点	3点	2点	1点	0点
		(++++)	(+++)	(++)	(+)	(-)
鼻閉 (1日の程度)	完全につまっている	鼻閉が非常に強く口呼吸がかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸がときどきあり	口呼吸はまったくないが鼻閉あり	なし	
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	+未満	
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	+未満	

b. 鼻症状合計スコア及び各スコアの評価

a. 鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）合計スコアの算出で算出した鼻症状合計スコア及び各スコアについて，ONO-1078DS のプラセボに対する有効性を花粉曝露室入室前の鼻症状合計スコア及び各スコアを共変量とした共分散分析により評価した（表2.7.6.2-9及び表2.7.6.2-10）．鼻症状合計スコア及び各スコアにおいてプラセボに対して有意差は認められなかったがONO-1078DS はプラセボより低値を示し，有効性を示唆する結果であった（共分散分析，鼻症状合計スコア； $p=0.0987$ ，くしゃみスコア； $p=0.2319$ ，鼻汁スコア； $p=0.2787$ ，鼻閉スコア； $p=0.1088$ ）．

また，花粉曝露室入室中の推移では，鼻症状合計スコア又は鼻閉スコアにおいて花粉曝露室入室後 150 分や 180 分の時点でONO-1078DS はプラセボに対して有意差が認められた（図2.7.6.2-3）．

表 2.7.6.2-9 鼻症状合計スコア

解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	36 36 2.07 ± 1.34 2.34 ± 1.39 1.75 2.08 0.0 ~ 5.5 0.0 ~ 5.5
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.31 [-0.68, 0.06]
		共分散分析 <sup>d)</sup>	$p=0.0987$ N.S.

a) 第1期，第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）各スコアの6時点（30分，60分，90分，120分，150分，180分）の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として，薬剤群，投与群，投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \* :  $p<0.05$ , N.S. :  $p\geq 0.05$

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.2-10 鼻症状各スコア**

解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	36
		平均 ± 標準偏差	0.36 ± 0.39
		中央値	0.33
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 2.0
		点推定値 <sup>c)</sup> と 95%信頼区間	-0.04 [ -0.12, 0.03 ]
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.2319 N.S.
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	36
		平均 ± 標準偏差	0.43 ± 0.43
		中央値	0.33
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 1.7
		点推定値 <sup>c)</sup> と 95%信頼区間	-0.07 [ -0.21, 0.06 ]
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.2787 N.S.
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	36
		平均 ± 標準偏差	1.28 ± 0.96
		中央値	1.00
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 3.8
		点推定値 <sup>c)</sup> と 95%信頼区間	-0.22 [ -0.49, 0.05 ]
		共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.1088 N.S.

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \* : p<0.05, N.S. : p≥0.05

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

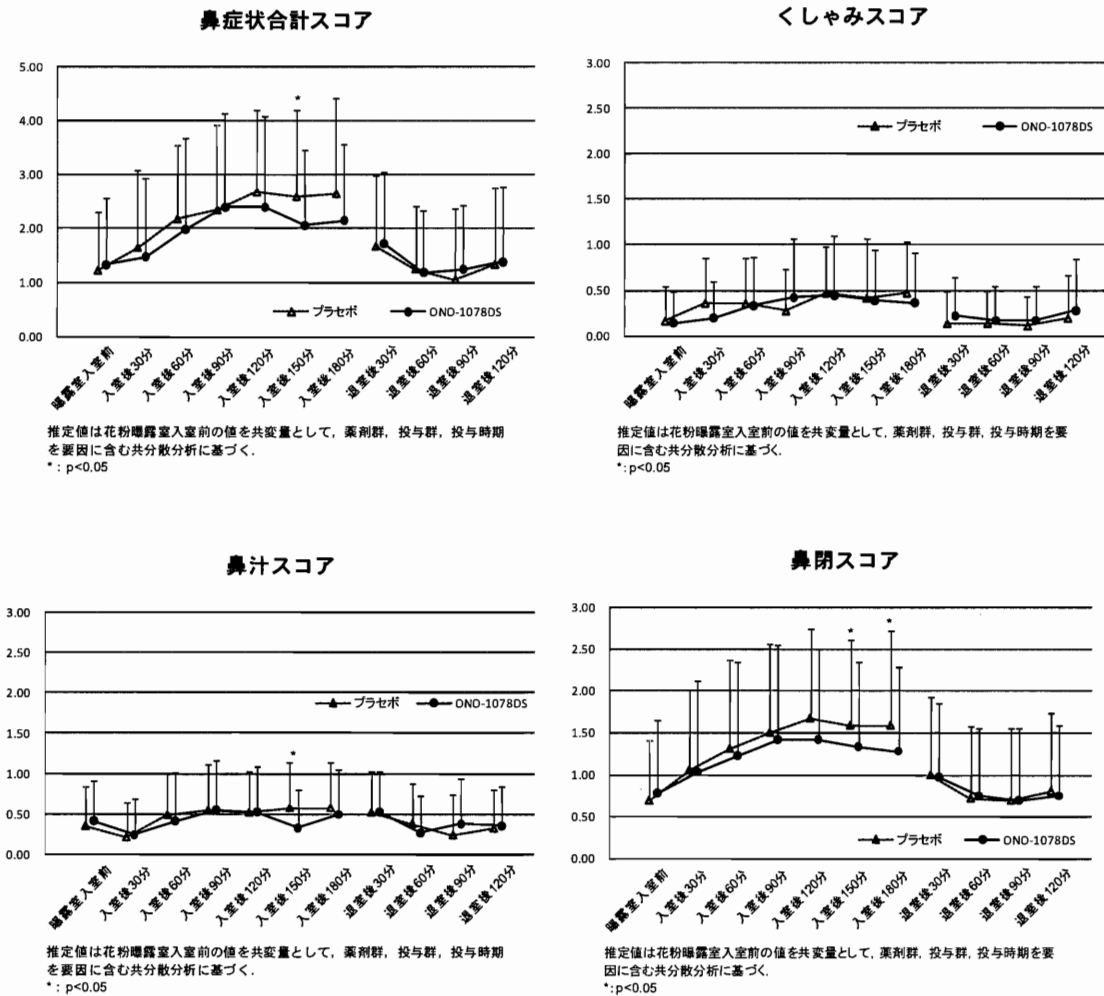


図 2.7.6.2-3 鼻症状スコアの推移（平均+標準偏差）（解析対象集団：PPS）

3. 花粉曝露試験における鼻症状の感度の高い患児集団及び評価方法の検討

通年性アレルギー性鼻炎合併例は、常に抗原に曝露されているため非合併例よりも鼻症状スコアのベースラインの値が高い傾向にあり、花粉曝露による鼻症状の一時的な変化を感度良く捉えることができない可能性がある。また、本試験の選択基準に設定しているように、花粉曝露による誘発が起こらない患児に関しては適切な評価が行えない。したがって、これら臨床的な観点より通年性アレルギー性鼻炎合併例及び観察期の花粉曝露において鼻症状が誘発されない患児を除外した成績について検討した。また、評価方法については、臨床的な観点より成人と小児で病態が変わらないことを踏まえると、ONO-1078DS の薬剤効果はロイコトリエンが関与する鼻閉に強く見られることが予想できる。したがって、鼻症状合計スコアを算出する際の鼻閉スコアに重み付けをする評価方法について検討した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

a. 部分集団の検討

(a) 通年性アレルギー性鼻炎合併／非合併

図 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-5 に示したように、通年性アレルギー性鼻炎合併例は、非合併例と比較してプラセボ投与期において花粉曝露による鼻症状の誘発が十分ではなく、合併例では鼻症状合計スコアが ONO-1078DS とプラセボで同様な推移を辿った。鼻症状各スコアにおいては、合併例ではくしゃみスコアではほとんど変化がなく、鼻汁スコアに至っては入室前よりも改善する傾向が認められた（表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12）。また、鼻閉スコアにおいては ONO-1078DS 及びプラセボで同様な推移を辿った。一方で、非合併例では、鼻症状合計スコア又は鼻閉スコアにおいてプラセボに対して花粉曝露室入室中の花粉曝露室入室後 60 分、120 分、150 分、180 分の時点で有意差が認められ（図 2.7.6.2-5），花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいて有意差が認められた（表 2.7.6.2-13 及び表 2.7.6.2-14）。

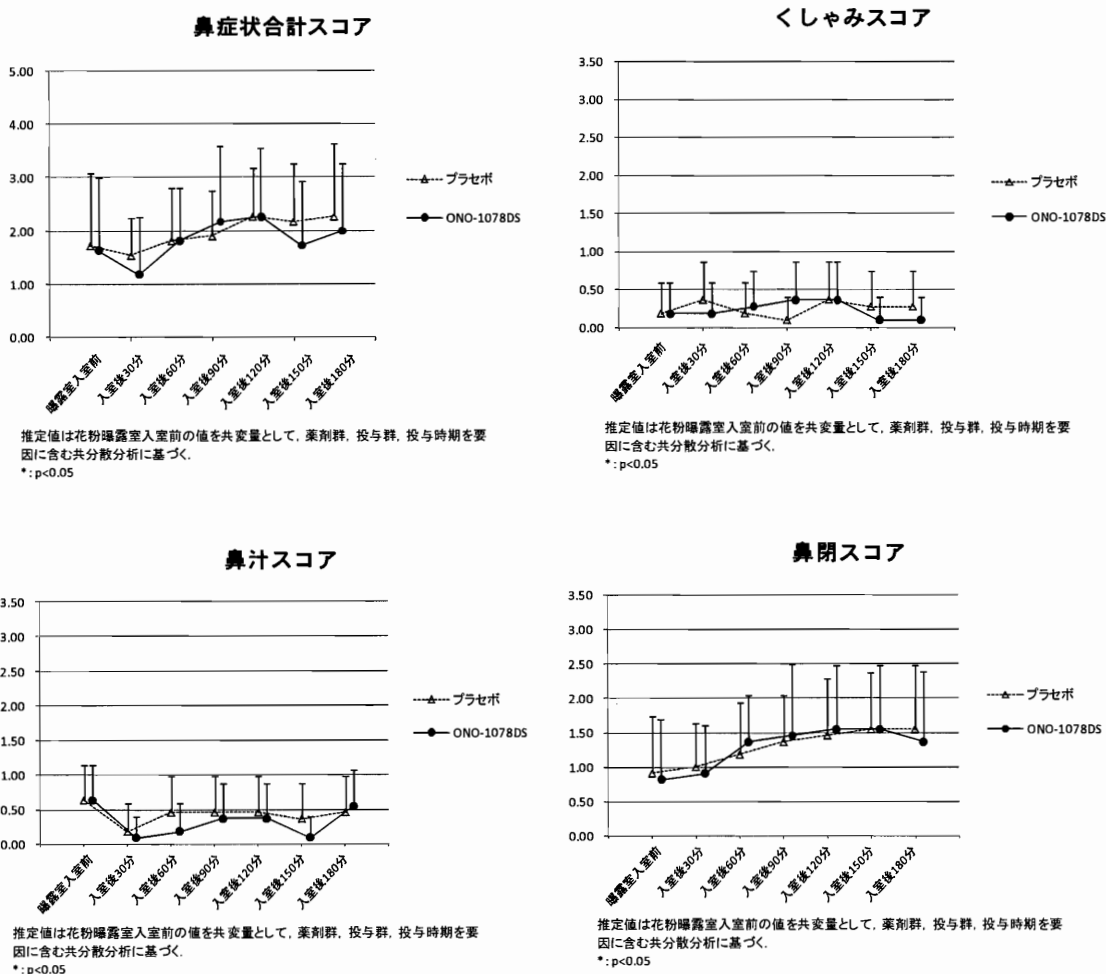


図 2.7.6.2-4 通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状スコアの推移

(平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

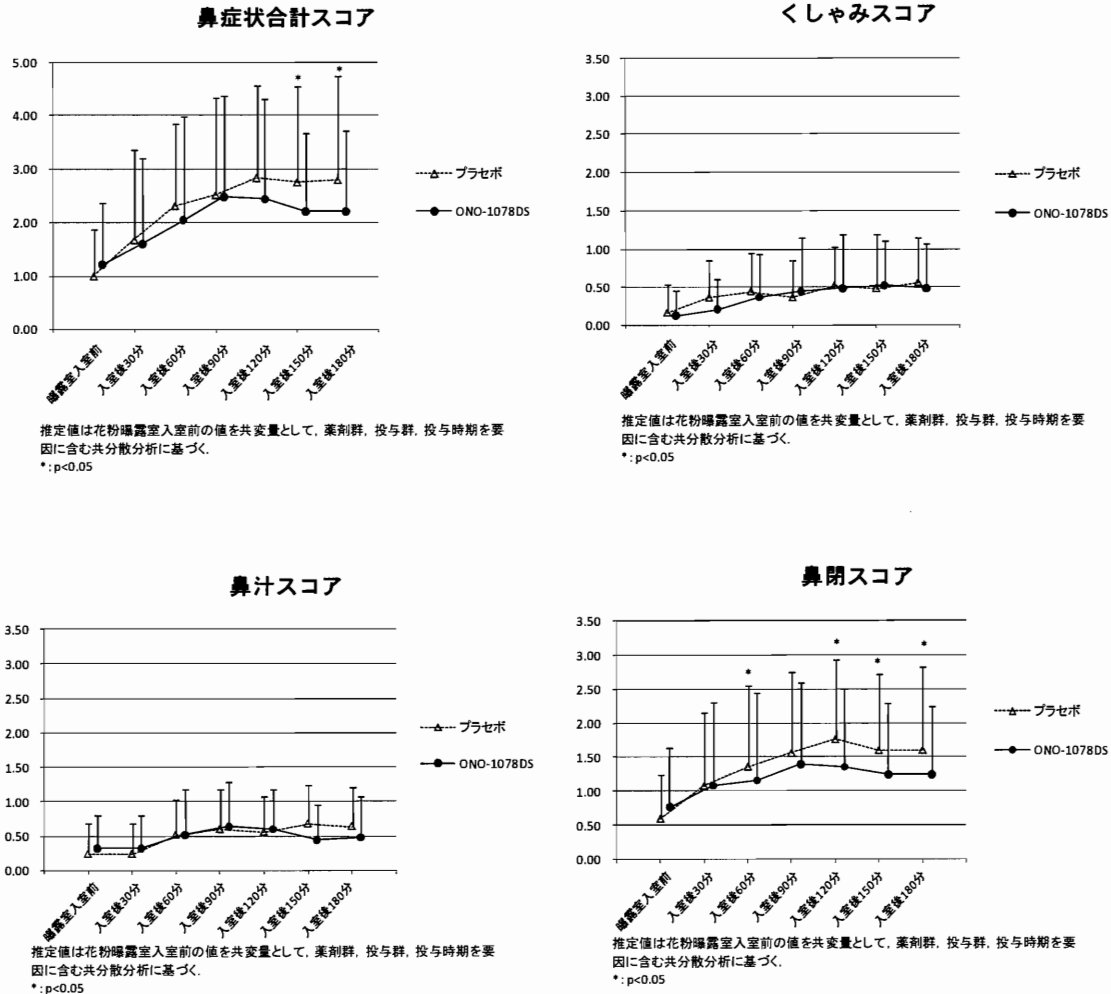


図 2.7.6.2-5 通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状スコアの推移  
 (平均+標準偏差) (解析対象集団: PPS)

表 2.7.6.2-11 通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状合計スコア  
 解析対象集団: PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 11	11
		平均 ± 標準偏差 1.86 ± 0.94	2.00 ± 0.71
		中央値 1.83	2.17
		最小値 ~ 最大値 0.0 ~ 3.3	0.2 ~ 2.8
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間 0.01 [ -0.54, 0.55 ]	
		共分散分析 <sup>d)</sup> p=0.9730 N.S.	

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。  
 b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。  
 c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として、薬剤群、投与群、投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。  
 d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-12 通年性アレルギー性鼻炎合併例における鼻症状各スコア

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	11	11
		平均 ± 標準偏差	0.23 ± 0.26	0.26 ± 0.23
		中央値	0.17	0.17
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 0.8	0.0 ~ 0.7
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.08 [ -0.24 , 0.08 ]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.2859 N.S.		
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	11	11
		平均 ± 標準偏差	0.27 ± 0.24	0.39 ± 0.32
		中央値	0.33	0.50
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 0.8	0.0 ~ 1.0
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.05 [ -0.28 , 0.18 ]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.6421 N.S.		
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	11	11
		平均 ± 標準偏差	1.36 ± 0.80	1.35 ± 0.69
		中央値	1.17	1.33
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 2.5	0.0 ~ 2.3
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	0.14 [ -0.37 , 0.66 ]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.5355 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

表 2.7.6.2-13 通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状合計スコア

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	25	25
		平均 ± 標準偏差	2.16 ± 1.50	2.49 ± 1.59
		中央値	1.50	1.83
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.5	0.0 ~ 5.5
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.57 [ -1.08 , -0.06 ]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0296 *		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.2-14 通年性アレルギー性鼻炎非合併例における鼻症状各スコア**  
解析対象集団：PPS

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中のくしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	25 0.41 ± 0.43 0.33 0.0 ~ 2.0
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	25 0.45 ± 0.38 0.50 0.0 ~ 1.5
		共分散分析 <sup>d)</sup>	-0.07 [-0.17, 0.02] p=0.1331 N.S.
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	25 0.50 ± 0.48 0.33 0.0 ~ 1.7
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	25 0.54 ± 0.39 0.50 0.0 ~ 1.2
		共分散分析 <sup>d)</sup>	-0.07 [-0.27, 0.13] p=0.4745 N.S.
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	25 1.25 ± 1.03 1.00 0.0 ~ 3.8
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	25 1.49 ± 1.08 1.00 0.0 ~ 3.8
		共分散分析 <sup>d)</sup>	-0.47 [-0.79, -0.15] p=0.0062 *

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコア。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

(b) 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期のいずれかの時点で1点以上上昇

(a) 通年性アレルギー性鼻炎合併/非合併で示した集団のうち, 花粉曝露により鼻症状の誘発が起こらなかった患児を除外した成績として, 鼻症状各スコアのいずれかが観察期のいずれかの時点で1点以上変化する条件を追加した際の結果を表2.7.6.2-15及び表2.7.6.2-16に示した。

花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいてONO-1078DSのプラセボに対する有意差が認められた(共分散分析, 鼻症状合計スコア p=0.0308, 鼻閉スコア p=0.0051)。その他のスコアについても, 点推定値ではプラセボに優っていた。

以上, (a) 通年性アレルギー性鼻炎合併/非合併及び (b) 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期のいずれかの時点で1点以上上昇より, 臨床的な観点からONO-1078DSのプラセボに対する有効性を評価するのに適切であると考えられた集団において, ONO-1078DSの有効性を示唆する傾向が認められ, 全体の集団と比較して有効性を評価する上で感度が高くなることが示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.2-15 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状合計スコア  
解析対象集団：PPS**

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	2.23 ± 1.49	2.59 ± 1.53
		中央値	1.75	2.08
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.5	0.5 ~ 5.5
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.59 [-1.11, -0.06]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0308 *		

- a) 第1期, 第2期のデータを用いる。  
b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。  
c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。  
d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

**表 2.7.6.2-16 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
いずれかの時点で1点以上上昇した症例における鼻症状各スコア  
解析対象集団：PPS**

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の くしゃみスコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	0.43 ± 0.43	0.47 ± 0.38
		中央値	0.33	0.50
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 2.0	0.0 ~ 1.5
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.07 [-0.17, 0.03]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.1501 N.S.		
花粉曝露室入室中の 鼻汁スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	0.52 ± 0.48	0.56 ± 0.38
		中央値	0.42	0.58
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 1.7	0.0 ~ 1.2
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.07 [-0.27, 0.14]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.5015 N.S.		
花粉曝露室入室中の 鼻閉スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	1.28 ± 1.04	1.56 ± 1.06
		中央値	1.00	1.00
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 3.8	0.2 ~ 3.8
プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.49 [-0.82, -0.16]		
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0051 *		

- a) 第1期, 第2期のデータを用いる。  
b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコア。  
c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。  
d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

b. 重み付き鼻症状合計スコア

a. 部分集団の検討で鼻症状合計スコアに対して実施した解析を重み付き鼻症状合計スコア(くしゃみ:鼻汁:鼻閉=1:1:2)に対して実施した(表2.7.6.2-17~表2.7.6.2-20)。

いずれの結果においても, a. 部分集団の検討で示した各集団の結果よりも薬剤効果が認められる結果となった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

したがって、臨床的な観点より他のスコアよりも鼻閉スコアに重み付けをした重み付き鼻症状合計スコアによって評価することで有効性を評価する上で感度が高くなることが示唆された。

表 2.7.6.2-17 重み付き鼻症状合計スコア

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	36	36
		平均 ± 標準偏差	3.35 ± 2.23	3.79 ± 2.32
		中央値	2.83	3.25
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 9.3
	ブラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-0.52 [ -1.15, 0.10 ]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0967 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコアより算出した重み付き鼻症状合計スコア。重みは (くしゃみ:鼻汁:鼻閉) = (1:1:2)。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

表 2.7.6.2-18 通年性アレルギー性鼻炎合併例における重み付き鼻症状合計スコア

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	11	11
		平均 ± 標準偏差	3.23 ± 1.72	3.35 ± 1.35
		中央値	3.00	3.83
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.8	0.2 ~ 5.2
	ブラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	0.14 [ -0.89, 1.17 ]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.7606 N.S.		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。重みは (くしゃみ:鼻汁:鼻閉) = (1:1:2)。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

