

承認内容の要旨

一般名： プランルカスト水和物
販売名： オノンカプセル

承認取得者名： 小野薬品工業株式会社

承認日： 平成 12 年 1 月 18 日

効能・効果：

アレルギー性鼻炎（効能追加）

調査報告書

平成11年7月26日
新医薬品第三調査会

調査	一般名	ブランルカスト水和物
品目	販売名	オノンカプセル
製造承認事項一部 変更承認を申請し た会社名		小野薬品工業株式会社
<p>調査の概要</p> <p>本薬は有効成分としてブランルカスト水和物を含有するカプセル剤である。本薬は本邦で開発された選択的ロイコトリエン (LT) C_4、D_4、E_4 受容体拮抗薬で1995年3月31日に「気管支喘息」を効能・効果として承認されている。今回、「アレルギー性鼻炎」の効能・効果の追加を目的として、製造承認事項一部変更承認申請が小野薬品工業株式会社からなされた。</p> <p>なお、規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料については新たな資料は提出されていない。</p> <p>本申請は、効能・効果の追加であることから、安全性試験については、ヒトで新たに確認された代謝物におけるラット急性毒性試験のみが追加実施された。</p> <p>本試験では、代謝物 HM-1、HM-2 及び比較のため ONO-1078 (原薬) をラット腹腔内に投与した。概略の致死量は、HM-1 では雌雄共 500~1000 mg/kg、HM-2 及び ONO-1078 では、雄 1000~2000 mg/kg、雌 500~1000 mg/kg であり、HM-1 及び HM-2 の毒性は ONO-1078 とほぼ同程度と判断した。また、静脈内投与では、HM-1 及び HM-2 共に投与可能な最大量 (HM-1: 452 μg/kg、HM-2: 90.3 μg/kg) でも死亡は認められなかった。</p> <p>本薬の効力を裏付ける試験は鼻アレルギーモデル動物を用いて行われ、鼻粘膜血管透過性亢進、鼻腔通気抵抗上昇や好酸球浸潤に対する抑制作用が認められた。その効力は対照薬として用いた塩酸エビナスチンや塩酸アゼラスチンより強かった。本薬の作用機序は LTC₄、D₄ 及び E₄ 受容体の遮断作用によることが示唆されている。</p> <p>調査会では、臨床において本薬と併用される可能性のある薬物との相互作用についてコメントを求めたところ、本薬の P450 分子種 CYP3A4 による代謝はヒト肝ミクロソームによる代謝の約 50% を占めるとの回答がなされたので、ケトコナゾールと本薬を併用した時、イヌの心電図等に変化を生じないかどうかできるだけ早い時期に確認しておくように求めた。</p>		

本薬の動物における吸収・分布・代謝・排泄に関しては、既承認資料に追加されたものはなかった。

ヒトにおける検討では、代謝に関して若干の追加成績が提出された。ヒトではイヌと同様に代謝物として水酸化体 M-1 及び M-2 が生成されるが、白人に本薬放射能標識体を経口投与すると血中に上記代謝物以外に HM-1 及び HM-2 の存在が認められた。これらの代謝物は、健康日本人に経口投与後の血中にも見いだされたが、ヒトでの主代謝経路は M-1 生成であり、その硫酸抱合体 M-1-S が血中主代謝物であることが確認された。薬物相互作用に関して、種々の併用が予想される薬物との蛋白結合の面から検討されたが、問題となる相互作用はないことが示された。

調査会においては、指摘事項としてヒトでの主代謝物 M-1-S の血漿中パターンを概要図中に示すことを要求したところ、該当する図が提出され、概要中にも追記される旨の回答を得たので了承した。

本薬は、既に気管支喘息の効能・効果の製造承認を取得していることから、臨床試験は通年性鼻アレルギー患者を対象に初期第Ⅱ相試験から開始された。対象は 64 例で、150 mg/日 (L 群)、450 mg/日 (H 群)、1 日 2 回 4 週間投与し、最終全般改善度は有意ではないが H 群で高く、副作用は軽度であった。

後期第Ⅱ相試験は通年性鼻アレルギー患者 198 例を対象に 75 mg/日 (L 群)、225 mg/日 (M 群)、450 mg/日 (H 群)、1 日 2 回、4 週間投与とし、多施設二重盲検比較試験が実施された。その結果、最終全般改善度、有用度で用量依存性が見られ、概括安全度では 3 群間に差がなく、至適用量として 450 mg/日 が選択された。

第Ⅲ相試験は通年性鼻アレルギー患者 (本薬群 176 例、対照薬群 173 例) を対象に、塩酸エビナスチン (10mg/日、1 日 1 回) を対照薬とし、本薬の至適用量 (450 mg/日、1 日 2 回) との比較が 4 週間投与の二重盲検比較試験により行われた。本薬群は対照薬群に比較して最終全般改善度、有用度において有意に優れており、概括安全度では両群間に差がなかった。

以上の試験の他に一般臨床試験 A が通年性鼻アレルギー患者 53 例を対象にオープン試験で行われ、また、長期臨床試験は同様の 59 症例に 12 週間以上投与され、最終全般改善度、副作用発現率は他の試験とほぼ同様で、長期的な効果と安全性が示された。一般臨床試験 B では既存の抗アレルギー薬単独投与 (27 例) と本薬の併用投与 (28 例) が比較されたが、鼻閉に対する併用効果は認められなかった。臨床薬理試験は本薬投与群 (A 群) 19 例とプラセボ群 (P 群) 19 例に対しハウスタストによる誘発試験、ヒスタミンによる鼻過敏性試験が行われ、A 群で抑制効果を認めた。

副作用については全臨床試験で 549 症例中の 81 症例 14.8% に 122 件発現した。61 件は消化器系副作用であり、38 件は臨床検査値上の副作用であったが、特に重篤なものはなかった。

調査会では初期第Ⅱ相試験で L 群と H 群で改善度に用量依存性が見られず、後期第Ⅱ相試験でも L 群、M 群、H 群で明らかな用量依存性が見られないことから至適用量を 450 mg/日 とした根拠

を求めた。それに対して初期第Ⅱ相試験では有意差が検出できる症例数設定を行っていないため有意差は得られなかったが450 mg/日群で高い改善率が見られたこと、後期第Ⅱ相試験の用量設定に際しては成人気管支喘息患者で16.7%の高い副作用発現率を認めたことから900 mg/日は選択しなかったこと、Cochran-Armitage検定で用量依存性が示され、Dunnnettの多重比較で450 mg/日が有意に優っていた、との回答を得て了承した。

また後期第Ⅱ相試験でプラセボ投与をしないで低用量が選択された妥当性について意見を求めたが、プラセボ投与により5週間、鼻アレルギー症状や関連症状に悩まされQOLが低下することを理由に低用量群が設定されたとの回答を了承した。

第Ⅲ相試験で副作用発現率が23.3%となった理由を尋ねたが、試験の立案時期にGCP実施に伴う試験環境が変化しはじめ、副作用情報の取扱いが変化し、因果関係が明確に否定できる事象以外は全て副作用としたことがその原因と推察されるとの回答を得て了承した。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、使用上の注意を整備した上で本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
オノンカンブセル	小野薬品工業(株)	<p>1) カブセル中、ブアラカスト水和物を112.5mg含有するカブセル剤 新効能医薬品 (「アレルギー性鼻炎」の効能・効果の追加：従来は「気管支喘息」である。) (その他のアレルギー用薬：449)</p>	<p>4年</p> <p>規制区分 指定医薬品</p>	再審査の対象は「アレルギー性鼻炎」の効能・効果である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。