表 2.7.6.2-19 通年性アレルギー性鼻炎非合併例における重み付き鼻症状合計スコア

解析対象集団：PPS

項目			ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数	25	25
		平均 ± 標準偏差	3.41 ± 2.45	3.98 ± 2.64
		中央値	2.67	2.83
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.0 ~ 9.3
	ブラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間	-1.04 [ -1.86, -0.23 ]	
	共分散分析 <sup>d)</sup>	p=0.0139 *		

a) 第1期, 第2期のデータを用いる。

b) 花粉曝露室入室中の鼻症状 (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉) 各スコアの6時点 (30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分) の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。重みは (くしゃみ:鼻汁:鼻閉) = (1:1:2)。

c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。

d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.2-20 通年性アレルギー性鼻炎非合併例かつ鼻症状各スコアのいずれかが観察期に  
 いずれかの時点で1点以上上昇した症例における重み付き鼻症状合計スコア  
 解析対象集団：PPS**

項目		ONO-1078DS	プラセボ
花粉曝露室入室中の 鼻症状合計スコア <sup>a) b)</sup>	要約統計量	例数 平均 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	24 4.15 ± 2.56 3.08 0.8 ~ 9.3
	プラセボとの差	点推定値 <sup>c)</sup> と95%信頼区間 共分散分析 <sup>d)</sup>	-1.08 [-1.92, -0.25] p=0.0135 *

- a) 第1期, 第2期のデータを用いる。  
 b) 花粉曝露室入室中の鼻症状(くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)各スコアの6時点(30分, 60分, 90分, 120分, 150分, 180分)の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア。重みは(くしゃみ:鼻汁:鼻閉) = (1:1:2)。  
 c) 推定値は花粉曝露室入室前の値を共変量として, 薬剤群, 投与群, 投与時期を要因に含む共分散分析に基づく。  
 d) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

(2) 安全性

有害事象の発現例数とその内訳を集計するにあたり, 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA version 12.1J の基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

a) 有害事象発現率及び副作用発現率の分析

治験薬投与後に発現した各投与群の有害事象, 副作用発現率を表 2.7.6.2-21 に示した。

有害事象発現率は本剤群 15.0% (6/40 例), プラセボ群 21.4% (9/42 例) であり, 各投与群の有害事象発現率に有意差は認められなかった (McNemar 検定, p=0.7744 N.S.)。副作用発現率は本剤群 2.5% (1/40 例), プラセボ群 2.4% (1/42 例) であり, 各投与群の副作用発現率に有意差は認められなかった (McNemar 検定, p=1.0000 N.S.)。いずれの副作用も経過は消失又は臨床的に重要でない程度となった。

有害事象の項目別発現頻度及び副作用の項目別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.2-22 に示した。項目別の有害事象及び副作用の発現頻度について, 本剤群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。

**表 2.7.6.2-21 有害事象及び副作用の発現率**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群		薬剤群		
解析項目		ONO-1078DS	プラセボ	McNemar 検定 <sup>a)</sup>
有害事象	発現例数 / 対象例数	6 / 40	9 / 42	p=0.7744 N.S.
	発現率 (%)	(15.0)	(21.4)	
副作用	発現例数 / 対象例数	1 / 40	1 / 42	p=1.0000 N.S.
	発現率 (%)	(2.5)	(2.4)	

( ) 内は%を示す。

有害事象及び副作用の集計対象として, 「第1期」は, 移行期, 「第2期」は, 第2期終了から最終観察までに発現した有害事象及び副作用を含む。

a) \*: p<0.05, N.S.: p≥0.05

引用：[総括報告書-表 12.2.1-2]

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.2-22 有害事象の項目別発現頻度

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	薬剤群						薬剤群					
	ONO-1078DS			プラセボ			ONO-1078DS			プラセボ		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数
全体	6	40	(15.0)	11	9	42	(21.4)	9	1	40	(2.5)	2
眼障害	1	40	(2.5)	1	2	42	(4.8)	2				
アレルギー性結膜炎	1	40	(2.5)	1	2	42	(4.8)	2				
胃腸障害	1	40	(2.5)	1	1	42	(2.4)	1				1
腹痛					1	42	(2.4)	1				1
下痢	1	40	(2.5)	1								
感染症および寄生虫症	2	40	(5.0)	2	2	42	(4.8)	2				
インフルエンザ					1	42	(2.4)	1				
鼻咽喉炎	1	40	(2.5)	1								
咽頭炎	1	40	(2.5)	1	1	42	(2.4)	1				
傷害、中毒および処置合併症	1	40	(2.5)	1	2	42	(4.8)	2				
性傷	1	40	(2.5)	1	2	42	(4.8)	2				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1Jを用いて読み替えた。

有害事象の集計対象として、「第1期」は、移行期、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに発現した有害事象を含む。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1, 表 14.3.1.3-1]

表 2.7.6.2-22 有害事象の項目別発現頻度 (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	薬剤群						薬剤群					
	ONO-1078DS			プラセボ			ONO-1078DS			プラセボ		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	対象 例数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	1	40	(2.5)	6	2	42	(4.8)	2	1	40	(2.5)	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	40	(2.5)	1					1	40	(2.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	40	(2.5)	1					1	40	(2.5)	1
尿中血陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中赤血球陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中白血球陽性	1	40	(2.5)	1								
尿沈渣陽性	1	40	(2.5)	1								
尿中蛋白陽性					2	42	(4.8)	2				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 12.1Jを用いて読み替えた。

有害事象の集計対象として、「第1期」は、移行期、「第2期」は、第2期終了から最終観察までに発現した有害事象を含む。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS5.7~8.0mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3-1, 表 14.3.1.3-1]

**b) 比較的頻度の高い有害事象の分析**

発現頻度 5%以上の有害事象は ONO-1078DS 群とプラセボ群のいずれにも認められなかった。

**c) 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象**

死亡例, その他の重篤な有害事象は認められなかった。また, 投与中止の原因となった有害事象, 程度が高度の有害事象など, 他の重要な有害事象も認められなかった。

**d) 臨床検査値の評価**

血液学的検査・血液生化学的検査の推移, 尿定性検査の推移, 臨床検査値異常値の発現頻度, 臨床検査値異常変動の発現頻度を検討した。表 2.7.6.2-23 に示したように, 全体を通して異常変動の発現頻度は低く, 本剤群とプラセボ群との間にも大きな違いはなかった。本剤群で 1 例 (ALT 上昇), プラセボ群で 1 例 (AST 上昇) の臨床検査値異常値が認められ, 副作用と判定された。本剤群において投与 7 日後に認められた ALT 上昇の程度は軽度であり, 被験者から追跡調査を拒否されたため, 軽快又は消失するまで追跡できなかったが, 無処置にて発現 21 日後には発現時より低値となったことが確認された (発現時: 50 U/L, 発現 21 日後: 45 U/L)。また, プラセボ群において投与 14 日後に認められた AST 上昇は, 程度は軽度であり, 無処置にて発現 7 日後に消失した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

**表 2.7.6.2-23 臨床検査値異常変動の発現頻度**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	薬剤群					
	ONO-1078DS			プラセボ		
検査項目	異常 例数	対象 例数	発現率 (%)	異常 例数	対象 例数	発現率 (%)
白血球数	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
好中球	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
リンパ球	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
好酸球	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
好塩基球	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
単球	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
赤血球数	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
ヘモグロビン	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
ヘマトクリット値	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
血小板数	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
総蛋白	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
アルブミン	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
総ビリルビン	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
AST (GOT)	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
ALT (GPT)	1	40	(2.5)	0	42	(0.0)
クレアチニン	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
BUN	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
総コレステロール	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
Na	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
K	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
Cl	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)

引用：[総括報告書-表 14.3.2-4]

**表 2.7.6.2-23 臨床検査値異常変動の発現頻度 (続き)**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群	薬剤群					
	ONO-1078DS			プラセボ		
検査項目	異常 例数	対象 例数	発現率 (%)	異常 例数	対象 例数	発現率 (%)
尿蛋白	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿糖	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿ウロビリノゲン	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿潜血	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿沈渣 (赤血球)	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿沈渣 (白血球)	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿沈渣 (上皮)	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)
尿沈渣 (円柱)	0	40	(0.0)	0	42	(0.0)

引用：[総括報告書-表 14.3.2-4]

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

e) バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては測定しておらず, その他, 特筆すべき所見はなかった.

5) 結論

本試験において, 鼻腔通気度を指標とした解析では, 統計学的には ONO-1078DS の有効性を示すことはできなかった. しかし, 計画していなかった解析であるが, 通年性アレルギー性鼻炎を合併した患児及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患児を除外してサブグループ解析を実施した結果, 花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア及び鼻閉スコアにおいて, 本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められ, 薬効が確認された. 安全性については, 臨床的に問題となるものは認めなかった.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

2.7.6.3 ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

1) 試験方法

試験の標題	ONO-1078 ドライシロップ 第Ⅱ相試験 通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検試験																												
試験実施計画書番号	ONO-1078-36																												
試験責任医師	[REDACTED]				他, 計 25 名																								
試験実施施設	25 施設																												
試験期間	20 年 月 日 (第 1 例目の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最終症例の最終投薬日)																												
開発フェーズ	第Ⅱ相試験																												
目的	ONO-1078 ドライシロップの通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する。 有効性の主要評価項目を投与終了時と対照観察期における鼻症状合計スコアの変化量とする。																												
試験デザイン	二重盲検, 無作為化, 並行群間比較, プラセボ対照																												
試験方法	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、対照観察期は単盲検法により、ONO-1078 プラセボドライシロップを 1 日 2 回 (朝食後 2 包, 夕食後 2 包), 1 週間投与した。治療期は二重盲検法にて ONO-1078 ドライシロップ L 群 (L 用量: 1.1~1.7 mg/kg/日, H 群 (H 用量: 5.6~8.3 mg/kg/日) 又は ONO-1078 プラセボドライシロップのいずれかを 1 日 2 回 (朝食後 2 包, 夕食後 2 包), 4 週間投与した。																												
被験者数	計画時: 目標症例数として 180 例 解析時: 本登録症例: 213 例 安全性解析対照集団: 212 例 Full Analysis Set (FAS): 212 例 Per Protocol Set (PPS): 195 例																												
対象	通年性アレルギー性鼻炎																												
選択基準	<p>下記の基準をすべて満たす患児を対象として選択した。</p> <p>1) 年齢 (同意取得時) : 4 歳以上 14 歳以下</p> <p>2) 体重 (本登録時点) : 12 kg 以上 65 kg 未満</p> <p>3) アレルギー性の診断: 対照観察期に実施し、皮膚テスト又は血清 IgE 抗体定量, 鼻誘発テスト, 鼻汁中好酸球数のうち 2 つ以上が陽性の患児</p> <p>4) 対照観察期に記入された鼻アレルギー日記を参考に、試験責任医師又は試験分担医師が問診を行い、鼻症状合計スコアで 4 点以上と判定した患児</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">程度</th> <th style="text-align: center;">++++ (4 点)</th> <th style="text-align: center;">+++ (3 点)</th> <th style="text-align: center;">++ (2 点)</th> <th style="text-align: center;">+ (1 点)</th> <th style="text-align: center;">- (0 点)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>くしゃみ発作<sup>注1)</sup> (1 日の平均 発作回数)</td> <td style="text-align: center;">21 回以上</td> <td style="text-align: center;">20~11 回</td> <td style="text-align: center;">10~6 回</td> <td style="text-align: center;">5~1 回</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>鼻汁<sup>注2)</sup> (1 日の平均 こう鼻回数)</td> <td style="text-align: center;">21 回以上</td> <td style="text-align: center;">20~11 回</td> <td style="text-align: center;">10~6 回</td> <td style="text-align: center;">5~1 回</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td style="text-align: center;">1 日中完全 につまっ ている</td> <td style="text-align: center;">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</td> <td style="text-align: center;">鼻閉が強 く、口呼吸 が 1 日の うち、とき どきあり</td> <td style="text-align: center;">口呼吸は 全くない が鼻閉あ り</td> <td style="text-align: center;">なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) くしゃみが 1 度に何度も続いても、くしゃみ発作は 1 回と数えた。          注 2) 1 度に何回鼻をかんでもこう鼻回数は 1 回と数えた。</p> <p>5) 性別: 不問          6) 入院・外来: 外来</p>					程度	++++ (4 点)	+++ (3 点)	++ (2 点)	+ (1 点)	- (0 点)	くしゃみ発作 <sup>注1)</sup> (1 日の平均 発作回数)	21 回以上	20~11 回	10~6 回	5~1 回	0	鼻汁 <sup>注2)</sup> (1 日の平均 こう鼻回数)	21 回以上	20~11 回	10~6 回	5~1 回	0	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	なし
程度	++++ (4 点)	+++ (3 点)	++ (2 点)	+ (1 点)	- (0 点)																								
くしゃみ発作 <sup>注1)</sup> (1 日の平均 発作回数)	21 回以上	20~11 回	10~6 回	5~1 回	0																								
鼻汁 <sup>注2)</sup> (1 日の平均 こう鼻回数)	21 回以上	20~11 回	10~6 回	5~1 回	0																								
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	なし																								
除外基準	<p>下記のいずれかの基準に該当する患児は除外した。</p> <p>1) 重複抗原として花粉があり、試験期間がその花粉飛散期に該当すると判断された患児</p> <p>2) 対照観察期に記入された鼻アレルギー日記において、1 日毎に算出されたくしゃみ、鼻汁、鼻閉の各スコアの合計が、対照観察期を通じて最大値と最小値の</p>																												

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

	<p>差で3点以上変動する患児</p> <p>3) 対照観察期の鼻アレルギー日記, 問診並びに鼻所見を総合的に勘案し, 鼻アレルギー日記に自覚症状を正確に反映できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患児        例: 鼻所見にて中鼻甲介がみえないにもかかわらず, 鼻閉の自覚症状を訴えない患児</p> <p>4) 急性鼻炎*, 単純性鼻炎, うっ血性鼻炎, 萎縮性鼻炎, 膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患児        *: 対照観察期に急性鼻炎などの急性感染症を併発した場合は治療期へ移行しない.</p> <p>5) 鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患児</p> <p>6) アデノイド増殖症や形態異常(鼻中隔彎曲症, 肥厚性鼻炎, 後鼻孔閉鎖症)を合併しており, これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患児</p> <p>7) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患児. ただし, 対照観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており, 維持療法中の場合は該当しない.</p> <p>8) 下鼻甲介粘膜切除術, 粘膜下鼻甲介骨切除術, 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術(電気凝固法, 凍結手術, レーザー手術法, トリクロール酢酸塗布)の既往歴のある患児</p> <p>9) 重症の気管支喘息を合併する患児</p> <table border="1" data-bbox="507 801 1347 1205"> <thead> <tr> <th>発作型</th> <th>症状程度並びに頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間欠型</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年に数回, 季節性に咳嗽, 軽度喘鳴が出現する</li> <li>・時に呼吸困難を伴うこともあるが, <math>\beta_2</math>刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し持続しない</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>軽症持続型</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/月以上, 1回/週末満</li> <li>・時に呼吸困難を伴うが持続は短く, 日常生活が障害されることは少ない</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>中等症持続型</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/週以上, 毎日持続しない</li> <li>・時に中・大発作となり日常生活が障害されることがある</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>重症持続型 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が毎日持続する</li> <li>・週に1~2回, 中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>重症持続型 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重症持続型 1 に相当する治療を行っていても症状が持続する</li> <li>・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し, 入院を繰り返す, 日常生活が制限される</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>注: 1年以内に意識障害を伴う大発作があった場合には, 間欠型であっても重症と判断し, 相当する長期治療管理を行うこととした.</p> <p>10) 治療期開始前の15日以内に測定された総ビリルビンが3.0 mg/dL以上, 又はAST (GOT), ALT (GPT) が施設正常値の2.5倍以上(あるいは100 IU/L以上)の患児</p> <p>11) 治療期開始前の15日以内に測定された血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患児</p> <p>12) 重篤なアレルギー既往のある患児</p> <p>13) 対照観察期開始までに他のすべての治験薬の投与終了後4カ月を経過していない患児</p> <p>14) その他, 治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不相当と判断した患児        例: 鼻汁が鼻腔内に充満しているにもかかわらず, 鼻をかむ習慣のない患児</p>	発作型	症状程度並びに頻度	間欠型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年に数回, 季節性に咳嗽, 軽度喘鳴が出現する</li> <li>・時に呼吸困難を伴うこともあるが, <math>\beta_2</math>刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し持続しない</li> </ul>	軽症持続型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/月以上, 1回/週末満</li> <li>・時に呼吸困難を伴うが持続は短く, 日常生活が障害されることは少ない</li> </ul>	中等症持続型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/週以上, 毎日持続しない</li> <li>・時に中・大発作となり日常生活が障害されることがある</li> </ul>	重症持続型 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が毎日持続する</li> <li>・週に1~2回, 中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される</li> </ul>	重症持続型 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重症持続型 1 に相当する治療を行っていても症状が持続する</li> <li>・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し, 入院を繰り返す, 日常生活が制限される</li> </ul>
発作型	症状程度並びに頻度												
間欠型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年に数回, 季節性に咳嗽, 軽度喘鳴が出現する</li> <li>・時に呼吸困難を伴うこともあるが, <math>\beta_2</math>刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し持続しない</li> </ul>												
軽症持続型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/月以上, 1回/週末満</li> <li>・時に呼吸困難を伴うが持続は短く, 日常生活が障害されることは少ない</li> </ul>												
中等症持続型	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が1回/週以上, 毎日持続しない</li> <li>・時に中・大発作となり日常生活が障害されることがある</li> </ul>												
重症持続型 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・咳嗽, 軽度喘鳴が毎日持続する</li> <li>・週に1~2回, 中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される</li> </ul>												
重症持続型 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重症持続型 1 に相当する治療を行っていても症状が持続する</li> <li>・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し, 入院を繰り返す, 日常生活が制限される</li> </ul>												
<p>被験薬          用量及び製造番号</p>	<p>1) 対照観察期用治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ONO-1078 プラセボドライシロップ (L用量と同用量)</li> </ul> <p>ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ          ロット番号: J431P</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ONO-1078 プラセボドライシロップ (H用量と同用量)</li> </ul> <p>ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ          ロット番号: J431P</p> <p>2) 治療期用治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ONO-1078 プラセボドライシロップ (L用量と同用量)</li> </ul> <p>ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ          ロット番号: J432P</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ONO-1078 プラセボドライシロップ (H用量と同用量)</li> </ul>												

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

	<p>ONO-1078 ドライシロップと外観上識別不能なプラセボドライシロップ        ロット番号：J432P        ・ONO-1078 ドライシロップ (L 用量)        ONO-1078 ドライシロップ 10% (1g 中にブランルカスト水和物として 100 mg 含有)        ロット番号：J432P        ・ONO-1078 ドライシロップ (H 用量)        ONO-1078 ドライシロップ 10% (1g 中にブランルカスト水和物として 100 mg 含有)        ロット番号：J432P</p> <p>(用量)        ・ブランルカスト水和物として 1.1~1.7 mg/kg/日 (L 群) , 5.6~8.3 mg/kg/日 (H 群)        ・プラセボ群</p>
投与方法	<p>1) 対照観察期用治験薬        各治験薬は仮登録時の体重に基づき適合する体重区分を使用した。朝食後及び夕食後に 2 種 (L, H 用量と同用量) の ONO-1078 プラセボドライシロップを 1 日 2 回水又はぬるま湯に懸濁して 1 週間服用した (被験者の来院の都合によっては、2 週間まで投与可とした)。</p> <p>2) 治療期用治験薬        各治験薬は本登録時の体重に基づき適合する体重区分を使用した。ONO-1078 ドライシロップ L 群は、朝食後及び夕食後に ONO-1078 ドライシロップ (L 用量) 及び ONO-1078 プラセボドライシロップ (H 用量と同用量) を、1 日 2 回水又はぬるま湯に懸濁して 4 週間投与した。ONO-1078 ドライシロップ H 群は、朝食後及び夕食後に ONO-1078 ドライシロップ (H 用量) 及び ONO-1078 プラセボドライシロップ (L 用量と同用量) を、1 日 2 回水又はぬるま湯に懸濁して 4 週間投与した。プラセボ群は、朝食後及び夕食後に 2 種 (L, H 用量と同用量) の ONO-1078 プラセボドライシロップを 1 日 2 回水又はぬるま湯に懸濁して 4 週間投与した。</p>
治験期間	対照観察期 7 日間, 治療期 28 日間
併用療法	<p>1) 対照観察期及び治療期に禁止される治療法 (市販薬も含む)        (1) 併用禁止薬剤：下記の薬剤の併用は禁止した。ただし、皮膚塗布剤, 点眼剤は併用可能とし, 点鼻剤, 貼付剤, 坐剤は併用禁止とした。        抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, 生物製剤, ワクチン療法薬, 抗コリン薬, ステロイド製剤, 血管収縮薬, β 刺激気管支拡張薬, 漢方製剤        (2) 本治験薬以外のすべての治験薬の併用        (3) 併用禁止療法：すべてのネブライザー療法 (口腔及び鼻腔)</p> <p>2) 対照観察期及び治療期に許容される治療法        併用禁止薬剤以外の薬剤, 下記の薬剤及び療法は併用可能とした。        (1) 鼻症状が激しく, やむを得ない場合, 抗ヒスタミン薬のフマル酸クレマスチンの頓用を可とするが, 必要最小限 (週 2 日以内。なお, 週をまたいで使用する場合は連続 2 日以内) にとどめることとした。        (2) 減感作療法及び非特異的免疫療法は, 対照観察期開始時点で治療開始後 6 カ月以上経過し維持療法中の患者について, 対照観察期及び治療期を通じて同一条件で実施することとした。また, 新たに開始しないこととした。        (3) 鼻所見を確認する際に必要な鼻内処置及び薬剤 (併用禁止薬剤を含む) の使用は可能とすることとした。        (4) 気管支喘息発作の対処として, やむを得ない場合, ステロイド製剤や β 刺激気管支拡張薬の吸入・噴霧を可とすることとした。        (5) 対照観察期開始前より実施している合併症に対する治療は, 対照観察期及び治療期を通じて可能な限り内容を変更せず継続することとした。</p> <p>3) 治療期だけに許容される治療法        治療期に急性鼻炎などの急性感染症を併発し, やむを得ない場合, 風邪薬 (併用禁止薬剤を含む) の服用 (週 3 日以内, なお週をまたいで使用する場合は連続 3 日以内) を可能とすることとした。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

	4) 追跡調査期間中に禁止される治療法及び許容される治療法 追跡期間中に禁止される治療法はなく、すべての治療法を許容することとした。
評価基準	<p>治験スケジュールは表 2.7.6.3-1 に示した。</p> <p>有効性：          1) 主要評価項目：投与終了時と対照観察期における鼻症状合計スコアの変化量          2) 副次評価項目：鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア、重症度スコア、症状別改善度、各鼻所見別の程度（又は質）</p> <p>安全性：          有害事象発現率及びその内容、副作用発現率及びその内容</p>
統計的手法	<p>1) 解析対象集団          有効性評価項目における主たる解析対象集団は、PPS とした。また、副次的に FAS での解析も行った。          安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団とした。ただし、安全性情報の報告は治療期用治験薬が投与されたすべての症例について行った。</p> <p>2) 有効性の主解析          プラセボ群を対照とした群間比較によって、ONO-1078 ドライシロップの有効性について検討するため、最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量（対照観察期のスコアとの差）を算出し、ONO-1078 ドライシロップ H 群とプラセボ群の群間比較を t 検定により行った。なお、ONO-1078 ドライシロップ L 群についても H 群と同様の解析を行った。</p> <p>3) 安全性の解析          有害事象発現率、副作用発現率は Fisher の直接確率検定により群間比較を行った。有害事象は、投与群毎に因果関係別、程度別、器官分類別、項目別などの症状別頻度表を作成した。臨床検査値について、各評価時期、投与群毎に、連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度分布を作成することにより、経時的推移を検討した。投与群ごとに投与前後の比較をデータの特성에応じて対応のある t 検定若しくは Wilcoxon 符号付順位検定により行った。また、臨床検査値の異常値の割合、異常変動の発現率、投与前後の正異の推移について集計した。</p>



2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

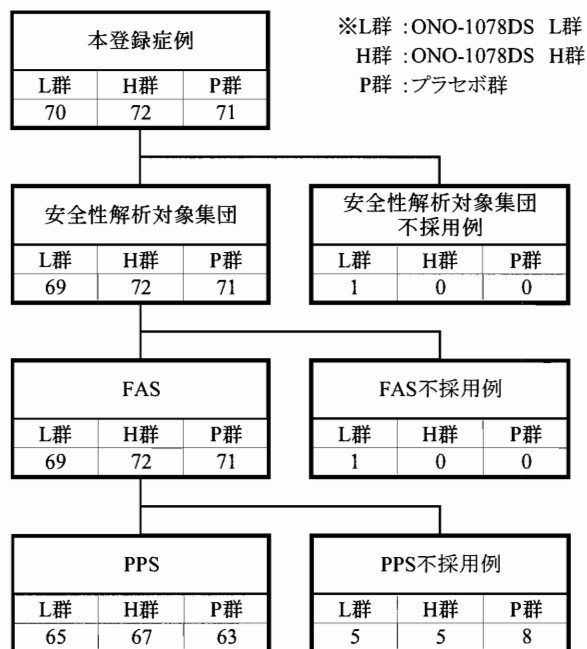


図 2.7.6.3-1 症例の分類

表 2.7.6.3-2 症例の取り扱い

症例 番号	問題項目				採否		
	未投与	GCP 不遵守	不適格	処置違反	有効性		安全性解析 対象集団
					PPS	FAS	
1-5				主要評価項目欠損	×	○	○
8-4				投与期間不足	×	○	○
11-3				主要評価項目欠損	×	○	○
13-2	未投与		除外基準違反	投与期間不足	×	×	×
13-6				服薬率 80%未満	×	○	○
16-4				投与期間不足	×	○	○
16-5				投与期間不足 主要評価項目欠損	×	○	○
16-6				投与期間不足 服薬率 80%未満 併用禁止薬違反 主要評価項目欠損	×	○	○
17-4				投与期間不足	×	○	○
18-1				服薬率 80%未満	×	○	○
21-1				投与期間不足	×	○	○
21-3				投与期間不足	×	○	○
25-4				併用禁止薬違反 主要評価項目欠損	×	○	○
27-2				併用禁止薬違反	×	○	○
27-4				服薬率 80%未満	×	○	○
28-3				併用禁止薬違反	×	○	○
30-2				主要評価項目欠損	×	○	○
30-5				投与期間不足 服薬率 80%未満	×	○	○

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的変数及び基準値の一様性を表 2.7.6.3-3 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.3-3 人口統計学的変数及び基準値の一様性

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	H群	プラセボ群
項目	分類			
対象例数		69	72	71
性別	男性	47 (68.1)	45 (62.5)	47 (66.2)
	女性	22 (31.9)	27 (37.5)	24 (33.8)
年齢 (歳)	4 - 6	1 (1.4)	7 (9.7)	6 (8.5)
	7 - 11	53 (76.8)	44 (61.1)	53 (74.6)
	12 - 14	15 (21.7)	21 (29.2)	12 (16.9)
	平均値	10.1	10.0	9.4
	標準偏差	2.0	2.5	2.1
	最小値	6	5	5
	中央値	10.0	10.0	9.0
	最大値	14	14	14
体重 (kg)	12 <- 18		1 (1.4)	1 (1.4)
	18 <- 25	12 (17.4)	12 (16.7)	16 (22.5)
	25 <- 35	29 (42.0)	29 (40.3)	33 (46.5)
	35 <- 45	16 (23.2)	20 (27.8)	13 (18.3)
	45 <- 55	4 (5.8)	8 (11.1)	8 (11.3)
	55 <- 65	8 (11.6)	2 (2.8)	
	平均値	35.02	34.03	31.35
	標準偏差	11.50	10.04	8.86
	最小値	20.0	17.8	17.0
	中央値	31.80	32.25	29.50
最大値	64.0	64.0	54.4	
病型	くしゃみ・鼻汁型	17 (24.6)	13 (18.1)	15 (21.1)
	鼻閉型	26 (37.7)	28 (38.9)	24 (33.8)
	充全型	26 (37.7)	31 (43.1)	32 (45.1)
重症度スコア	中等症 (2点)	30 (43.5)	34 (47.2)	36 (50.7)
	重症 (3点)	34 (49.3)	31 (43.1)	32 (45.1)
	最重症 (4点)	5 (7.2)	7 (9.7)	3 (4.2)
下鼻甲粘膜の腫脹	- (0点)			
	+ (1点)	9 (13.0)	10 (13.9)	12 (16.9)
	++ (2点)	31 (44.9)	31 (43.1)	28 (39.4)
	+++ (3点)	29 (42.0)	31 (43.1)	31 (43.7)

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

4) 結果

(1) 有効性

以下に有効性の主たる解析対象集団である PPS における解析結果を示した。

a) 主要評価項目

最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量を表 2.7.6.3-4 に示した。最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量は、L 群 $-1.1 \pm 1.5$ 、H 群 $-1.2 \pm 1.6$ 、プラセボ群 $-1.2 \pm 1.9$ であった。L 群及び H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-4 最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>	要約統計量							群間比較		
	症例数	平均 ± 標準偏差		最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	上段：L群 vs プラセボ群 下段：H群 vs プラセボ群	
									平均値の差の 両側95%信頼区間	t検定 <sup>b)</sup>
L群	65	-1.1	± 1.5	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	[-0.5, 0.7]	p=0.7442 N.S.
H群	67	-1.2	± 1.6	-5	-2.0	-1.0	0.0	3	[-0.6, 0.6]	p=0.9139 N.S.
プラセボ群	63	-1.2	± 1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	4		

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* :  $p < 0.05$ , N.S. :  $p \geq 0.05$ )。

b) 副次的評価項目

1. 鼻症状合計スコア

L 群，H 群のいずれも投与 14 日後，投与 28 日後及び投与終了時の値及び変化量についてプラセボ群との間に有意差は認められなかった。L 群及び H 群の群内比較において，鼻症状合計スコアは投与 14 日後，投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが（対応のある t 検定：いずれも  $p < 0.0001$ ），プラセボ群においても同様に有意な低下が認められた（対応のある t 検定：それぞれ  $p = 0.0024$ ， $p < 0.0001$ ， $p < 0.0001$ ）。

2. 鼻症状スコア

a. くしゃみ

L 群，H 群のいずれも投与 14 日後，投与 28 日後及び投与終了時の値及び変化量についてプラセボ群との間に有意差は認められなかった。H 群の群内比較において，くしゃみスコアは投与 14 日後，投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められた（対応のある t 検定：それぞれ  $p = 0.0266$ ， $p = 0.0033$ ， $p = 0.0033$ ）。一方，L 群及びプラセボ群の群内比較では各評価時期で有意な低下は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン®ドライシロップ 10%

### b. 鼻汁

L 群, H 群のいずれも投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の値及び変化量についてプラセボ群との間に有意差は認められなかった. L 群及び H 群の群内比較において, 鼻汁スコアは投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められた (対応のある t 検定:L 群それぞれ  $p=0.0001$ ,  $p=0.0002$ ,  $p=0.0002$ , H 群それぞれ  $p=0.0046$ ,  $p=0.0003$ ,  $p=0.0003$ ). 一方, プラセボ群の群内比較において, 鼻汁スコアは投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが (対応のある t 検定:それぞれ  $p=0.0231$ ,  $p=0.0231$ ), 投与 14 日後では有意な低下は認められなかった.

### c. 鼻閉

L 群, H 群のいずれも投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の値及び変化量についてプラセボ群との間に有意差は認められなかった. L 群及び H 群の群内比較において, 鼻閉スコアは投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが (対応のある t 検定:いずれも  $p<0.0001$ ), プラセボ群においても同様に有意な低下が認められた (対応のある t 検定:いずれも  $p<0.0001$ ).

### d. 日常生活の支障度

L 群は対照観察期及び投与 14 日後の値についてプラセボ群との間に有意差が認められた (t 検定:それぞれ  $p=0.0343$ ,  $p=0.0454$ ). H 群は対照観察期の値についてプラセボ群との間に有意差が認められた (t 検定: $p=0.0406$ ). その他の各評価時期の値及び変化量について L 群, H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった. 日常生活の支障度スコアは, L 群の群内比較において投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下 (対応のある t 検定:いずれも  $p=0.0080$ ), H 群の群内比較において投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められた (対応のある t 検定:それぞれ  $p=0.0146$ ,  $p=0.0020$ ,  $p=0.0020$ ). 一方, プラセボ群の群内比較では各評価時期で有意な低下は認められなかった.

## 3. 重症度スコア

L 群, H 群のいずれも各評価時期の値及び変化量についてプラセボ群との間に有意差は認められなかった. L 群及び H 群の群内比較において, 重症度スコアは投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが (対応のある t 検定:L 群それぞれ  $p=0.0006$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ , H 群それぞれ  $p=0.0002$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ), プラセボ群においても同様に有意な低下が認められた (対応のある t 検定:それぞれ  $p=0.0081$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ).

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 4. 鼻所見スコア

#### a. 下鼻甲介粘膜の腫脹

H 群は投与 14 日後の値についてプラセボ群との間に有意差が認められた (t 検定:  $p=0.0233$ ). その他の各評価時期の値及び変化量について L 群, H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった. L 群及び H 群の群内比較において, 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアは投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが (対応のある t 検定: いずれも  $p<0.0001$ ), プラセボ群においても同様に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: それぞれ  $p=0.0124$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ).

なお, 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアと鼻閉スコアの評価間の Spearman 順位相関係数は, L 群  $r=0.5213$ , H 群  $r=0.4266$ , プラセボ群  $r=0.5652$  であり, 正の相関を認めた.

#### b. 水性分泌量

L 群は投与 14 日後の値についてプラセボ群との間に有意差が認められた (t 検定:  $p=0.0185$ ). H 群は対照観察期の値, 投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の変化量についてプラセボ群との間に有意差が認められた (t 検定: それぞれ  $p=0.0413$ ,  $p=0.0150$ ,  $p=0.0132$ ,  $p=0.0132$ ). L 群及び H 群の群内比較において, 水性分泌量スコアは投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時に有意な低下が認められたが (対応のある t 検定: いずれも  $p<0.0001$ ), プラセボ群においても同様に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: それぞれ  $p=0.0401$ ,  $p=0.0011$ ,  $p=0.0011$ ).

なお, 水性分泌量スコアと鼻汁スコアの評価間の Spearman 順位相関係数は, L 群  $r=0.1094$ , H 群  $r=0.1431$ , プラセボ群  $r=0.4966$  であり, 正の相関を認めた.

#### c. 下鼻甲介粘膜の色調

投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の「症状の消失 (0 点)」の割合において, L 群, H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった.

#### d. 鼻汁の性状

投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の「症状の消失 (0 点)」の割合において, L 群, H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった.

### 5. 症状別改善度

#### a. くしゃみ

投与 14 日後, 投与 28 日後及び投与終了時の「改善以上 (消失, 著明改善, 改善)」の割合において, L 群, H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった.

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### b. 鼻汁

投与 14 日後、投与 28 日後及び投与終了時の「改善以上（消失、著明改善、改善）」の割合において、L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

### c. 鼻閉

投与 14 日後、投与 28 日後及び投与終了時の「改善以上（消失、著明改善、改善）」の割合において、L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

### d. 日常生活の支障度

投与 14 日後、投与 28 日後及び投与終了時の「改善以上（消失、著明改善、改善）」の割合において、L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

### e. 下鼻甲介粘膜の腫脹

投与 14 日後、投与 28 日後及び投与終了時の「改善以上（消失、著明改善、改善）」の割合において、L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

### f. 水性分泌量

「改善以上（消失、著明改善、改善）」の割合は、投与 14 日後は L 群 45.2% (28/63 例)，H 群 45.0% (27/61 例)，プラセボ群 25.0% (15/62 例)，投与 28 日後は L 群 38.1% (24/64 例)，H 群 56.3% (36/65 例)，プラセボ群 40.0% (24/62 例)，投与終了時は L 群 38.1% (24/64 例)，H 群 56.3% (36/65 例)，プラセボ群 40.0% (24/62 例) であった。投与 14 日後において、L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差が認められた ( $\chi^2$  検定: それぞれ  $p=0.0323$ ,  $p=0.0353$ )。その他の評価時期について L 群、H 群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

## 6. 部分集団の検討

最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量に対して、予後因子を層別因子としてサブグループ解析を行った。重症度スコア、鼻症状合計スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア、下鼻甲介粘膜の腫脹スコアにおいて、症状及び所見の程度が増すほど H 群の鼻症状合計スコアの低下は大きくなる傾向が認められた。その他の層別では症例数が少なく詳細な分析ができない項目もあったが、特に留意すべき項目は認められなかった。

### (2) 安全性

有害事象の発現例数とその内訳を集計するにあたり、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA version 8.0J の基本語 (PT) への読み替えと器官別大分類 (SOC) を行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

a) 有害事象発現率及び副作用発現率の分析

治療期に発現した各投与群の有害事象，副作用発現率を表 2.7.6.3-5 に示した。有害事象発現率は L 群 47.8% (33/69 例)，H 群 44.4% (32/72 例)，プラセボ群 50.7% (36/71 例) であり，各投与群の有害事象発現率に有意差は認められなかった。副作用発現率は L 群 11.6% (8/69 例)，H 群 5.6% (4/72 例)，プラセボ群 12.7% (9/71 例) であり，各投与群の副作用発現率に有意差は認められなかった。いずれの副作用も治験薬投与終了後に消失又は軽快した。

表 2.7.6.3-5 有害事象・副作用発現率 (治療期)

解析対象集団：安全性解析対象集団

解析項目	投与群 <sup>b)</sup>	有	無	計	Fisherの直接確率検定 <sup>c)</sup>
有害事象 <sup>a)</sup>	L群	33 ( 47.8)	36 ( 52.2)	69	p=0.7563 N.S.
	H群	32 ( 44.4)	40 ( 55.6)	72	
	プラセボ群	36 ( 50.7)	35 ( 49.3)	71	
副作用 <sup>a)</sup> (関連性の否定できない有害事象)	L群	8 ( 11.6)	61 ( 88.4)	69	p=0.2881 N.S.
	H群	4 ( 5.6)	68 ( 94.4)	72	
	プラセボ群	9 ( 12.7)	62 ( 87.3)	71	

( ) 内は%を示す

a) 対照観察期に発現して治療期開始まで消失・軽快せずに継続，または治療期開始以降に発現した事象。

b) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

c) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≧0.05)。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.a]

b) 比較的頻度の高い有害事象の分析

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.3-6 に示した。いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象は，L 群では鼻咽頭炎 10.1% (7/69 例)，咳嗽 7.2% (5/69 例)，腹痛 5.8% (4/69 例)，潜血陽性 5.8% (4/69 例)，H 群では鼻咽頭炎 9.7% (7/72 例)，咽頭炎 5.6% (4/72 例)，咳嗽 5.6% (4/72 例)，鼻出血 5.6% (4/72 例)，プラセボ群では鼻咽頭炎 11.3% (8/71 例)，鼻出血 7.0% (5/71 例)，咳嗽 5.6% (4/71 例)，尿中蛋白陽性 5.6% (4/71 例) であった。これらの事象の発現率は用量の増加に伴って上昇する傾向は認められず，発現した事象について本剤群 (L 群，H 群) とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。また，発現率 5%以上の有害事象のうち，程度が高度と判定されたものはなかった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の副作用は，L 群では潜血陽性 5.8% (4/69 例)，プラセボ群では尿中蛋白陽性 5.6% (4/71 例) であった。これらの事象の発現率は用量の増加に伴って上昇する傾向は認められなかった。発現した副作用はすべて軽度で，消失したことが確認された。

表 2.7.6.3-6 有害事象及び副作用の項目別発現頻度  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)
血液およびリンパ系障害			1 / 71 ( 1.4)			
リンパ節炎			1 / 71 ( 1.4)			
耳および迷路障害		1 / 72 ( 1.4)				
乗物酔い		1 / 72 ( 1.4)				
眼障害	1 / 69 ( 1.4)		3 / 71 ( 4.2)			
眼の異常感	1 / 69 ( 1.4)					
点状角膜炎			1 / 71 ( 1.4)			
眼そう痒症			2 / 71 ( 2.8)			
胃腸障害	10 / 69 ( 14.5)	6 / 72 ( 8.3)	6 / 71 ( 8.5)	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)	2 / 71 ( 2.8)
腹痛	4 / 69 ( 5.8)	3 / 72 ( 4.2)				
下痢	1 / 69 ( 1.4)	1 / 72 ( 1.4)	2 / 71 ( 2.8)		1 / 72 ( 1.4)	
口臭			1 / 71 ( 1.4)			
悪心	1 / 69 ( 1.4)		1 / 71 ( 1.4)			
耳下腺腫大	1 / 69 ( 1.4)					
口内炎	2 / 69 ( 2.9)			1 / 69 ( 1.4)		
嘔吐	2 / 69 ( 2.9)	2 / 72 ( 2.8)	2 / 71 ( 2.8)			2 / 71 ( 2.8)
全身障害および投与局所状態	2 / 69 ( 2.9)		3 / 71 ( 4.2)			
発熱	2 / 69 ( 2.9)		3 / 71 ( 4.2)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 8.0Jを用いて読み替えた。  
 因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.c, 表 14.3.1.d]

表 2.7.6.3-6 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup> 有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	因果関係を問わない				因果関係が否定できない				
	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)	L群 発現対象 例数 発現率 (%)	H群 発現対象 例数 発現率 (%)	プラセボ群 発現対象 例数 発現率 (%)
感染症および寄生虫症	12 / 69 (17.4)	15 / 72 (20.8)	15 / 71 (21.1)						
急性副鼻腔炎	1 / 69 (1.4)	2 / 72 (2.8)							
気管支炎	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)							
急性気管支炎	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)							
膀胱炎	7 / 69 (10.1)	7 / 72 (9.7)	8 / 71 (11.3)						
鼻咽頭炎	1 / 69 (1.4)		1 / 71 (1.4)						
急性中耳炎			1 / 71 (1.4)						
耳下腺炎	2 / 69 (2.9)	4 / 72 (5.6)	2 / 71 (2.8)						
咽頭炎	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)	1 / 71 (1.4)						
鼻炎	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)	1 / 71 (1.4)						
扁桃炎			1 / 71 (1.4)						
上気道感染			1 / 71 (1.4)						
感染性小腸結腸炎			1 / 71 (1.4)						
傷害、中毒および処置合併症	3 / 69 (4.3)	3 / 72 (4.2)	1 / 71 (1.4)						
節足動物刺傷	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)							
転倒	1 / 69 (1.4)								
裂傷			1 / 71 (1.4)						
鼓膜穿孔									
擦過傷	1 / 69 (1.4)	1 / 72 (1.4)							
外耳道損傷		1 / 72 (1.4)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 8.0Jを用いて読み替えた。  
因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.c, 表 14.3.1.d]



表 2.7.6.3-6 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)  
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群	H群	プラセボ群	L群	H群	プラセボ群
有害事象項目 (MedDRAによるSOC-PT分類)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 / 69	( 1.4)	1 / 72	( 1.4)		
筋痛	1 / 69	( 1.4)	1 / 72	( 1.4)		
熱傷						
神経系障害	1 / 69	( 1.4)				
頸腕症候群			2 / 71	( 2.8)		
頭痛	1 / 69	( 1.4)	1 / 71	( 1.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 / 69	( 1.4)	1 / 71	( 1.4)		
喘息	9 / 69	(13.0)	10 / 72	(13.9)	1 / 71	(15.5)
咳嗽	1 / 69	( 1.4)	2 / 71	( 2.8)		
鼻出血	5 / 69	( 7.2)	4 / 72	( 5.6)	4 / 71	( 5.6)
咽喉頭疼痛	3 / 69	( 4.3)	4 / 72	( 5.6)	5 / 71	( 7.0)
湿性咳嗽	1 / 69	( 1.4)	3 / 72	( 4.2)	1 / 71	( 1.4)
上気道の炎症					1 / 71	( 1.4)
アレルギー性気管支炎	1 / 69	( 1.4)	1 / 72	( 1.4)		
痰貯留					1 / 71	( 1.4)
皮膚および皮下組織障害			2 / 72	( 2.8)	6 / 71	( 8.5)
湿疹			1 / 72	( 1.4)	3 / 71	( 4.2)
紅斑			1 / 72	( 1.4)	1 / 71	( 1.4)
発疹					2 / 71	( 2.8)
血管障害			1 / 72	( 1.4)	1 / 71	( 1.4)
充血			1 / 72	( 1.4)	1 / 71	( 1.4)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 8.0Jを用いて読み替えた。  
因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」ともいえない」、「関連ない」ともいえない」、「関連ない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。  
「関連ない」ともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群，H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 14.3.1.c, 表 14.3.1.d]

c) 死亡

死亡例は認められなかった。

d) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

e) 他の重要な有害事象

本治験では重篤な有害事象として報告されているもの以外で、治験薬の投与中止又は休薬の原因となった有害事象及び未知の副作用を他の重要な有害事象と定義した。

治験薬の投与中止の原因となった有害事象は、L群に2例（急性気管支炎1例、鼻咽頭炎1例）、プラセボ群に4例（嘔吐1例、感染性小腸結腸炎1例、喘息1例、発疹1例）であった。治験薬の投与休薬の原因となった有害事象は、プラセボ群に1例（上気道感染1例）であった。治験薬の投与中止又は休薬の原因となった有害事象のうち、副作用は、プラセボ群に発現した2例（嘔吐1例、発疹1例）であり、本剤群には認められなかった。

未知の副作用は、L群に1例（ヘマトクリット減少1例）、H群に1例（尿中ウロビリן陽性1例）、プラセボ群に3例（ヘマトクリット減少1例、赤血球数減少1例、尿円柱1例、咳嗽1例）であった。

f) 臨床検査値の評価

対照観察期と投与28日後あるいは投与終了時の臨床検査値を比較した結果、本剤群で有意な変動が認められた項目は、好中球（L群）及びCl（H群）の増加、好酸球（L群、H群）、赤血球数（H群）、ヘモグロビン（L群、H群）、ヘマトクリット値（H群）、総蛋白（H群）、アルブミン（H群）及び総コレステロール（L群、H群）の減少であった。プラセボ群に対して特に変動が大きな項目はなかったが、好酸球及び総コレステロールは用量の増加に伴って低下する傾向が認められた。

臨床検査値の異常変動は、L群では尿潜血5.8%（4/69例）、ヘモグロビン1.4%（1/69例）、ヘマトクリット値1.4%（1/69例）、ALT（GPT）1.4%（1/69例）、BUN1.4%（1/69例）、尿沈渣（赤血球）1.4%（1/69例）、H群では尿潜血2.8%（2/71例）、尿蛋白1.4%（1/71例）、尿ウロビリノゲン1.4%（1/71例）、尿沈渣（赤血球）1.4%（1/71例）、尿沈渣（白血球）1.4%（1/71例）、尿沈渣（上皮）1.4%（1/71例）に認められたが、プラセボ群に対して特に発現率が高いものはなかった。尿潜血はL群及びH群のいずれにおいても発現率が2%以上であったが、用量の増加に伴った増加はなく、プラセボ群においても1.4%（1/70例）に発現が認められた。

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

臨床検査に関する有害事象は、重症度分類においてすべて軽度であり、中等度又は高度と判定されたものはなかった。また、臨床検査値異常により中止した症例はなかった。

##### g) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては測定しておらず、その他、特筆すべき所見はなかった。

#### 5) 結論

主要評価項目の最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量においてプラセボ群に対する本剤群の優越性は示されなかった。一方、副次的評価項目において、自覚症状ではプラセボ群と本剤群の両群間に変化量で有意差は認められなかったが、他覚所見ではH群はプラセボ群に対し、水性分泌量の変化量で有意な改善を認めた。安全性については、臨床的に問題となるものは認めなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

2.7.6.4 ONO-1078 ドライシロップ 第II相試験 (ONO-1078-32)

1) 試験方法

治験の標題	ONO-1078 ドライシロップ 第II相試験 通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検法による用量反応試験																							
治験実施計画書番号	ONO-1078-32																							
治験責任医師	耳鼻咽喉科 他, 計 62 名																							
治験実施施設	耳鼻咽喉科 他, 計 62 施設																							
治験期間	20 年 月 日 (第1例目の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最終症例の最終投薬日)																							
開発フェーズ	第II相試験																							
目的	ONO-1078 ドライシロップの通年性アレルギー性鼻炎に対する用量反応性及び安全性について, 多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する.																							
試験デザイン	二重盲検・無作為化・並行群間比較																							
治験方法	外観上識別不能で, 有効成分の含有量が異なる3用量の治験薬を無作為に割付け, 二重盲検法により実施した.																							
被験者数	計画時: 300 例 投与例数: 314 例 有効性の解析例数 (Full Analysis Set (以下, FAS) 対象症例): 311 例 有効性の解析例数 (Per Protocol Set (以下, PPS) 対象症例): 278 例 安全性の解析例数: 314 例																							
対象	満4歳以上, 15歳未満の通年性アレルギー性鼻炎																							
選択基準	<p>下記のすべての基準を満たす患者を選択した.</p> <p>1) 年齢: 満4歳以上, 15歳未満 ※年齢については同意取得時点とした.</p> <p>2) 体重: 12 kg 以上, 55 kg 未満 ※体重については本登録時点とした.</p> <p>3) アレルギー性の診断: 対照観察期に実施し, 下記 (1) ~ (3) の検査のうち, 2つ以上が陽性の被験者とした.</p> <p>(1) 皮膚テスト又は血清 IgE 抗体定量</p> <p>(2) 鼻誘発テスト (抗原名: ハウスダスト)</p> <p>(3) 鼻汁中好酸球数</p> <p>4) 重症度</p> <p>対照観察期のくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の鼻症状合計スコアが, 4点以上と判定された被験者</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">程度</th> <th style="text-align: center;">+++ (3点)</th> <th style="text-align: center;">++ (2点)</th> <th style="text-align: center;">+ (1点)</th> <th style="text-align: center;">- (0点)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>くしゃみ発作 (1日の平均 発作回数)</td> <td style="text-align: center;">11回以上</td> <td style="text-align: center;">10~6回</td> <td style="text-align: center;">5~1回</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>鼻汁 (1日の平均 こもり回数)</td> <td style="text-align: center;">11回以上</td> <td style="text-align: center;">10~6回</td> <td style="text-align: center;">5~1回</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td style="text-align: center;">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</td> <td style="text-align: center;">鼻閉が強く, 口 呼吸が1日の うち, ときどき あり</td> <td style="text-align: center;">口呼吸は全く ないが鼻閉あ り</td> <td style="text-align: center;">なし</td> </tr> </tbody> </table>				程度	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)	くしゃみ発作 (1日の平均 発作回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0	鼻汁 (1日の平均 こもり回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0	鼻閉	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	なし
程度	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)																				
くしゃみ発作 (1日の平均 発作回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0																				
鼻汁 (1日の平均 こもり回数)	11回以上	10~6回	5~1回	0																				
鼻閉	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	なし																				

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻汁 (症状の程度の強い方をとる)			
		+++	++	+	-
鼻閉	+	重症	重症	重症	重症
	++	重症	中等症	中等症 くしゃみ・鼻汁共に+	中等症
	+	重症	中等症 くしゃみ・鼻汁の軽い方が +以上	軽症	軽症
	-	重症 くしゃみ・鼻汁の軽い方が +以上	中等症 くしゃみ・鼻汁共に++	軽症	無症状

対象症例

条件付き対象症例

5) 鼻アレルギー日記を正確に記入できる被験者。ただし、被験者本人が記入できない場合は、保護者（同居する祖父母も含む）が記入することとした。

6) 性別：不問

7) 入院・外来：不問

**除外基準**

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

- 1) 重複抗原として花粉があり、その花粉飛散期の被験者
- 2) 急性鼻炎、単純性鼻炎、うっ血性鼻炎、萎縮性鼻炎、膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している被験者
- 3) 鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する被験者
- 4) アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる被験者
- 5) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の被験者。ただし、同意取得時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は除外としないこととした。
- 6) 下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある被験者
- 7) 重症の気管支喘息を合併する被験者

		発作の程度		
発作の頻度		大発作	中発作	小発作
1年に数回以内		中等症	軽症	軽症
6カ月に数回		重症	中等症	軽症
1カ月に数回		重症	重症	中等症

(注) 1 観察期間は1年以上とする

2 次の場合は発作のいかんにかかわらず重症とした。

a ステロイド依存例（吸入ステロイド薬を除く）

b 1年以内に意識障害を伴う大発作があった場合

**被験薬**  
 用量及び製造番号  
 被験薬：ONO-1078 ドライシロップ（一般名：برانلカスト水和物）  
 用量：برانلカスト水和物として1.1～1.7 mg/kg/日（L群），2.8～4.2 mg/kg/日（M群），5.6～8.3 mg/kg/日（H群）  
 ロット番号：J071P

**投与方法**  
 برانلカスト水和物として1.1～1.7 mg/kg/日（L群），2.8～4.2 mg/kg/日（M群），5.6～8.3 mg/kg/日（H群）のいずれかを、1日2回（朝食後1包，夕食後1包）に分けて水又はぬるま湯に懸濁して経口投与した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

治験期間	対照観察期 7 日間, 治験薬投与期 28 日間
併用療法	<p>1) 対照観察期及び治験薬投与期に禁止される治療法 (市販薬も含む)</p> <p>(1) 併用禁止薬剤: 下記の薬剤の併用は禁止とした。ただし, 皮膚塗布剤, 点眼剤は併用可能とし, 点鼻剤, 貼付剤, 坐剤は併用禁止とした。      抗アレルギー剤, 抗ヒスタミン剤, 生物製剤, ワクチン療法剤, 抗コリン剤, ステロイド製剤, 血管収縮剤, <math>\beta</math> 刺激気管支拡張剤, 漢方製剤, 抗菌物質 (別冊 4 参照)</p> <p>(2) 本治験薬以外のすべての治験薬の併用      (3) 併用禁止療法: すべてのネブライザー療法 (口腔及び鼻腔)</p> <p>2) 対照観察期及び治験薬投与期に許容される治療法      上記の併用禁止薬剤以外の薬剤, 下記の薬剤及び療方は併用可能とした。</p> <p>(1) 鼻症状が激しくて, やむを得ない場合, 抗ヒスタミン剤のフマル酸クレマスチンの頓用を可とするが, 必要最小限 (週 2 日以内) に留めることとした。      (2) 減感作療法及び非特異的免疫療法は, 対照観察期開始時点で治療開始後 6 カ月以上経過していることとし, 維持療法中の患者は治験期間中同一条件で実施することとした。また, 新たに開始しないこととした。      (3) 鼻所見を確認する際に必要な鼻内処置及び薬剤 (併用禁止薬剤を含む) の使用は可能とした。      (4) 喘息発作の対処として, やむを得ない場合, ステロイド製剤や <math>\beta</math> 刺激気管支拡張剤の吸入・噴霧を可とした。</p> <p>3) 治験薬投与期に許容される治療法      治験薬投与期に急性鼻炎などの急性感染症を併発し, やむを得ない場合, 風邪薬・抗菌物質 (併用禁止薬剤を含む) の服用 (ただし, 週 3 日以内) を可能とした。</p>
評価基準	<p>治験スケジュールは表 2.7.6.4-1 に示した。</p> <p>有効性の評価項目      鼻症状合計スコア, 各鼻症状スコア, 症状重症度スコア, 鼻症状別改善度, 鼻アレルギー日記の 1 週間平均スコア</p> <p>安全性の評価項目      有害事象, 副作用, 一般臨床検査</p>
統計的手法	<p>1) 解析対象集団      有効性評価項目における主たる解析対象集団は, PPS とした。また, 参考として, FAS を対象とした解析も行った。      安全性評価項目における解析対象集団は, 治験薬が投与されたすべての症例の集団 (安全性評価対象集団) とした。ただし, GCP 不遵守例はすべての解析対象集団から除いた。</p> <p>2) 有効性の解析 (主要評価項目)      投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率について, 対比が薬剤の用量 (2%, 5%, 10% 製剤) に応じた (-11 -2 13) として Cochran-Armitage 傾向検定を行った。なお, 投与前のスコアによる層別を行い, 層による調整を行った。</p> <p>3) 安全性の解析      有害事象 (自覚症状, 他覚所見及び臨床検査値異常変動) は, 投与群別, 症状別, 因果関係別, 程度 (重症度) 別に集計を行った。有害事象発現率, 副作用発現率は, 対比が薬剤の用量 (2%, 5%, 10% 製剤) に応じた (-11 -2 13) として Cochran-Armitage 傾向検定を行った。一般臨床検査は, 投与群ごとの要約統計量, 項目別の頻度を算出し, 投与群ごとに投与開始前と投与終了時の比較を対応のある t 検定及び Wilcoxon 符号付順位検定で行った。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.4-1 治験スケジュール

項目	時期	同意取得時	治験薬投与期 (28日間)			中止時
			対照観察期 7日間	14日後	28日後	
同意取得		○				
被験者背景		○	←-----→			
服薬状況				○	○	○
鼻アレルギー日記			←-----→ 配布, 記入方法 説明	(回収)	回収	回収
鼻症状			←---○---→	○ <sup>注3)</sup>	○ <sup>注3)</sup>	○ <sup>注3)</sup>
皮膚テスト/血清 IgE 抗体定量 鼻誘発テスト 鼻汁中好酸球数			←---○---→ ←---○---→ ←---○---→	注1) うち2項目は必 ず実施する.		
臨床検査			注2) ○		○ <sup>注3)</sup>	○ <sup>注3)</sup>
評価	鼻症状スコア		○	○ <sup>注3)</sup>	○ <sup>注3)</sup>	○ <sup>注3)</sup>
	鼻症状別改善度			○	○	○
	有害事象			←-----→		○

○, ←-----→ : 実施時期を示す.

注 1)

① 皮膚テスト 又は 血清 IgE 抗体定量	治験薬投与開始前の1年以内に実施され, 検査結果が保存されている場合は, その結果を使用可能とする.
② 鼻誘発テスト (抗原名: ハウスダスト)	治験薬投与開始前の15日以内に実施され, 検査結果が保存されている場合は, その結果を使用可能とする.
③ 鼻汁中好酸球数	治験薬投与開始前の15日以内に実施され, 検査結果が保存されている場合は, その結果を使用可能とする.

注 2) 治験薬投与開始前の15日以内に実施する.

注 3) ±3日を許容する.

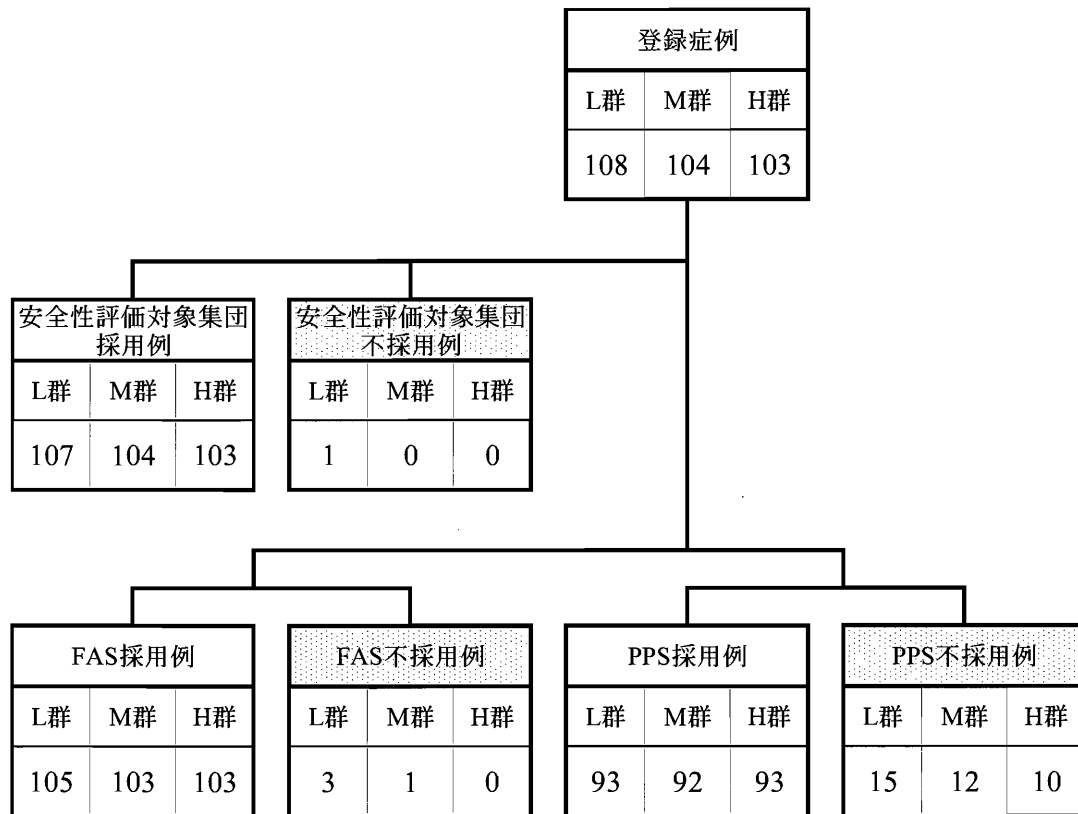
## 2) 被験者の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.4-1 に, 不採用症例数とその理由を表 2.7.6.4-2 に示した.

登録症例数は315例であり, L群108例, M群104例, H群103例であった. これらの症例の取り扱いは開票会議に先だって実施した症例検討会において, 治験実施計画書に従い設定した. GCP違反例は1例も認められなかった.

安全性評価対象集団は314例 (L群107例, M群104例, H群103例), FAS解析対象は311例 (L群105例, M群103例, H群103例), PPS解析対象例は278例 (L群93例, M群92例, H群93例) であり, これら症例について解析・評価した. 治験薬が投与されなかったL群の1例は全ての解析対象集団から除外した.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%



L群：1.1～1.7 mg/kg/日，M群：2.8～4.2 mg/kg/日，H群：5.6～8.3 mg/kg/日

図 2.7.6.4-1 症例の内訳

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.4-2 不採用症例数とその理由

不採用の理由		該当症例数 (例)			PPS 採否	FAS 採否	安全 性 採否
		L 群	M 群	H 群			
未投 与例	ONO-1078DS 未投与例	1	0	0	×	×	×
選択 基準 違反	対照観察期に実施されたアレルギー性の診断において、陽性項目が2つ未満であった症例	2	1	0	×	×	○
除外 基準 違反	重複抗原として花粉があり、その花粉飛散期の症例	0	2	2	×	○	○
	重複抗原として花粉があり、エントリー時は花粉飛散期ではなかったが、投与終了時には飛散していた症例	0	0	1	×	○	○
	重複抗原として花粉があり、花粉飛散期ではないと判断されエントリーされたが、実際には治験期間中、花粉が飛散していた可能性が高い症例	1	0	1	×	○	○
	減感作療法又は非特異的免疫療法中の症例。ただし、対照観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過しており、維持療法中の場合は該当しない。	1	0	0	×	○	○
	下鼻甲粘膜切除術、粘膜下鼻甲介骨切除術、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、トリクロール酢酸塗布）の既往歴のある症例	0	1	2	×	○	○
処置 違反	併用禁止薬が投与された症例	7	3	5	×	○	○
	喘息発作の対処として、β刺激気管支拡張剤が経口投与された症例	0	2	1	×	○	○
	急性鼻炎などの急性感染症の対処として、風邪薬・抗菌物質が週3日を越えて投与された症例	4	2	2	×	○	○
	投与期間に対する服薬率が70%未満であった症例	1	0	0	×	○	○
治験 中止	治験薬投与14日未満で、投薬を中止した症例	2	1	0	×	○	○

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群
項目	分類			
対象例数		107	104	103
性別	男性	73 (68.2)	70 (67.3)	76 (73.8)
	女性	34 (31.8)	34 (32.7)	27 (26.2)
年齢 (歳)	4 - 6	20 (18.7)	22 (21.2)	23 (22.3)
	7 - 11	69 (64.5)	59 (56.7)	60 (58.3)
	12 - 14	18 (16.8)	23 (22.1)	20 (19.4)
	平均値	8.9	9.0	8.9
	標準偏差	2.4	2.7	2.7
	最小値	4.0	4.0	4.0
	中央値	9.0	9.0	9.0
	最大値	14.0	14.0	14.0
体重 (kg)	12.0 < 18.0	3 (2.8)	6 (5.8)	4 (3.9)
	18.0 < 25.0	31 (29.0)	25 (24.0)	33 (32.0)
	25.0 < 35.0	37 (34.6)	39 (37.5)	32 (31.1)
	35.0 < 45.0	24 (22.4)	18 (17.3)	18 (17.5)
	45.0 < 55.0	12 (11.2)	16 (15.4)	16 (15.5)
	平均値	30.9	31.6	30.8
	標準偏差	9.3	10.7	10.4
	最小値	15.5	15.0	14.0
病型	くしゃみ・鼻汁型	33 (30.8)	37 (35.6)	29 (28.2)
	鼻閉型	30 (28.0)	27 (26.0)	36 (35.0)
	充全型	44 (41.1)	40 (38.5)	38 (36.9)
重症度スコア	中等症 (2点)	63 (59.4)	59 (57.3)	66 (64.1)
	重症 (3点)	43 (40.6)	44 (42.7)	37 (35.9)
	欠測	1	1	
	平均値	2.4	2.4	2.4
	標準偏差	0.5	0.5	0.5
	最小値	2.0	2.0	2.0
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最大値	3.0	3.0	3.0

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		L群	M群	H群
項目	分類			
対象例数		105	103	103
鼻症状合計スコア	4	30 (28.3)	28 (27.2)	40 (38.8)
	5	30 (28.3)	30 (29.1)	23 (22.3)
	6-12	46 (43.4)	45 (43.7)	40 (38.8)
	欠測	1	1	
	平均値	5.5	5.4	5.3
	標準偏差	1.3	1.2	1.3
	最小値	4.0	4.0	4.0
	中央値	5.0	5.0	5.0
くしゃみ	- (0点)	3 (2.8)	4 (3.9)	1 (1.0)
	+ (1点)	42 (39.6)	47 (45.6)	51 (49.5)
	++ (2点)	48 (45.3)	39 (37.9)	42 (40.8)
	+++ (3点)	13 (12.3)	13 (12.6)	9 (8.7)
	欠測	1	1	
	平均値	1.7	1.6	1.6
	標準偏差	0.7	0.8	0.7
	最小値	0.0	0.0	0.0
鼻汁	- (0点)	2 (1.9)		
	+ (1点)	34 (32.1)	33 (32.0)	47 (45.6)
	++ (2点)	47 (44.3)	45 (43.7)	33 (32.0)
	+++ (3点)	23 (21.7)	25 (24.3)	23 (22.3)
	欠測	1	1	
	平均値	1.9	1.9	1.8
	標準偏差	0.8	0.8	0.8
	最小値	0.0	1.0	1.0
鼻閉 <sup>b)</sup>	- (0点)	2 (1.9)	1 (1.0)	
	+ (1点)	23 (21.7)	24 (23.3)	21 (20.4)
	++ (2点)	60 (56.6)	63 (61.2)	66 (64.1)
	+++ (3点)	21 (19.8)	15 (14.6)	16 (15.5)
	欠測	1	1	
	平均値	1.9	1.9	2.0
	標準偏差	0.7	0.6	0.6
	最小値	0.0	0.0	1.0

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群， M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき，1日の症状について評価を行った。

#### 4) 結果

##### (1) 有効性

有効性の主たる解析対象集団である PPS の結果を示した。

なお、副次的評価項目の症状重症度スコア、鼻症状別改善度、鼻アレルギー日記の 1 週間平均スコアのいずれも用量反応性は認められず、結果については[5.3.5.1-4]治験総括報告書に示した。

##### a) 主要評価項目

PPSにおける投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率及び検定結果を表2.7.6.4-4に示した。改善率はL群 68.6%，M群 69.7%，H群 60.7%であり、いずれの群も60%以上の改善率を示した。投与前のスコアにより調整した Cochran-Armitage 傾向検定を行ったが、用量反応性は認められなかった (p=0.9114)。

**表 2.7.6.4-4 投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率**

解析対象集団：PPS

時期	投与群 <sup>a)</sup>	鼻症状合計スコア		計	対比	Cochran-Armitage傾向検定 (調整あり <sup>b,c)</sup> )	
		改善例 (3点以下)	非改善例 (4点以上)				
投与 終了時	L群	59 (68.6)	27 (31.4)	86	(-11 -2 13)	p=0.9114	N.S.
	M群	62 (69.7)	27 (30.3)	89			
	H群	51 (60.7)	33 (39.3)	84			

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 片側検定 (\* : p<0.025, N.S. : p≥0.025)。

c) 投与前の鼻症状合計スコア (4点, 5点, 6点以上の3段階) で調整した検定結果。

##### b) 副次的評価項目

###### 1. 鼻症状合計スコア

PPSにおける投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、L群が-2.4±1.7，M群が-2.5±1.7，H群が-2.1±2.0であり、用量反応性は認められなかった。

###### 2. 各鼻症状スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉, 日常生活の支障度)

PPSにおける投与終了時の各鼻症状スコアを [1点以下/2点以上] の基準により2値に変換したデータに対して対比 (-11 -2 13) を当てはめ、投与前のスコアにより調整した場合 (各鼻症状スコア毎に [+以下/++以上] とした) と調整しない場合で Cochran-Armitage 傾向検定を行った結果、いずれも用量反応性は認められなかった。

各鼻症状スコアの変化量においても、用量反応性は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

3. 部分集団の検討

主要評価項目である投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率に対する Cochran-Armitage 傾向検定について、背景因子を層別因子としてサブグループ解析を行った。サブグループ間で改善率に違いは認められなかった。

また、本試験において用量反応性が確認できなかったため、サブグループ解析による探索的な検討を開票後に計画し実施した。以下に、対照観察期における鼻症状合計スコアの変動幅を層別因子としたサブグループ解析の結果を示した。

対照観察期における鼻アレルギー日記の鼻症状合計スコアの変動幅（最大値と最小値の差）についてサブグループ解析を行った結果を表 2.7.6.4-5 に示した。変動幅が 3 点以下の集団では、L 群、M 群、H 群の鼻症状合計スコアの改善率はそれぞれ 65.0%、68.2%、62.3%と主要評価項目で解析した結果と大きく異ならなかったが、変動幅が 2 点以下の集団ではそれぞれ 56.8%、66.7%、65.1%となり、改善率において L 群に比べ M 群、H 群が数値上、上回った。また、変動幅が 1 点以下の集団では L 群、M 群、H 群の鼻症状合計スコアの改善率はそれぞれ 57.1%、61.5%、68.8%となり、改善率において L 群、M 群に比べ H 群が数値上、上回った。

**表 2.7.6.4-5 対照観察期における鼻症状合計スコアの変動幅によるサブグループ解析（鼻症状合計スコアが 3 点以下となった症例の割合）**

解析対象集団：PPS

対照観察期における鼻症状合計スコア (3主徴の合計) の変動幅	L群 <sup>a)</sup>		M群 <sup>a)</sup>		H群 <sup>a)</sup>	
	改善例	対象数 改善率	改善例	対象数 改善率	改善例	対象数 改善率
1以下	8	14 (57.1)	8	13 (61.5)	11	16 (68.8)
2以上	51	72 (70.8)	54	76 (71.1)	40	68 (58.8)
2以下	21	37 (56.8)	22	33 (66.7)	28	43 (65.1)
3以上	38	49 (77.6)	40	56 (71.4)	23	41 (56.1)
3以下	39	60 (65.0)	45	66 (68.2)	38	61 (62.3)
4以上	20	26 (76.9)	17	23 (73.9)	13	23 (56.5)

() 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1～1.7mg/kg/日群，M群：ONO-1078DS 2.8～4.2mg/kg/日群，  
 H群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

(2) 安全性

症例報告書に記載された有害事象名は、「副作用用語集」及び「医薬品副作用用語読み替え基準及び読み替え可能な副作用用語（Green Book, 製薬協資料 No.660）」を基に、慣用語への読み替えと器官別分類を行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

a) 有害事象及び副作用の発現率

各投与群における有害事象の発現率及び副作用の発現率を表 2.7.6.4-6 及び表 2.7.6.4-7 に示した。

有害事象の発現率は L 群 41.1% (44/107 例), M 群 29.8% (31/104 例), H 群 35.0% (36/103 例) であり, 用量反応性は認められなかった (Cochran-Armitage 傾向検定:  $p=0.4615$ )。副作用の発現率は L 群 8.4% (9/107 例), M 群 7.7% (8/104 例), H 群 2.9% (3/103 例) であり, 用量反応性は認められなかった (Cochran-Armitage 傾向検定:  $p=0.0880$ )。

表 2.7.6.4-6 有害事象発現率

解析対象集団: 安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	有	無	合計	Cochran-Armitage 傾向検定 <sup>b)</sup>
L群	44 (41.1)	63 (58.9)	107	p=0.4615 N.S.
M群	31 (29.8)	73 (70.2)	104	
H群	36 (35.0)	67 (65.0)	103	

() 内は%を示す。

a) L群: ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群: ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群,  
 H群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* :  $p<0.05$ , N.S. :  $p\geq 0.05$ )。

引用: [総括報告書-表 12.2.3.a]

表 2.7.6.4-7 副作用発現率

解析対象集団: 安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	有	無	合計	Cochran-Armitage 傾向検定 <sup>b)</sup>
L群	9 (8.4)	98 (91.6)	107	p=0.0880 N.S.
M群	8 (7.7)	96 (92.3)	104	
H群	3 (2.9)	100 (97.1)	103	

() 内は%を示す。

a) L群: ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群: ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群,  
 H群: ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* :  $p<0.05$ , N.S. :  $p\geq 0.05$ )。

引用: [総括報告書-表 12.2.3.b]

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### b) 有害事象及び副作用の検討

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.4-8 に示した。有害事象（器官別大分類）の発現率は、「感染症および寄生虫症」L 群 19.6%（21/107 例）、M 群 15.4%（16/104 例）、H 群 24.3%（25/103 例）、「臨床検査」L 群 9.3%（10/107 例）、M 群 5.8%（6/104 例）、H 群 5.8%（6/103 例）、「胃腸障害」L 群 8.4%（9/107 例）、M 群 8.7%（9/104 例）、H 群 4.9%（5/103 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」L 群 6.5%（7/107 例）、M 群 4.8%（5/104 例）、H 群 5.8%（6/103 例）の順で多く認められた。いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象は鼻咽頭炎のみであり、L 群では 12.1%（13/107 例）、M 群では 10.6%（11/104 例）、H 群では 15.5%（16/103 例）であった。程度が高度と判定された有害事象はなかった。

副作用（器官別大分類）の内訳は、「胃腸障害」L 群 2.8%（3/107 例）、M 群 5.8%（6/104 例）、H 群 1.0%（1/103 例）、「臨床検査」L 群 6.5%（7/107 例）、M 群 2.9%（3/104 例）、H 群 1.0%（1/103 例）、「皮膚および皮下組織障害」H 群 1.0%（1/103 例）であった。いずれかの投与群で発現率 5%以上の副作用はなく、程度が高度と判定された副作用もなかった。

いずれの有害事象についても治験薬投与中、若しくは治験薬投与終了後に、軽快又は消失した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ10%

表 2.7.6.4-8 有害事象及び副作用の項目別発現頻度  
解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	L群	M群	H群	H群	L群	M群	H群	H群
有害事象項目	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	1 / 107	( 0.9)						
耳痛	1 / 107	( 0.9)						
眼障害	2 / 107	( 1.9)	2 / 104	( 1.9)	2 / 103	( 1.9)		
結膜炎NOS			1 / 104	( 1.0)	1 / 103	( 1.0)		
眼充血	1 / 107	( 0.9)			1 / 103	( 1.0)		
視力低下	1 / 107	( 0.9)			1 / 103	( 1.0)		
眼そう痒症			1 / 104	( 1.0)				
胃腸障害	9 / 107	( 8.4)	9 / 104	( 8.7)	5 / 103	( 4.9)	3 / 107	( 2.8)
腹痛NOS	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	( 1.0)	2 / 103	( 1.9)	1 / 104	( 1.0)
下痢NOS	4 / 107	( 3.7)	5 / 104	( 4.8)	2 / 103	( 1.9)	4 / 104	( 3.8)
胃腸炎NOS					1 / 103	( 1.0)		
消化器不調	1 / 107	( 0.9)					1 / 107	( 0.9)
軟便			1 / 104	( 1.0)			1 / 104	( 1.0)
悪心	2 / 107	( 1.9)	1 / 104	( 1.0)			1 / 104	( 1.0)
口内炎	1 / 107	( 0.9)					1 / 104	( 1.0)
嘔吐NOS			4 / 104	( 3.8)			2 / 104	( 1.9)
全身障害および投与局所様態	4 / 107	( 3.7)	3 / 104	( 2.9)	3 / 103	( 2.9)		
倦怠感	1 / 107	( 0.9)						
発熱	3 / 107	( 2.8)	3 / 104	( 2.9)	2 / 103	( 1.9)		
注射部位腫脹					1 / 103	( 1.0)		

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語（Green Book, 製薬協資料No.660）」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「関連不明」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」ともいえない」、「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d]

表 2.7.6.4-8 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群	M群	H群	L群	M群	H群
有害事象項目	発現対象例数	発現率 (%)	発現対象例数	発現率 (%)	発現対象例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	21 / 107 (19.6)		16 / 104 (15.4)	25 / 103 (24.3)		
胃腸炎NOS				1 / 103 (1.0)		
単純ヘルペス				1 / 103 (1.0)		
咽喉頭炎NOS			1 / 104 (1.0)	1 / 103 (1.0)		
リンパ節症				1 / 103 (1.0)		
鼻咽頭炎	13 / 107 (12.1)		11 / 104 (10.6)	16 / 103 (15.5)		
急性中耳炎NOS	1 / 107 (0.9)		1 / 104 (1.0)	2 / 103 (1.9)		
滲出性中耳炎NOS				1 / 103 (1.0)		
耳下腺炎	1 / 107 (0.9)		1 / 104 (1.0)			
肺炎NOS	1 / 107 (0.9)					
化膿NOS	1 / 107 (0.9)		1 / 104 (1.0)			
急性副鼻腔炎NOS	1 / 107 (0.9)			1 / 103 (1.0)		
急性扁桃炎NOS	1 / 107 (0.9)					
上気道感染NOS	2 / 107 (1.9)		2 / 104 (1.9)	5 / 103 (4.9)		
外耳炎NOS	1 / 107 (0.9)			1 / 103 (1.0)		
傷害、中毒および処置合併症	1 / 107 (0.9)					
損傷NOS	1 / 107 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料No.660)」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「関連不明」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d]

表 2.7.6.4-8 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群	M群	H群	L群	M群	H群
有害事象項目	発現対象 例数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現率 (%)
臨床検査	10 / 107	( 9.3)	6 / 103	7 / 107	3 / 104	1 / 103
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
血中コレステロール減少	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
血中カリウム増加	2 / 107	( 1.9)	2 / 104	2 / 107	1 / 104	1 / 103
血中尿酸増加	3 / 107	( 2.8)	1 / 104	3 / 103	1 / 104	1 / 103
尿中血陽性	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103
尿中白血球陽性	3 / 107	( 2.8)	1 / 104	2 / 107	1 / 104	1 / 103
尿沈渣陽性	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
血小板数増加	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
好塩基球百分率減少	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
好酸球百分率減少	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
好中性球百分率増加	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
好中球百分率減少	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
好中球百分率増加	2 / 107	( 1.9)	1 / 103	2 / 107	1 / 104	1 / 103
単球百分率減少	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
リンパ球百分率減少	2 / 107	( 1.9)	1 / 103	1 / 107	1 / 104	1 / 103
リンパ球百分率増加	1 / 107	( 0.9)	2 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103
尿潜血陽性	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103
尿中蛋白陽性	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103
代謝および栄養障害	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103
脱水	1 / 107	( 0.9)	1 / 104	1 / 107	1 / 104	1 / 103

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (Green Book, 製薬協資料No.660)」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d]

表 2.7.6.4-8 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)  
 解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	L群	M群	H群	L群	M群	H群
有害事象項目	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)	発現対象 例数	発現率 (%)
神経系障害						
頭痛NOS	2 / 107	( 1.9)	2 / 103	( 1.9)		
呼吸器、胸部および縦隔障害						
喘息NOS	7 / 107	( 6.5)	6 / 103	( 5.8)		
咳嗽	2 / 107	( 1.9)	2 / 103	( 1.9)		
鼻出血	4 / 107	( 3.7)	3 / 103	( 2.9)		
鼻漏	1 / 107	( 0.9)	1 / 103	( 1.0)		
喀痰増加	1 / 107	( 0.9)				
喘鳴音						
皮膚および皮下組織障害						
アトピー性皮膚炎	2 / 107	( 1.9)	4 / 104	( 3.8)	4 / 103	( 3.9)
湿疹NOS	1 / 107	( 0.9)			1 / 103	( 1.0)
眼瞼浮腫	1 / 107	( 0.9)	2 / 104	( 1.9)	1 / 103	( 1.0)
皮膚NOS					1 / 103	( 1.0)
皮膚			1 / 104	( 1.0)	1 / 103	( 1.0)
蕁麻疹NOS			1 / 104	( 1.0)		
乾皮症					1 / 103	( 1.0)
眼瞼そう痒症					1 / 103	( 1.0)

医師から報告された有害事象名は、「副作用用語集」および「医薬品副作用用語読み替え基準および読み替え可能な副作用用語 (GreenBook, 製薬協資料No.660)」を用いて読み替えた。因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) L群：ONO-1078DS 1.1~1.7mg/kg/日群, M群：ONO-1078DS 2.8~4.2mg/kg/日群, H群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.3.c, 表 12.2.3.d]

c) 死亡

死亡例は認められなかった。

d) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象はL群で1例1件（肺炎）が認められた。詳細を以下に示した。

・ 12組1番（L群：1.1～1.7 mg/kg/日）

肺炎（症例報告書に記載された事象名：肺炎）（日本人，6歳，女，25kg，既往歴：水痘，滲出性中耳炎，慢性副鼻腔炎，合併症：無し，治験薬：投与3日後中止）

投与開始前（\*投与開始9日前）の臨床検査で若干白血球数が高値であったが（ $11800/\text{mm}^3$ ，施設正常値： $4000\sim 8500/\text{mm}^3$ ），白血球分画は正常であったため，治験責任医師は生理的変動の範囲であると判断し，■月■日より治験薬の投与を開始した。■月■日（投与2日後）の朝，中等度の発熱（ $38^{\circ}\text{C}$ ）が発現したため治験実施施設の小児科を受診した。その際，中等度の脱水症状，悪心が認められたため，ソリタ T1，20%ブドウ糖，ナウゼリン，アンヒバ，カロナールが投与され，この日は自宅で様子を見ることとなった。■月■日（投与3日後，発現1日後）になっても熱が下がらないため，再度，治験実施施設の小児科を受診したところ，CRPが高値（20.3）であったこと，および胸部 X 線画像で陰影が見られたことから肺炎（中等度）と診断され，この日の夕方から入院となった。また，本症例は，白血球数増加・好酸球百分率減少・好中球百分率増加・リンパ球百分率減少の有害事象も認められた。なお，治験薬の投与は小児科医と相談の上，中止した。入院中，ソリタ T1，ソリタ T3，フルマリリン，アスベリン，ムコサル，ベラチンが投与され，肺炎は\*投与26日後に消失した。肺炎は抗生剤投与により治癒したことから細菌感染によるものであり，治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者としても治験責任医師の判断は妥当であると判断した。

e) 他の重要な有害事象

本試験では重篤な有害事象として報告されているもの以外で，治験薬の投与が中止又は休業される原因となった有害事象及び未知の副作用を他の重要な有害事象と定義した。他の重要な有害事象はL群5例（鼻咽頭炎1例，発熱1例，鼻咽頭炎・咳嗽・喀痰増加1例，血中尿素増加2例），M群2例（鼻咽頭炎1例，嘔吐 NOS 1例），H群2例（鼻咽頭炎・結膜炎 NOS 1例，上気道感染 NOS・胃腸炎 NOS 1例）であり，L群2例で発現した血中尿素増加及びM群1例で発現した嘔吐 NOS は治験薬との因果関係が否定されなかったが，その他はいずれも否定された。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

f) 臨床検査値の評価

対照観察期と投与終了時（投与 28 日後又は中止時）の臨床検査値の比較の結果、有意差を認めた項目は L 群・M 群・H 群の好酸球，M 群の好中球，L 群・H 群の赤血球，L 群・H 群のヘマトクリット値，H 群の総ビリルビン，L 群の総蛋白，L 群・M 群・H 群の総コレステロールの低下，H 群の BUN，L 群の尿蛋白の上昇であったが、大きく変動した項目はなかった。

g) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては測定しておらず，その他，特筆すべき所見はなかった。

5) 結論

- ・ 主要評価項目である投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率（投与終了時の鼻症状合計スコアが 3 点以下となった症例の割合）は L 群 68.6%，M 群 69.7%，H 群 60.7%であり，いずれの群も 60%以上の改善率を示したが，用量反応性は認められなかった。
- ・ 副次的な評価項目のうち用量反応性が認められた項目は，投与終了時の鼻汁スコアの改善率及び投与 14 日後の鼻みずの改善率であった。
- ・ 探索的な検討において，対照観察期における鼻症状合計スコアの変動幅が 2 点以下の集団での改善率は，L 群 56.8%，M 群 66.7%，H 群 65.1%となり，L 群に比べ M 群，H 群が数値上，上回った。変動幅が 1 点以下の集団での改善率は，L 群 57.1%，M 群 61.5%，H 群 68.8%となり，L 群，M 群に比べ H 群が数値上，上回った。
- ・ 安全性については，臨床上問題となるものは認めなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

2.7.6.5 ONO-1078 ドライシロップ 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

1) 試験方法

治験の標題	ONO-1078 ドライシロップ 一般臨床試験 アレルギー性鼻炎に対する臨床試験
治験実施計画書番号	ONO-1078-33
治験責任医師	耳鼻咽喉科 院長 他, 計 11 名
治験実施施設	他, 計 11 施設
治験期間	20 年 月 日 (第 1 例目の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最終症例の最終投薬日)
開発フェーズ	一般臨床試験
目的	ONO-1078 ドライシロップのアレルギー性鼻炎に対する有効性, 安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
治験方法	アレルギー性鼻炎患者 (季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者) を対象にスギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前を投与開始の日安とし, 非盲検法により ONO-1078 ドライシロップを 5.6~8.3 mg/kg/日の投与量で 1 日 2 回朝食後及び夕食後に最大 20 週間経口投与した。
被験者数	計 画 時 : 60 例 投 与 例 数 : 91 例 解析対象例数: 安全性解析対象集団採用例: 91 例 Full Analysis Set (以下, FAS) 採用例: 91 例 Per Protocol Set (以下, PPS) 採用例: 85 例
対象	アレルギー性鼻炎 (季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) を合併した通年性アレルギー性鼻炎)
選択基準	1) 年齢: 満 4 歳以上 15 歳未満 (同意取得時点) 2) 体重: 12 kg 以上 65 kg 未満 (本登録時点) 3) 対照観察期に通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状を有する患者 4) 最近 2 年間 (平成 年及び平成 年) に, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有した患者 5) アレルギー性の診断 (1) 通年性アレルギー性鼻炎: 対照観察期に皮膚テスト (ダニ, ハウスダスト) 又は血清 IgE 抗体定量 (ダニ, ハウスダスト), 鼻誘発テスト (ハウスダスト), 鼻汁中好酸球数の検査を実施し, そのうち 2 つ以上が陽性の患者 (2) 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症): 対照観察期に皮膚テスト (スギ) 又は血清 IgE 抗体定量 (スギ) の検査を実施し, 陽性の患者 6) 鼻アレルギー日記を正確に記入できる患者. ただし, 患者本人が記入できない場合は, 保護者 (同居する祖父母も含む) が記入できる患者 7) 性別: 不問 8) 入院・外来: 不問
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1) 急性鼻炎*, 単純性鼻炎, うっ血性鼻炎, 萎縮性鼻炎, 膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を合併している患者 *対照観察期に急性鼻炎等の急性感染症を併発した場合は, 治験薬を投与しないこととした。 2) 鼻腔内に鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者 3) アデノイド増殖症や形態異常 (鼻中隔湾曲症, 肥厚性鼻炎, 後鼻孔閉鎖症) を合併しており, これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者 4) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者. ただし, 対照観察期開始時点で治療開始後 6 カ月以上経過しており, 維持療法中の場合は該当しないこととした。 5) 下鼻甲介粘膜切除術, 粘膜下下鼻甲介骨切除術, 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術 (電気凝固法, 凍結手術, レーザー手術法, トリクロール酢酸塗布) の既往歴のある患者 6) 重症の気管支喘息を合併する患者

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

	発作の程度			
	発作の頻度	大発作	中発作	小発作
	1年に数回以内	中等症	軽症	軽症
	6カ月に数回	重症	中等症	軽症
	1カ月に数回	重症	重症	中等症
	(注) 1) 観察期間は1年以上とする。 2) 次の場合は発作のいかんにかかわらず重症とした。 a) ステロイド依存例（吸入ステロイド薬を除く） b) 1年以内に意識障害を伴う大発作があった場合 （厚生省免疫・アレルギー研究班 喘息予防・管理ガイドライン 1998 改訂版 協和企画）  7) 治験薬投与開始日の15日前までに測定された総ビリルビン値が3.0 mg/dL以上、AST (GOT) 又はALT (GPT) が100 IU/L以上の患者 8) 治験薬投与開始日の15日前までに測定された血清クレアチニン値が2 mg/dL以上の患者 9) 薬剤過敏性の既往歴のある患者 10) 同意取得時点で他のすべての治験薬の投与終了後4カ月を経過していない患者 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不相当と判断した患者			
被験薬 用量及び製造番号	被験薬：ONO-1078 ドライシロップ（一般名：برانلカスト水和物） 用量：برانلカスト水和物として5.6～8.3 mg/kg/日 ロット番号： 0.5 g/包 J1Y6P 0.7 g/包 J1Y3P 1.0 g/包 J1Y1P 1.4 g/包 J1Y2P 1.7 g/包 J1Y4P 2.0 g/包 J1Y5P			
投与方法	برانلカスト水和物として5.6～8.3 mg/kg/日を1日2回（朝食後1包，夕食後1包）水又はぬるま湯に懸濁して投与した。			
治験期間	投与開始：スギ花粉飛散予想開始日の4週間前を目安とする。 投与終了：スギ花粉飛散終了日を目安とする。 ただし、最大投与期間は20週間とする。			
併用療法	1) 対照観察期及び治験薬投与期に禁止される治療法 (1) 併用禁止薬剤：ロイコトリエン受容体拮抗剤及び本治験薬以外のすべての治験薬 (2) 併用禁止療法：下鼻甲介粘膜切除術，粘膜下鼻甲介骨切除術，鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法，凍結手術，レーザー手術法，トリクロール酢酸塗布） 2) 対照観察期及び治験薬投与期に許容される治療法 上記の使用禁止薬剤以外の薬剤及び上記の手術以外の療法は可能とした。 (1) 鼻症状が激しくて、やむを得ない場合、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、ステロイド製剤、血管収縮剤等の薬剤の併用は可能とした。なお、使用した薬剤名、使用量、回数、併用理由を症例報告書に記載した。 (2) 減感作療法及び非特異的免疫療法は、対照観察期開始時点で治療開始後6カ月以上経過し維持療法中の患者は、治験期間中同一条件で実施した。新たに開始しないこととした。 (3) 喘息発作の対処として、やむを得ない場合、ステロイド製剤やβ刺激気管支拡張剤の吸入・噴霧を可とした。なお、併用した薬剤名、使用量、回数、併用理由を症例報告書に記載した。			
評価基準	治験スケジュールは表 2.7.6.5-1 に示した。 1) 有効性：各鼻症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉），鼻症状合計スコア，各眼症状スコア（眼のかゆみ，流涙），日常生活の支障度，各症状別改善度，Symptom Score (SS)（鼻症状，眼症状），Medication Score (MS)（鼻症状，眼			

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 ホノン®ドライシロップ 10%

	<p>症状), Symptom Medication Score (SMS) (鼻症状, 眼症状)          2) 安全性 : 有害事象発現率, 副作用発現率          3) 薬物動態: 母集団薬物動態パラメータ等          上記有効性評価項目の詳細な判定基準は治験スケジュールの後に示した.</p>
<p>統計的手法</p>	<p>1) 解析対象集団          有効性評価項目における主たる解析対象集団は, PPS とする. また, 参考として, FAS を対象とした解析も行う.          安全性評価項目における解析対象集団は, 治験薬が投与されたすべての症例の集団とする. ただし, GCP 不遵守例はすべての解析対象例から除く.</p> <p>2) 有効性の評価項目の解析          (1) 解析項目          a) 鼻症状合計スコア          b) 各鼻症状スコア (くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉)          c) 鼻症状重症度スコア (Symptom Score ; SS)          d) 鼻症状に対する Medication Score (MS), Symptom Medication Score (SMS)          e) 眼症状スコア (眼のかゆみ, 流涙)          f) 眼症状重症度スコア (Symptom Score ; SS)          g) 眼症状に対する Medication Score (MS), Symptom Medication Score (SMS)          h) 日常生活の支障度スコア          i) 鼻アレルギー日記の一週間平均スコア          j) 症状別改善度          k) 各スコアの AUC          (2) 解析方法          投与 14 日ごと, 終了時 (又は中止時) の値及び対照観察期との差について分布を算出する. また, 必要に応じて要約統計量の算出や対照観察期に対する差について比較検定を行う.          投与 14 日ごと, 終了時 (又は中止時) の各症状別改善度について分布, 改善率及び 95% 信頼区間を算出する.          花粉飛散開始日を起点とした 2 週ごとの各スコア及び対照観察期との差について分布を算出する. また, 必要に応じて要約統計量の算出や対照観察期に対する差について比較検定を行う.          鼻アレルギー日記の点数を基に, スギ花粉飛散期間中の鼻症状スコア, 眼症状スコア, 日常生活の支障度スコアの推移についての AUC を計算する.</p> <p>3) 安全性の解析          (1) 解析項目          a) 有害事象発現率, 副作用発現率          b) 有害事象          c) 一般臨床検査          (2) 解析方法          a) 有害事象発現率, 副作用発現率          有害事象発現率, 副作用発現率を算出する.          b) 有害事象          症状別, 因果関係別, 程度別, 時期別に集計を行う.          c) 一般臨床検査          項目ごと, 測定時点ごとに, 要約統計量を算出する.          投与前後の比較を, データの特性に応じて対応のある t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定で行う.          臨床検査値の異常値, 正異の変化について頻度表を作成する.          臨床検査値の異常変動の項目別発現頻度を算出する.</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-1 治験スケジュール

項目	時期 同意 取得 時	仮登録		本登録		治験薬投与期 <sup>※4</sup> (最大 20 週間 <sup>※7</sup> ) [週後]						終了時 <sup>※7</sup> (中止 時)	
		対照観察期 7 日間	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
同意取得	○												
被験者背景	←→												
服薬状況			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
鼻アレルギー 日記		←→					(回収・配布)						→
		記入方法 説明配布											回収
鼻症状, 眼症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚テスト/血清 IgE 抗体定量 <sup>※1</sup> 鼻誘発テスト <sup>※1</sup> 鼻汁中好酸球数 <sup>※1</sup>	←	○ <sup>※2</sup>	→										
臨床検査	←	○ <sup>※3</sup>	→	○					○				○
血漿中薬物濃度 <sup>※5</sup>				(○)					(○)				(○)
有効性評価 <sup>※6</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		←→											→

※1 通年性アレルギー性鼻炎の診断には、3 項目のうち 2 項目は必ず実施することとした。季節性アレルギー性鼻炎の診断には、皮膚テスト/血清 IgE 抗体定量を実施した。

※2 皮膚テスト/血清 IgE 抗体定量については治験薬投与開始前 1 年以内、鼻誘発テスト・鼻汁中好酸球数については治験薬投与開始前 15 日以内に実施され、検査結果が保存されている場合は、その結果を基にしたアレルギー性の診断を可とした。

※3 治験薬投与開始前の 15 日以内に実施した。

※4 治験薬投与開始 4 週後までの来院日については±3 日を、投与開始 6 週後以降の来院日については±7 日を許容した。

※5 血漿中薬物濃度測定用の採血が可能な患者については、治験薬投与開始 4 週後、12 週後、終了時のうちいずれか 2 時点で集中測定した。

※6 有効性評価: 各症状スコア, 鼻症状合計スコア, 日常生活の支障度, 各症状別改善度, Symptom Score (SS), Medication Score (MS), Symptom Medication Score (SMS)

※7 スギ花粉飛散終了日を目安とした (最大投与期間 20 週間)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(1) 有効性評価項目の判定基準

a) 鼻症状の評価

1. 鼻症状スコア

a. くしゃみ（発作回数）

鼻アレルギー日記に記載された7日毎のくしゃみ（発作回数）回数を合計し、1日分の平均回数を算出した。この平均回数を参考に問診を行い、表 2.7.6.5-2 の判定基準に基づき「-」を「0点」、「+」を「1点」、「++」を「2点」、「+++」を「3点」、「++++」を「4点」とした。

b. 鼻汁（鼻みず、こう鼻回数）

鼻アレルギー日記に記載された7日毎の鼻みず（こう鼻回数）回数を合計し、1日分の平均回数を算出した。この平均回数を参考に問診を行い、表 2.7.6.5-2 の判定基準に基づき「-」を「0点」、「+」を「1点」、「++」を「2点」、「+++」を「3点」、「++++」を「4点」とした。

c. 鼻閉（鼻づまり）

鼻アレルギー日記に記載された7日毎の鼻づまりを参考に問診を行い、表 2.7.6.5-2 の判定基準に基づき「-」を「0点」、「+」を「1点」、「++」を「2点」、「+++」を「3点」、「++++」を「4点」とした。

d. くしゃみ、鼻汁、鼻閉の鼻症状合計スコア

上記の a.~b. で算出した鼻症状スコアを合計した。

表 2.7.6.5-2 各鼻症状の程度判定基準

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	11回以上	10~6回	5~1回	0
鼻汁 (1日の平均こう鼻回数)	21回以上	11回以上	10~6回	5~1回	0
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	なし

2. 鼻症状重症度スコア（鼻症状 Symptom Score (SS)）

1. 鼻症状スコアの a.~c. で算出した各鼻症状の程度を表 2.7.6.5-3 の判定基準に基づき重症度分類し、その程度に応じてスコア（最重症：4点、重症：3点、中等症：2点、軽症：1点、無症状：0点）を与えた。

表 2.7.6.5-3 鼻症状の重症度判定基準

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻汁 (症状の程度の強い方をとる)				
		++++	+++	++	+	—
鼻 閉	++++	最重症 (4)	最重症 (4)	最重症 (4)	最重症 (4)	最重症 (4)
	+++	最重症 (4)	重症 (3)	重症 (3)	重症 (3)	重症 (3)
	++	最重症 (4)	重症 (3)	中等症 (2)	中等症 (2)	中等症 (2)
	+	最重症 (4)	重症 (3)	中等症 (2)	軽症 (1)	軽症 (1)
	—	最重症 (4)	重症 (3)	中等症 (2)	軽症 (1)	無症状 (0)

くしゃみ・鼻汁型  鼻閉型  充全型

( ) 内は Symptom Score ; 最重症 4 点, 重症 3 点, 中等症 2 点, 軽症 1 点, 無症状 0 点

### 3.鼻症状に対する Medication Score (MS) , Symptom Medication Score (SMS)

投与開始日より終了時(または中止時)まで 14 日毎に SS, MS 及び SMS を算出し, それぞれ対照観察期と比較した. なお, これら MS, SMS については, 治験依頼者が算出した.

Symptom Score (SS)	表 2.7.6.5-3 を基に算出した.
Medication Score (MS)	表 2.7.6.5-4 を基に算出した.
Symptom Medication Score (SMS)	SS+MS

表 2.7.6.5-4 Medication Score (MS) の定義

薬剤分類	Medication Score (MS)
第 1, 第 2 世代抗ヒスタミン剤, 遊離抑制剤	1 点
点鼻用ステロイド剤	2 点
点鼻用血管収縮剤, 抗コリン剤	1 点
点眼用遊離抑制剤	1 点
点眼用ステロイド剤 (例: 0.02%フルメトロン)	2 点
特異的免疫療法 (維持量)	1 点
経口ステロイド抗ヒスタミン剤の合剤 (例: セレスタミン)	3 点

点数/日をそれぞれの薬物投与に与え, 併用の場合は合計した. 1 日常用量を標準とした. 量は過大過小評価にならぬ限り同スコアとした. 同種同効薬剤の併用は合計点を与えるが, 矛盾する場合は適宜加減できることとした. 経口ステロイドについては抗炎症作用換算量に従い換算し, プレドニゾロン 1 mg を 1 点とした.

#### b) 眼症状の評価

##### 1.眼症状スコア

###### a.眼のかゆみ

鼻アレルギー日記に記載された 7 日毎の眼のかゆみを参考に問診を行い, 表 2.7.6.5-5 の判定基準に基づき「—」を「0 点」, 「+」を「1 点」, 「++」を「2 点」, 「+++」を「3 点」, 「++++」を「4 点」とした.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

b. 流涙

鼻アレルギー日記に記載された7日毎の涙（流涙）を参考に問診を行い、表 2.7.6.5-5 の判定基準に基づき「－」を「0点」、「+」を「1点」、「++」を「2点」、「+++」を「3点」、「++++」を「4点」とした。

**表 2.7.6.5-5 各眼症状の程度判定基準及び重症度判定基準**

程度 症状	++++ (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
程度	眼のかゆみ又は流涙（症状の程度の強い方をとる）				
重症度スコア	4	3	2	1	0

2. 眼症状重症度スコア（眼症状 Symptom Score (SS)）

表 2.7.6.5-5 の判定基準に基づき a.及び b.で算出した各眼症状の程度のうち、症状の強い方のスコアを眼症状重症度スコアとした。

3. 眼症状に対する Medication Score (MS), Symptom Medication Score (SMS)

投与開始日より終了時（または中止時）まで14日毎に SS, MS および SMS を算出し、それぞれ対照観察期と比較した。なお、これら MS, SMS については、治験依頼者が算出した。

Symptom Score (SS)	表 2.7.6.5-5 を基に算出した。
Medication Score (MS)	表 2.7.6.5-4 を基に算出した。
Symptom Medication Score (SMS)	SS+MS

c) 日常生活の支障度（苦痛の程度）

下記項目につき治験薬投与開始日および治験薬投与開始日より14日毎に終了時（または中止時）まで評価した。各評価日の鼻症状はそれぞれの来院日の前7日間の鼻アレルギー日記に記載された値を参考に問診を行い、表 2.7.6.5-6 の判定基準に基づき評価し、症例報告書に記載した。ただし、投与開始以降の評価はそれぞれの来院時点に行うが、来院日のズレは治験薬投与開始4週間までの来院日については±3日を、その後の来院日については±7日を許容した。

鼻アレルギー日記に記載された7日毎の苦痛の程度を参考に問診を行い、表 2.7.6.5-6 の判定基準に基づき「－」を「0点」、「+」を「1点」、「++」を「2点」、「+++」を「3点」、「++++」を「4点」とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-6 日常生活の支障度の判定基準

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
日常生活の支障度 (苦痛の程度)	全く遊び, 勉強等 ができない	遊び, 勉強等に 著しく差し支え る	(+++)+ (+)の 中間	遊び, 勉強等に あまり差し支えない	支障なし

d) 症状別改善度

投与開始日より終了時（または中止時）まで 14 日毎に鼻症状の程度（鼻症状スコア），眼症状の程度（眼症状スコア），日常生活の支障度（苦痛の程度）をそれぞれ対照観察期と比較して，表 2.7.6.5-7 に従い，判定した。

なお，これらの症状別改善度については，治験依頼者にて算出した。

また，スギ花粉飛散前とスギ花粉飛散後の鼻症状の程度（鼻症状スコア）や眼症状の程度（眼症状スコア），日常生活の支障度（苦痛の程度）を 14 日毎に比較した。

表 2.7.6.5-7 症状別段階的改善効果

【効果判定】	【段階的効果】
1. 消失	(++++)+ (-), (++++)+ (-), (++)+ (-), (+)+ (-)
2. 3 段階改善	(++++)+ (+)
3. 2 段階改善	(++++)+ (++) , (++++)+ (+)
4. 1 段階改善	(++++)+ (++) , (++)+ (+)
5. 不変	(++++)+ (++++), (++)+ (++) , (+)+ (+)
6. 1 段階悪化	(-)+ (+), (+)+ (++) , (++)+ (++++), (++++)+ (++++)
7. 2 段階悪化	(-)+ (++) , (+)+ (++++), (++)+ (++++)
8. 3 段階悪化	(-)+ (++++), (+)+ (++++)
9. 4 段階悪化	(-)+ (++++)
10. 前後とも症状なし	(-)+ (-)

2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。組み入れの総症例数は 91 例であり，中止・脱落症例は 2 例であった。これらの症例の取り扱いは症例検討会において，治験実施計画書に従い設定した。なお，GCP 違反例はなかった。安全性解析対象集団採用例は 91 例，FAS (Full Analysis Set) 採用例は 91 例，PPS (Per Protocol Set) 採用例は 85 例であった。有効性評価項目の主たる解析対象集団は PPS 採用例とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

不採用症例の不採用理由の頻度を表 2.7.6.5-8 に示した。

GCP 不遵守例, 治験薬未投与例, 選択基準・除外基準違反例及び早期中止・脱落例はなかった。処置違反・評価データ不完備例は 6 例であり, その一覧を表 2.7.6.5-9 に示した。投与開始日からスギ花粉飛散開始日までの期間が 2 週間に満たなかった症例が 5 例, 予定服薬期間に対する服薬率が 70%未満の症例が 1 例であった。中止・脱落症例の中止・脱落理由の頻度を表 2.7.6.5-10 に, 同意撤回例の一覧を表 2.7.6.5-11 に示した。

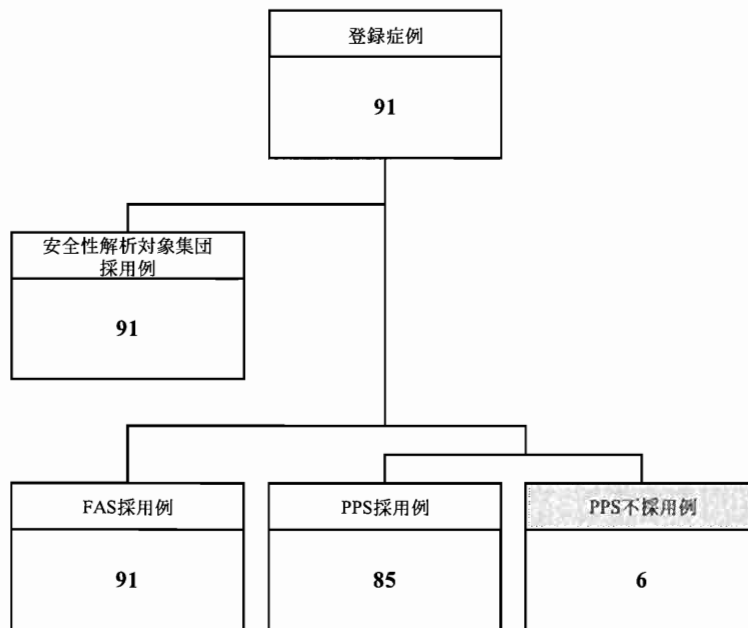


図 2.7.6.5-1 被験者の内訳

表 2.7.6.5-8 不採用理由の頻度

解析対象集団：登録症例

項目	不採用理由	採否	対象集団
安全性解析対象集団	GCP不遵守例	採用 不採用	91 (100.0) 0 ( 0.0)
	未投与例	採用 不採用	91 (100.0) 0 ( 0.0)
FAS	不適格例	採用 不採用	91 (100.0) 0 ( 0.0)
PPS	選択基準・除外基準違反例	採用 不採用	91 (100.0) 0 ( 0.0)
	早期中止・脱落例	採用 不採用	91 (100.0) 0 ( 0.0)
	処置違反・評価データ不完備例	採用 不採用	85 (93.4) 6 ( 6.6)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-9 処置違反・評価データ不完備例の一覧

症例番号	不採用の理由	採否		
		有効性		安全性 解析対象集団
		PPS	FAS	
20	投与開始日からスギ花粉飛散開始日までの期間が2週間に満たなかった症例	×	○	○
21				
38				
53				
54				
2	予定服薬期間に対する服薬率が70%未満の症例	×	○	○

予定服薬期間：投与開始から投与期間の最終日（「ある日の朝食後に服薬し、それ以降服薬を行わなかった場合はその日」あるいは「ある日の夕食後まで服薬し、それ以降服薬を行わなかった場合はその翌日」）まで毎日欠かすことなく服薬を行った期間

表 2.7.6.5-10 中止・脱落理由別頻度表

解析対象集団：登録症例

中止・脱落の有無、および中止・脱落理由別頻度

全例		91	(100.0)
投与の中止	無	89	( 97.8)
	有	2	( 2.2)
中止・脱落理由	同意が撤回されたため	2	( 2.2)

表 2.7.6.5-11 同意撤回例の一覧

症例番号	内容
2	治験開始後、毎日の治験薬の服薬などに煩雑さを感じたため同意撤回となった。なお、この同意撤回は治験の継続を否定するもので、治験そのものを否定するものではない。
16	12週後および中止時来院時の採血は、本人拒否のため実施不能であった。被験者本人および保護者の希望により治験を中止することとなった。なお、この同意撤回は、治験継続に対するものであるため、中止までのデータの使用には問題はない。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-12 に示した。

**表 2.7.6.5-12 解析対象症例の人口統計学的及び他の基準値の特性**

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群	
項目	分類		
対象例数		91	
性別	男性	66	(72.5)
	女性	25	(27.5)
年齢 (歳)	4-6	10	(11.0)
	7-11	55	(60.4)
	12-14	26	(28.6)
	平均値	9.6	
	標準偏差	2.5	
	最小値	4	
	中央値	10.0	
	最大値	14	
体重 (kg)	12.0 < 18.0	3	(3.3)
	18.0 < 25.0	21	(23.1)
	25.0 < 35.0	27	(29.7)
	35.0 < 45.0	21	(23.1)
	45.0 < 55.0	14	(15.4)
	55.0 < 65.0	5	(5.5)
	平均値	34.20	
	標準偏差	11.85	
	最大値	64.5	
通年性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	38	(41.8)
	鼻閉型	23	(25.3)
	充全型	30	(33.0)
季節性 アレルギー性 鼻炎の病型	くしゃみ・鼻汁型	26	(28.6)
	鼻閉型	13	(14.3)
	充全型	52	(57.1)
重症度スコア	無症状 (0点)		
	軽症 (1点)	43	(47.3)
	中等症 (2点)	25	(27.5)
	重症 (3点)	20	(22.0)
	最重症 (4点)	3	(3.3)
	平均値	1.8	
	標準偏差	0.9	
	最大値	4	

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

安全性解析対象症例における治験薬の服薬状況として、投与期間の分布と要約統計量を表 2.7.6.5-13 に示した。

予定服薬期間に対する服薬率が 70%未満であった 1 例は PPS 不採用，FAS 採用とした。

**表 2.7.6.5-13 投与期間の分布と要約統計量**

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群
全症例		91
投与期間 (日間)	57 - 70	1 ( 1.1)
	71 - 84	10 ( 11.0)
	85 - 98	34 ( 37.4)
	99 - 112	28 ( 30.8)
	113 - 126	12 ( 13.2)
	127 - 140	6 ( 6.6)
	>=141	
	平均値	103.8
標準偏差	14.4	

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群

#### 4) 結果

##### (1) 有効性

治験実施計画書で計画された解析結果を以下に示した。解析方法として、「投与開始日を起点とした解析」で経時的な有効性を、「スギ花粉飛散開始日を起点とした解析」で花粉飛散による影響を、「投与開始から花粉飛散開始までの期間で分類した解析」で花粉飛散までの投与期間による影響をそれぞれ検討することとした。ここでは有効性の主たる解析対象集団である PPS 採用例における解析結果を示した。なお、スギ花粉飛散開始までの期間で分類した解析においては、PPS の定義にある「投与開始日からスギ花粉飛散開始日までの期間が 2 週間以上である」という項目を満たさない集団との比較となるため、FAS 採用例における解析結果を示した。

「投与開始日を起点とした解析」，「スギ花粉飛散開始日を起点とした解析」，「投与開始から花粉飛散開始までの期間で分類した解析」のいずれにおいても鼻症状に対して、有効性が認められたため、本項では上記解析による鼻症状合計スコアの結果を示し、その他の有効性評価項目については「投与開始日を起点とした解析」及び「スギ花粉飛散開始日を起点とした解析」の結果を中心に示した。「投与開始から花粉飛散開始までの期間で分類した解析」については[5.3.5.2-1]治験総括報告書に示した。

a) 投与開始日を起点とした解析

1. 鼻症状の評価

PPS 採用症例における各時点（投与 14 日毎，終了時（又は中止時））の値及び投与前との差の要約統計量を表 2.7.6.5-14 に示した。各スコアについて，投与前後の群内比較を対応のある t 検定で行った。

1) 鼻症状合計スコア

鼻症状合計スコアの平均値±標準偏差は投与前  $3.9 \pm 2.0$ ，投与終了時  $2.5 \pm 1.7$  であった。投与前に比べ投与 2~6，12~16 週後，投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

2) 各鼻症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）

くしゃみスコアの平均値±標準偏差は，投与前  $1.1 \pm 0.7$ ，投与終了時は  $0.9 \pm 0.7$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 4 週後で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

鼻汁スコアの平均値±標準偏差は，投与前  $1.5 \pm 1.0$ ，投与終了時  $1.0 \pm 0.9$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 4~6，14~16 週後，投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

鼻閉スコアの平均値±標準偏差は，投与前  $1.3 \pm 0.9$ ，投与終了時  $0.6 \pm 0.7$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 2~6，10~16 週後，投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

3) 鼻症状重症度スコア（鼻症状 Symptom Score (SS)，鼻症状に対する Medication Score (MS)，Symptom Medication Score (SMS) )

鼻症状 SS の平均値±標準偏差は，投与前  $1.8 \pm 0.9$ ，投与終了時  $1.3 \pm 0.8$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 2~6，12~16 週後，投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

鼻症状に対する MS の平均値±標準偏差は，投与前  $0.17 \pm 0.34$ ，投与終了時  $0.09 \pm 0.35$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 2 週後で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

鼻症状に対する SMS の平均値±標準偏差は，投与前  $2.02 \pm 1.05$ ，投与終了時  $1.39 \pm 0.89$  であった。投与前からのスコア差（変化量）は投与 2~6，14~18 週後，投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-14 有効性評価項目の要約統計量 (鼻症状)

(鼻症状合計スコア)

解析対象集団 : PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	3.9±2.0	1	3.0	10	
投与2週後	実測値	72	3.3±2.0	0	3.0	8	
	変化量	72	-0.6±1.6	-4	0.0	3	p=0.0023 *
投与4週後	実測値	69	2.9±2.0	0	3.0	11	
	変化量	69	-1.1±1.8	-4	-1.0	4	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	3.1±2.0	0	3.0	8	
	変化量	74	-0.8±2.1	-5	-1.0	7	p=0.0012 *
投与8週後	実測値	80	3.7±2.0	0	3.5	10	
	変化量	80	-0.2±2.2	-5	-0.5	7	p=0.4830 N.S.
投与10週後	実測値	76	3.4±2.0	0	3.0	10	
	変化量	76	-0.5±2.6	-4	-1.0	9	p=0.1081 N.S.
投与12週後	実測値	83	3.2±2.1	0	3.0	8	
	変化量	83	-0.7±2.5	-7	-1.0	7	p=0.0109 *
投与14週後	実測値	64	2.5±1.7	0	2.5	8	
	変化量	64	-1.4±2.2	-6	-2.0	4	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	2.6±1.5	0	3.0	8	
	変化量	36	-1.3±2.6	-6	-1.5	6	p=0.0046 *
投与18週後	実測値	11	1.9±1.3	0	2.0	4	
	変化量	11	-0.8±1.7	-3	-1.0	2	p=0.1337 N.S.
投与20週後	実測値	2	2.0±0.0	2	2.0	2	
	変化量	2	-1.0±1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	2.5±1.7	0	2.0	8	
	変化量	78	-1.4±2.1	-6	-1.0	6	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%

(くしゃみ)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.1±0.7	0	1.0	3	
投与2週後	実測値	72	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.1±0.7	-2	0.0	2	p=0.0958 N.S.
投与4週後	実測値	69	0.9±0.7	0	1.0	3	
	変化量	69	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0210 *
投与6週後	実測値	74	1.0±0.8	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.1±1.0	-2	0.0	3	p=0.4163 N.S.
投与8週後	実測値	80	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	80	0.1±0.9	-2	0.0	2	p=0.5562 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	76	0.1±0.9	-2	0.0	3	p=0.6203 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.1±0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	0.0±1.0	-2	0.0	2	p=0.7313 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.0±0.7	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1094 N.S.
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.2794 N.S.
投与18週後	実測値	11	0.7±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.2±0.8	-1	0.0	1	p=0.4405 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	0.9±0.7	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.2±0.9	-2	0.0	2	p=0.1220 N.S.

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(鼻汁)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.5±1.0	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	72	-0.2±0.8	-2	0.0	2	p=0.0628 N.S.
投与4週後	実測値	69	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	1.2±1.0	0	1.0	4	
	変化量	74	-0.2±1.0	-2	0.0	3	p=0.0355 *
投与8週後	実測値	80	1.5±0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	0.0±0.9	-2	0.0	2	p=0.8991 N.S.
投与10週後	実測値	76	1.4±0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.1±1.1	-2	0.0	3	p=0.3379 N.S.
投与12週後	実測値	83	1.3±1.0	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.2±1.1	-3	0.0	3	p=0.0582 N.S.
投与14週後	実測値	64	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	64	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0003 *
投与16週後	実測値	36	1.0±0.7	0	1.0	3	
	変化量	36	-0.5±1.0	-2	-1.0	2	p=0.0039 *
投与18週後	実測値	11	0.8±0.6	0	1.0	2	
	変化量	11	-0.4±0.7	-1	0.0	1	p=0.1039 N.S.
投与20週後	実測値	2	1.0±0.0	1	1.0	1	
	変化量	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
投与終了時	実測値	78	1.0±0.9	0	1.0	4	
	変化量	78	-0.5±0.9	-2	0.0	2	p=0.0001 *

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

(鼻閉)

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群					
評価時期	項目	例数	平均±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>
投与前	実測値	85	1.3±0.9	0	1.0	4	
投与2週後	実測値	72	1.1±1.0	0	1.0	3	
	変化量	72	-0.3±0.8	-2	0.0	1	p=0.0017 *
投与4週後	実測値	69	0.9±0.9	0	1.0	4	
	変化量	69	-0.4±0.7	-2	0.0	1	p=0.0001 *
投与6週後	実測値	74	0.8±0.9	0	1.0	3	
	変化量	74	-0.5±0.8	-3	0.0	1	p=0.0001 *
投与8週後	実測値	80	1.1±0.9	0	1.0	4	
	変化量	80	-0.2±1.0	-3	0.0	4	p=0.0545 N.S.
投与10週後	実測値	76	0.9±0.9	0	1.0	4	
	変化量	76	-0.4±1.2	-3	-1.0	4	p=0.0024 *
投与12週後	実測値	83	0.8±0.8	0	1.0	4	
	変化量	83	-0.5±1.1	-3	-1.0	4	p=0.0001 *
投与14週後	実測値	64	0.5±0.6	0	0.0	2	
	変化量	64	-0.8±0.9	-3	-1.0	1	p=0.0001 *
投与16週後	実測値	36	0.6±0.7	0	0.0	2	
	変化量	36	-0.6±1.2	-3	-1.0	2	p=0.0025 *
投与18週後	実測値	11	0.4±0.5	0	0.0	1	
	変化量	11	-0.3±0.6	-1	0.0	1	p=0.1921 N.S.
投与20週後	実測値	2	0.0±0.0	0	0.0	0	
	変化量	2	-1.0±1.4	-2	-1.0	0	p=0.5000 N.S.
投与終了時	実測値	78	0.6±0.7	0	0.0	2	
	変化量	78	-0.8±1.0	-3	-1.0	2	p=0.0001 *

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づき、1日の症状について評価を行った。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン®ドライシロップ 10%

2. 眼症状の評価

PPS 採用症例における各スコアについて、投与前後の群内比較を対応のある t 検定で行った。

眼のかゆみスコアの平均値±標準偏差は、投与前  $0.4 \pm 0.7$ 、投与終了時  $0.3 \pm 0.6$  であった。投与前からのスコア差(変化量)は投与 2 週後で有意に低下した(対応のある t 検定:  $p < 0.05$ )。

流涙スコアの平均値±標準偏差は、投与前  $0.2 \pm 0.5$ 、投与終了時  $0.1 \pm 0.3$  であった。投与前からのスコア差(変化量)は治験期間を通じて有意な変化を認めなかった。

眼症状 SS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.4 \pm 0.7$ 、投与終了時  $0.3 \pm 0.6$  であった。投与前からのスコア差(変化量)は投与 2 週後、投与終了時で有意に低下した(対応のある t 検定:  $p < 0.05$ )。

眼症状に対する MS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.05 \pm 0.17$ 、投与終了時  $0.07 \pm 0.23$  であった。投与前からのスコア差(変化量)は投与 8~12 週後で有意に高かった(対応のある t 検定:  $p < 0.05$ )。

眼症状に対する SMS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.49 \pm 0.68$ 、投与終了時  $0.33 \pm 0.69$  であった。投与前からのスコア差(変化量)は投与 2 週後で有意に低下し、投与 8 週後で有意に高かった(対応のある t 検定:  $p < 0.05$ )。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

b) スギ花粉飛散開始日を基準とした解析

1. 鼻症状の評価

PPS 採用症例を対象とし、各時点（「花粉飛散開始前」として「投与開始日を起点とし、その後 2 週毎」、 「花粉飛散開始後」として「スギ花粉飛散開始日を起点とし、その後 2 週毎」）の投与前からの差の推移を検討した。

1) 鼻症状合計スコア

PPS 採用症例における鼻症状合計スコアの推移を表 2.7.6.5-15 に示した。

鼻症状合計スコアの平均値±標準偏差は、投与前 3.9±2.0、飛散直前 3.0±2.1、投与終了時 2.5±1.7 であった。投与前に比べ花粉飛散開始前、花粉飛散開始 6~12 週後、投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定：p<0.05）。

表 2.7.6.5-15 鼻症状合計スコアの推移

解析対象集団：PPS

投与前 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群												
項目	時点	例数	平均 ± 標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	群内比較					
									対応のある t 検定 <sup>b)</sup>		Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>b)</sup>			
鼻症状合計	投与前	85	0.0 ± 0.0	0	0.0	0.0	0.0	0						
	2週後	72	-0.6 ± 1.6	-4	-2.0	0.0	0.0	3	p=0.0023	*	p=0.0015	*		
	4週後	55	-1.1 ± 1.9	-4	-2.0	-1.0	0.0	4	p=0.0001	*	p=0.0001	*		
	6週後	14	-1.4 ± 2.0	-4	-3.0	-1.5	0.0	2	p=0.0238	*	p=0.0283	*		
	飛散直前	72	-0.9 ± 1.8	-4	-2.0	-1.0	0.0	4	p=0.0001	*	p=0.0001	*		
	飛散 2週後	75	-0.3 ± 2.5	-5	-2.0	0.0	1.0	9	p=0.3798	N.S.	p=0.1778	N.S.		
	飛散 4週後	72	-0.2 ± 2.5	-5	-2.0	0.0	1.5	7	p=0.5989	N.S.	p=0.4274	N.S.		
	飛散 6週後	80	-0.6 ± 2.5	-7	-2.0	-1.0	1.0	5	p=0.0442	*	p=0.0441	*		
	飛散 8週後	74	-1.3 ± 2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	p=0.0001	*	p=0.0001	*		
	飛散 10週後	45	-1.5 ± 2.4	-6	-3.0	-2.0	0.0	6	p=0.0002	*	p=0.0001	*		
	飛散 12週後	23	-1.1 ± 2.3	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	p=0.0346	*	p=0.0441	*		
	飛散 14週後	4	-1.3 ± 1.0	-2	-2.0	-1.5	-0.5	0	p=0.0796	N.S.	p=0.2500	N.S.		
	終了時	78	-1.4 ± 2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	6	p=0.0001	*	p=0.0001	*		

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)。

2) 各鼻症状スコア

a. くしゃみスコア

PPS 採用症例におけるくしゃみスコアの推移を表 2.7.6.5-16 に示した。くしゃみスコアの平均値±標準偏差は、投与前 1.1±0.7、飛散直前 0.9±0.8、投与終了時 0.9±0.7 であった。投与前に比べ花粉飛散開始前後を通じて有意な変化を認めなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-16 くしゃみスコアの推移

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群								群内比較			
項目	時点	例数	平均 ± 標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>				
									Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>b)</sup>				
くしゃみ	投与前	85	0.0 ± 0.0	0	0.0	0.0	0.0	0					
	2週後	72	-0.1 ± 0.7	-2	-0.5	0.0	0.0	2	p=0.0958	N.S.	p=0.0980	N.S.	
	4週後	55	-0.2 ± 0.8	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0864	N.S.	p=0.0886	N.S.	
	6週後	14	-0.4 ± 1.0	-2	-1.0	-0.5	0.0	2	p=0.2079	N.S.	p=0.3125	N.S.	
	飛散直前	72	-0.1 ± 0.8	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.1815	N.S.	p=0.1919	N.S.	
	飛散 2週後	75	0.0 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	1.0	3	p=0.7206	N.S.	p=0.8522	N.S.	
	飛散 4週後	72	0.0 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	1.0	3	p=0.7126	N.S.	p=0.7742	N.S.	
	飛散 6週後	80	0.0 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	1.0	2	p=0.8128	N.S.	p=0.8065	N.S.	
	飛散 8週後	74	-0.1 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.3814	N.S.	p=0.3908	N.S.	
	飛散 10週後	45	-0.1 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.3360	N.S.	p=0.3538	N.S.	
	飛散 12週後	23	0.0 ± 0.9	-1	-1.0	0.0	0.0	2	p=1.0000	N.S.	p=0.8770	N.S.	
	飛散 14週後	4	0.0 ± 0.8	-1	-0.5	0.0	0.5	1	p=1.0000	N.S.	p=1.0000	N.S.	
	終了時	78	-0.2 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.1220	N.S.	p=0.1321	N.S.	

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05) .

b. 鼻汁スコア

PPS 採用症例における鼻汁スコアの推移を表 2.7.6.5-17 に示した。鼻汁スコアの平均値±標準偏差は、投与前 1.5±1.0、飛散直前 1.1±1.0、投与終了時 1.0±0.9 であった。投与前に比べ花粉飛散開始前の投与 4~6 週後、飛散直前、花粉飛散開始 8~10 週後、投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定：p<0.05）。

表 2.7.6.5-17 鼻汁スコアの推移

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群								群内比較			
項目	時点	例数	平均 ± 標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>				
									Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>b)</sup>				
鼻汁	投与前	85	0.0 ± 0.0	0	0.0	0.0	0.0	0					
	2週後	72	-0.2 ± 0.8	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0628	N.S.	p=0.0664	N.S.	
	4週後	55	-0.5 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0004	*	p=0.0003	*	
	6週後	14	-0.5 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	1	p=0.0475	*	p=0.0938	N.S.	
	飛散直前	72	-0.4 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0003	*	p=0.0002	*	
	飛散 2週後	75	0.0 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	0.0	3	p=0.9078	N.S.	p=0.7701	N.S.	
	飛散 4週後	72	0.0 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	1.0	3	p=0.8180	N.S.	p=0.7435	N.S.	
	飛散 6週後	80	-0.2 ± 1.1	-3	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.1455	N.S.	p=0.1677	N.S.	
	飛散 8週後	74	-0.4 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0003	*	p=0.0002	*	
	飛散 10週後	45	-0.5 ± 1.0	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0015	*	p=0.0020	*	
	飛散 12週後	23	-0.3 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0726	N.S.	p=0.1162	N.S.	
	飛散 14週後	4	-0.3 ± 0.5	-1	-0.5	0.0	0.0	0	p=0.3910	N.S.	p=1.0000	N.S.	
	終了時	78	-0.5 ± 0.9	-2	-1.0	0.0	0.0	2	p=0.0001	*	p=0.0001	*	

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群.

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05) .

2.7.6 個々の試験のまとめ  
オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

c. 鼻閉スコア

PPS 採用症例における鼻閉スコアの推移を表 2.7.6.5-18 に示した。鼻閉スコアの平均値±標準偏差は、投与前 1.3±0.9、飛散直前 1.0±0.9、投与終了時 0.6±0.7 であった。投与前に比べ花粉飛散開始前、花粉飛散開始 2、6～12 週後、投与終了時で有意に低下した（対応のある t 検定：p<0.05）。

表 2.7.6.5-18 鼻閉スコアの推移

解析対象集団：PPS

投与群 <sup>a)</sup>		ONO-1078DS群								群内比較	
項目	時点	例数	平均 ± 標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	対応のあるt検定 <sup>b)</sup>	Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>b)</sup>	
鼻閉	投与前	85	0.0 ± 0.0	0	0.0	0.0	0.0	0			
	2週後	72	-0.3 ± 0.8	-2	-1.0	0.0	0.0	1	p=0.0017 *	p=0.0012 *	
	4週後	55	-0.5 ± 0.7	-2	-1.0	-1.0	0.0	1	p=0.0001 *	p=0.0001 *	
	6週後	14	-0.5 ± 0.8	-2	-1.0	-0.5	0.0	1	p=0.0285 *	p=0.0625 N.S.	
	飛散直前	72	-0.4 ± 0.7	-2	-1.0	0.0	0.0	1	p=0.0001 *	p=0.0001 *	
	飛散2週後	75	-0.3 ± 1.0	-3	-1.0	0.0	0.0	4	p=0.0233 *	p=0.0049 *	
	飛散4週後	72	-0.2 ± 1.1	-3	-1.0	0.0	0.0	4	p=0.1924 N.S.	p=0.1246 N.S.	
	飛散6週後	80	-0.4 ± 1.1	-3	-1.0	-0.5	0.0	4	p=0.0007 *	p=0.0001 *	
	飛散8週後	74	-0.8 ± 0.9	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	p=0.0001 *	p=0.0001 *	
	飛散10週後	45	-0.9 ± 1.0	-3	-1.0	-1.0	0.0	2	p=0.0001 *	p=0.0001 *	
	飛散12週後	23	-0.7 ± 1.1	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	p=0.0038 *	p=0.0056 *	
	飛散14週後	4	-1.0 ± 0.8	-2	-1.5	-1.0	-0.5	0	p=0.0917 N.S.	p=0.2500 N.S.	
	終了時	78	-0.8 ± 1.0	-3	-1.0	-1.0	0.0	2	p=0.0001 *	p=0.0001 *	

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

b) 両側検定 (\* : p<0.05, N.S. : p≥0.05)。

3) 鼻症状重症度スコア（鼻症状 Symptom Score (SS) , 鼻症状に対する Medication Score (MS) , Symptom Medication Score (SMS) )

a. 鼻症状 Symptom Score (SS)

鼻症状 SS の平均値±標準偏差は、投与前 1.8±0.9、飛散直前 1.5±0.9、投与終了時 1.3±0.8 であった。

b. 鼻症状に対する Medication Score (MS)

鼻症状に対する MS の平均値±標準偏差は、投与前 0.17±0.34、飛散直前 0.13±0.40、投与終了時 0.09±0.35 であった。

c. 鼻症状に対する Symptom Medication Score (SMS)

鼻症状に対する SMS の平均値±標準偏差は、投与前 2.02±1.05、飛散直前 1.59±1.10、投与終了時 1.39±0.89 であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### 2. 眼症状の評価

PPS 採用症例を対象とし、各時点（「花粉飛散開始前」として「投与開始日を起点とし、その後 2 週毎」、 「花粉飛散開始後」として「スギ花粉飛散開始日を起点とし、その後 2 週毎」）の投与前からの差の推移を検討した。

#### 1) 眼のかゆみスコア

眼のかゆみスコアの平均値±標準偏差は、投与前  $0.4 \pm 0.7$ 、飛散直前  $0.3 \pm 0.5$ 、投与終了時  $0.3 \pm 0.6$  であった。

#### 2) 流涙スコア

流涙スコアの平均値±標準偏差は、投与前  $0.2 \pm 0.5$ 、飛散直前  $0.1 \pm 0.3$ 、投与終了時  $0.1 \pm 0.3$  であった。

#### 3) 眼症状 Symptom Score (SS)

眼症状 SS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.4 \pm 0.7$ 、飛散直前  $0.3 \pm 0.5$ 、投与終了時  $0.3 \pm 0.6$  であった。

#### 4) 眼症状に対する Medication Score (MS)

眼症状に対する MS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.05 \pm 0.17$ 、飛散直前  $0.06 \pm 0.15$ 、投与終了時  $0.67 \pm 0.23$  であった。

#### 5) 眼症状に対する Symptom Medication Score (SMS)

眼症状に対する SMS の平均値±標準偏差は、投与前  $0.49 \pm 0.68$ 、飛散直前  $0.34 \pm 0.59$ 、投与終了時  $0.33 \pm 0.69$  であった。

### 3. 日常生活の支障度

PPS 採用症例を対象とし、各時点（「花粉飛散開始前」として「投与開始日を起点とし、その後 2 週毎」、 「花粉飛散開始後」として「スギ花粉飛散開始日を起点とし、その後 2 週毎」）の投与前からの差の推移を検討した。

日常生活の支障度スコアの平均値±標準偏差は、投与前  $0.8 \pm 0.8$ 、飛散直前  $0.7 \pm 0.9$ 、投与終了時  $0.4 \pm 0.6$  であった。

#### 4. 症状別改善度

PPS 採用症例を対象とし、各時点（「花粉飛散開始前」として「投与開始日を起点とし、その後 2 週毎」、 「花粉飛散開始後」として「スギ花粉飛散開始日を起点とし、その後 2 週毎」）の各鼻症状スコア、各眼症状スコア及び日常生活の支障度のスコアについて、改善率（「1 段階改善」以上の症例の割合）及びその 95% 信頼区間を検討した。

全例において、くしゃみの改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 30.4% であった。花粉飛散開始 2~4 週後で飛散直前の改善率を下回ったが、花粉飛散開始 6~12 週後で飛散直前の改善率を下回ることなく、30.4~37.2% の改善率を示した。投与終了時は 38.7% であった。鼻汁の改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 40.3% であった。花粉飛散開始 2~6 週後で飛散直前の改善率を下回ったが、花粉飛散開始 8~12 週後で飛散直前の改善率を上回り、46.7~48.6% の改善率を示した。投与終了時は 47.4% であった。鼻閉の改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 43.7% であった。花粉飛散開始 2~4 週後で飛散直前の改善率を下回ったが、花粉飛散開始 6~12 週後で飛散直前の改善率を上回り、50.6~71.1% の改善率を示した。投与終了時は 66.2% であった。特に鼻閉の改善率はくしゃみ、鼻汁に比して高値を示した。眼のかゆみの改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 30.8% であった。花粉飛散開始 2~8 週後で飛散直前の改善率を下回ったが、花粉飛散開始 10 週後で飛散直前の改善率を上回り、41.0% であった。投与終了時は 33.8% であった。流涙の改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 24.2% であった。花粉飛散開始 2 週後で飛散直前の改善率を下回ったが、花粉飛散開始 4~12 週後で飛散直前の改善率を上回り、27.3~41.7% の改善率を示した。投与終了時は 33.3% であった。日常生活の支障度の改善率は、花粉飛散開始前の投与 2 週後から上昇し、飛散直前に 32.8% であった。更に、花粉飛散開始 2~10 週後においても飛散直前の改善率を上回り、33.3~52.5% の改善率を示した。投与終了時は 52.2% であった。

5. 各スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻症状合計スコア、眼のかゆみ、流涙及び日常生活の支障度）の AUC（Area Under the Curve）

AUC の要約統計量は、[5.3.5.2-1] 治験総括報告書に示した。

#### c) スギ花粉飛散開始までの期間で分類した解析

##### 1. 鼻症状の評価

FAS 採用症例を対象とした。スギ花粉飛散開始までの投与期間による初期治療効果については、予想されていたスギ花粉飛散開始が遅れたため、スギ花粉飛散開始までに 2 週間投与された症例は 80.2%（73/91 例）を占め、花粉飛散開始後の 2 週間（13 日以下、14 日以上）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

で分類して検討することは症例数に偏りが生じた。スギ花粉飛散開始までに 4 週間投与された症例は 61.5% (56/91 例) , 6 週間投与された症例は 15.4% (14/91 例) であったことから、スギ花粉飛散開始までの期間として 4 週間 (27 日以下, 28 日以上) により分類し、各時点 (「花粉飛散開始前」として「投与開始日を起点とし、その後 2 週毎」、 「花粉飛散開始後」として「スギ花粉飛散開始日を起点とし、その後 2 週毎」) の投与前からの差の推移を検討した。

### 1) 鼻症状合計スコア

投与前に比べ花粉飛散開始前後を通じて 27 日以下群と 28 日以上群との間に有意な差を認めなかった (t 検定 :  $p \geq 0.05$ ) 。

## (2) 安全性

症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA version 5.1 J (医薬規制用語集) を基に、器官別大分類 (SOC) , 基本語 (PT) への読み替えを行った。

### a) 有害事象発現率及び副作用発現率の分析

安全性解析対象集団 91 例で集計を行った。有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.5-19 に示した。有害事象発現率は 78.0% (71/91 例) , 副作用発現率は 3.3% (3/91 例) であった。また、有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-20 に示した。

**表 2.7.6.5-19 有害事象発現率**  
**解析対象集団 : 安全性解析対象集団**

投与群 <sup>a)</sup> 項目	ONO-1078DS群		
	有	無	合計
全ての有害事象	71 (78.0)	20 (22.0)	91
因果関係が否定できない有害事象 (副作用)	3 (3.3)	88 (96.7)	91

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群 : ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用 : [総括報告書-表 12.2.1.a, 表 12.2.1.b]

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-20 有害事象及び副作用の項目別発現頻度

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	ONO-1078DS群		ONO-1078DS群	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現 例数	対象 例数
	発現率 (%)		発現率 (%)	
耳および迷路障害	1 / 91	( 1.1)		
耳閉感	1 / 91	( 1.1)		
胃腸障害	24 / 91	(26.4)	1 / 91	( 1.1)
下腹部痛	1 / 91	( 1.1)		
腹痛NOS	8 / 91	( 8.8)	1 / 91	( 1.1)
上腹部痛	1 / 91	( 1.1)		
アフタ性口内炎	1 / 91	( 1.1)		
下痢NOS	4 / 91	( 4.4)		
胃炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
軟便	2 / 91	( 2.2)		
悪心	6 / 91	( 6.6)		
口内炎	4 / 91	( 4.4)		
嘔吐NOS	2 / 91	( 2.2)		
全身障害および投与局所様態	4 / 91	( 4.4)	1 / 91	( 1.1)
熱感	1 / 91	( 1.1)	1 / 91	( 1.1)
発熱	3 / 91	( 3.3)		
感染症および寄生虫症	27 / 91	(29.7)		
細菌性食中毒NOS	1 / 91	( 1.1)		
カンピロバクター胃腸炎	1 / 91	( 1.1)		
インフルエンザ	11 / 91	(12.1)		
咽喉頭炎NOS	8 / 91	( 8.8)		
伝染性軟属腫	1 / 91	( 1.1)		
ムンプス	1 / 91	( 1.1)		
鼻膿瘍NOS	1 / 91	( 1.1)		
滲出性中耳炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
急性化膿性中耳炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
ウイルス性咽喉頭炎NOS	2 / 91	( 2.2)		
肺炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
唾液腺炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
急性副鼻腔炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
扁桃炎	1 / 91	( 1.1)		
水痘	1 / 91	( 1.1)		
化膿性鼻炎	1 / 91	( 1.1)		
傷害、中毒および処置合併症	3 / 91	( 3.3)		
関節捻挫	1 / 91	( 1.1)		
皮膚損傷NOS	1 / 91	( 1.1)		
歯牙損傷	1 / 91	( 1.1)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 5.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6～8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.1.c, 表 12.2.1.d]

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

表 2.7.6.5-20 有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (続き)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 <sup>a)</sup>	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	ONO-1078DS群		ONO-1078DS群	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 例数	対象 例数	発現 例数	対象 例数
臨床検査	11 / 91	( 12.1)	1 / 91	( 1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 91	( 1.1)		
血中ビリルビン増加	1 / 91	( 1.1)		
血中カリウム増加	1 / 91	( 1.1)		
尿中赤血球陽性	1 / 91	( 1.1)		
白血球数減少	1 / 91	( 1.1)		
白血球数増加	5 / 91	( 5.5)		
尿中白血球陽性	1 / 91	( 1.1)	1 / 91	( 1.1)
血小板数増加	1 / 91	( 1.1)		
好酸球百分率減少	1 / 91	( 1.1)		
好酸球百分率増加	1 / 91	( 1.1)		
好中球百分率減少	1 / 91	( 1.1)		
リンパ球百分率増加	1 / 91	( 1.1)		
尿潜血陽性	1 / 91	( 1.1)		
筋骨格系および結合組織障害	2 / 91	( 2.2)		
顔面痛	1 / 91	( 1.1)		
腱鞘炎	1 / 91	( 1.1)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 / 91	( 1.1)		
皮膚乳頭腫	1 / 91	( 1.1)		
神経系障害	6 / 91	( 6.6)		
浮動性めまい	1 / 91	( 1.1)		
頭痛	5 / 91	( 5.5)		
腎および尿路障害	1 / 91	( 1.1)	1 / 91	( 1.1)
頻尿	1 / 91	( 1.1)	1 / 91	( 1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59 / 91	( 64.8)		
喘息NOS	4 / 91	( 4.4)		
気管支炎NOS	1 / 91	( 1.1)		
咳嗽	3 / 91	( 3.3)		
鼻出血	6 / 91	( 6.6)		
嘔声	1 / 91	( 1.1)		
鼻咽頭炎	48 / 91	( 52.7)		
咽喉頭疼痛	2 / 91	( 2.2)		
鼻炎NOS	3 / 91	( 3.3)		
上気道の炎症	3 / 91	( 3.3)		
咽頭紅斑	1 / 91	( 1.1)		
皮膚および皮下組織障害	12 / 91	( 13.2)		
湿疹	5 / 91	( 5.5)		
毛包炎	1 / 91	( 1.1)		
爪の障害NOS	1 / 91	( 1.1)		
発疹NOS	1 / 91	( 1.1)		
蕁麻疹NOS	1 / 91	( 1.1)		
乾皮症	1 / 91	( 1.1)		
挫傷	2 / 91	( 2.2)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 5.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判断基準：因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の4段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

( ) 内は%を示す。

a) ONO-1078DS群：ONO-1078DS 5.6~8.3mg/kg/日群。

引用：[総括報告書-表 12.2.1.c, 表 12.2.1.d]

#### b) 比較的頻度の高い有害事象の分析

5%以上の発現率で認められた器官別大分類別の有害事象として、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」64.8% (59/91 例) が最も高く、次いで「感染症および寄生虫症」29.7% (27/91 例)、「胃腸障害」26.4% (24/91 例)、「皮膚および皮下組織障害」13.2% (12/91 例)、「臨床検査」12.1% (11/91 例)、「神経系障害」6.6% (6/91 例)が多かった。5%以上の発現率で認められた基本語別の有害事象として、鼻咽頭炎 52.7% (48/91 例)、インフルエンザ 12.1% (11/91 例)、咽喉頭炎 NOS 8.8% (8/91 例)、腹痛 NOS 8.8% (8/91 例)、悪心 6.6% (6/91 例)、鼻出血 6.6% (6/91 例)、頭痛 5.5% (5/91 例)、湿疹 5.5% (5/91 例)、白血球数増加 5.5% (5/91 例)が認められた。

一方、5%以上の発現率で認められた器官別大分類別及び基本語別の副作用はなかった。

特に、鼻咽頭炎、インフルエンザ、咽喉頭炎 NOS は冬期から春期上旬にかけて感染等により罹患しやすい疾患であり、スギ花粉飛散前後の時期と概ね一致することから、これら有害事象の発現に感染や季節的な影響が考えられた。鼻出血は原疾患によく見られる事象であり、特に問題ないと考えた。腹痛 NOS、悪心、頭痛、湿疹及び白血球数増加は、ONO-1078 ドライシロップの小児の気管支喘息を対象とした試験、ONO-1078 カプセルの成人の通年性アレルギー性鼻炎及び気管支喘息を対象としたそれぞれの試験において既知の事象であり、投薬中あるいは投薬終了後に処置を必要とせず、軽快若しくは消失したことから、特に問題ないと考えられた。

#### c) 死亡

本治験期間中に死亡は認められなかった。

#### d) その他の重篤な有害事象

本治験期間中に、その他の重篤な有害事象は 2 例 2 件（下腹部痛、肺炎 NOS）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。詳細を以下に示した。

##### ・17 番

下腹部痛（症例報告書に記載された事象名：下腹部痛）（13 歳，女，41.5 kg，既往歴：無し，合併症：卵巣皮様嚢腫，治験薬：投与 21 日後夕方より投与 24 日後朝まで休業）

被験者は投与 21 日後に下腹部痛を発現し、投与 22 日後 CT 検査により卵巣皮様嚢腫と診断された。程度は軽度であり、投与 23 日後に摘出手術施行され、発現 14 日後に軽快した。治験薬は手術のために投与 21 日後夕方より投与 24 日後朝まで休業した。本事象は、被験者は腹痛を数ヵ月前より自覚していたこと、および本疾患は先天性の疾患であることから、治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン<sup>®</sup>ドライシロップ 10%

### ・ 88 番

肺炎 NOS（症例報告書に記載された事象名：急性上気道炎→肺炎）（6歳，男，19.5 kg，既往歴：気管支喘息，滲出性中耳炎，合併症：アレルギー性結膜炎，治験薬：継続）

被験者は11日後に急性上気道炎の診断にて塩酸ツロブテロール，塩酸セフカペンピボキシル，塩酸シプロヘプタジン，テオフィリン，カルボシステイン，耐性乳酸菌による薬剤処置を受け，治験薬投与は継続された．投与19日後よりマイコプラズマ肺炎の診断にて投与25日後まで入院治療となった．入院中，治験薬投与は継続され，クラリスロマイシン，ヒベンズ酸チペピジン，塩酸アンブロキシソール，耐性乳酸菌，カルボシステイン，テオフィリン，塩酸ツロブテロールによる薬剤治療を行い，発現14日後に消失した．本事象は，5歳以上の学童期に多いマイコプラズマによる感染であることから，治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した．

### e) 他の重要な有害事象

本治験期間中に他の重要な有害事象は認められなかった．なお，重篤な有害事象以外で，その重症度が高度と判定された有害事象及び治験中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とした．

### f) 臨床検査値の評価

対照観察期と投与終了時の臨床検査値を比較した結果，有意な変動が認められた項目は，白血球，単球，赤血球，ヘモグロビン，総蛋白，AST (GOT)，ALT (GPT)，総コレステロール，K の減少，及び総ビリルビン，クレアチニン，BUN，Cl の上昇であった．統計学的に有意な変動が認められたものの，いずれも臨床上問題となる程度の変動ではなかった．

発現率5%以上で認められた臨床検査値の異常変動は，白血球数6.6% (6/91例)のみであった．

### g) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては測定しておらず，その他，特筆すべき所見はなかった．

## 5) 結論

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）を合併した通年性アレルギー性鼻炎患者に対し，ONO-1078 ドライシロップ 5.6～8.3 mg/kg/日は，鼻症状に対して経時的に有効性が認められた．投与8週間後にて花粉の影響を受けたものと考えられたが，各鼻症状スコアは投与前に比べ有意な変化を認めなかったことから，治験期間を通じて投与前に比べて悪化することなく，

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ オノン®ドライシロップ 10%

有効性が得られたものと考えられた。更に、花粉飛散開始前後を通じて鼻症状に対する有効性が認められた。また、花粉飛散開始までの投与期間が 27 日以下、28 日以上にかかわらず、いずれも鼻症状に対して同様の有効性が認められた。安全性について特に問題は認めなかった。

したがって、本剤は通年性抗原に加えて季節性抗原にも陽性の小児のアレルギー性鼻炎患者に対して、花粉飛散期を含む期間においても有効性及び安全性が確認された。