

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オノンドライシロップ10%
[一 般 名] プランルカスト水和物
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成23年4月28日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
4	上 5	成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験において、特に鼻閉に対する高い有効性が認められ、安全性に問題は認められなかったことから、本剤の小児のアレルギー性鼻炎に対する臨床開発が 20■年■月より開始された。 <u>なお、小児のアレルギー性鼻炎においては鼻閉が主な症状であることが多いため、その治療においては鼻閉の改善が重要視されており、臨床現場では鼻閉に有効な治療薬と位置付けられている本薬を含むロイコトリエン拮抗薬の小児への適応拡大が望まれていること、また、小児科医等を対象とした 2008</u>	成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験において、特に鼻閉に対する高い有効性が認められ、安全性に問題は認められなかったことから、本剤の小児のアレルギー性鼻炎に対する臨床開発が 20■年■月より開始され、今般、国内臨床試験成績から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

		年の調査において約 3 割の小児アレルギー性鼻炎患者に対してロイコトリエン拮抗薬が適応外使用されている実態が明らかとなったこと等を背景に、2008 年 7 月に日本アレルギー学会及び日本小児アレルギー学会から厚生労働省に対して、ロイコトリエン拮抗薬の小児アレルギー性鼻炎に対する効能・効果の追加等に関する要望が提出されている。今般、国内臨床試験成績から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。																																					
6	上 4	個々の経験ベイズ推定値の平均値 [95%信頼区間]	ベイズ推定値の平均値 [95%信頼区間]																																				
12	表 3	<table><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td colspan="2">36</td></tr></table>		本剤	プラセボ	例数	36		<table><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td>36</td><td>36</td></tr></table>		本剤	プラセボ	例数	36	36																								
	本剤	プラセボ																																					
例数	36																																						
	本剤	プラセボ																																					
例数	36	36																																					
13	表 4	<table><tr><td></td><td colspan="2">重み付き鼻症状合計 スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td colspan="2">24</td></tr></table> <table><tr><td colspan="3">鼻症状合計スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">24</td></tr></table>		重み付き鼻症状合計 スコア			本剤	プラセボ	例数	24		鼻症状合計スコア				本剤	プラセボ		24		<table><tr><td></td><td colspan="2">重み付き鼻症状合計 スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td>24</td><td>24</td></tr></table> <table><tr><td colspan="3">鼻症状合計スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td></td><td>24</td><td>24</td></tr></table>		重み付き鼻症状合計 スコア			本剤	プラセボ	例数	24	24	鼻症状合計スコア				本剤	プラセボ		24	24
	重み付き鼻症状合計 スコア																																						
	本剤	プラセボ																																					
例数	24																																						
鼻症状合計スコア																																							
	本剤	プラセボ																																					
	24																																						
	重み付き鼻症状合計 スコア																																						
	本剤	プラセボ																																					
例数	24	24																																					
鼻症状合計スコア																																							
	本剤	プラセボ																																					
	24	24																																					
14	表 5	<table><tr><td></td><td colspan="2">重み付き鼻症状合計 スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td colspan="2">74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="3">鼻症状合計スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">74</td></tr></table>		重み付き鼻症状合計 スコア			本剤	プラセボ	例数	74		鼻症状合計スコア				本剤	プラセボ		74		<table><tr><td></td><td colspan="2">重み付き鼻症状合計 スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td>74</td><td>74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="3">鼻症状合計スコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td></td><td>74</td><td>74</td></tr></table>		重み付き鼻症状合計 スコア			本剤	プラセボ	例数	74	74	鼻症状合計スコア				本剤	プラセボ		74	74
	重み付き鼻症状合計 スコア																																						
	本剤	プラセボ																																					
例数	74																																						
鼻症状合計スコア																																							
	本剤	プラセボ																																					
	74																																						
	重み付き鼻症状合計 スコア																																						
	本剤	プラセボ																																					
例数	74	74																																					
鼻症状合計スコア																																							
	本剤	プラセボ																																					
	74	74																																					

	表 6	<table><tr><td></td><td colspan="2">くしゃみスコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td colspan="2">74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="2">鼻汁スコア</td></tr><tr><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td colspan="2">74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="2">鼻閉スコア</td></tr><tr><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td colspan="2">74</td></tr></table>		くしゃみスコア			本剤	プラセボ	例数	74		鼻汁スコア		本剤	プラセボ	74		鼻閉スコア		本剤	プラセボ	74		<table><tr><td></td><td colspan="2">くしゃみスコア</td></tr><tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>例数</td><td>74</td><td>74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="2">鼻汁スコア</td></tr><tr><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>74</td><td>74</td></tr></table> <table><tr><td colspan="2">鼻閉スコア</td></tr><tr><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>74</td><td>74</td></tr></table>		くしゃみスコア			本剤	プラセボ	例数	74	74	鼻汁スコア		本剤	プラセボ	74	74	鼻閉スコア		本剤	プラセボ	74	74
	くしゃみスコア																																												
	本剤	プラセボ																																											
例数	74																																												
鼻汁スコア																																													
本剤	プラセボ																																												
74																																													
鼻閉スコア																																													
本剤	プラセボ																																												
74																																													
	くしゃみスコア																																												
	本剤	プラセボ																																											
例数	74	74																																											
鼻汁スコア																																													
本剤	プラセボ																																												
74	74																																												
鼻閉スコア																																													
本剤	プラセボ																																												
74	74																																												
22	下 16	機構は、本剤の効能・効果を季節性アレルギー性鼻炎等に限定すべきではないかとの意見について、再度検討を行った結果、審査報告（1）に記載のとおり、①成人に比べ小児では鼻症状の自覚が乏しく、小児での鼻症状の適切な評価、特に鼻閉（<u>本薬を含むロイコトリエン拮抗薬は特に鼻閉に効果を示し、鼻閉に比べて、くしゃみ、鼻汁に対する効果は低いとされる</u>）の評価は難しいとされていること等を踏まえると、小児の鼻症状に対する本剤の有効性の検出感度は成人における評価時と比べて低いと推察され、<u>類薬のモンテルカストでは成人を対象とした試験においてもプラセボに対する有効性を検証するために 1 群 300 例以上の症例数を要していること</u>（Philip G, et al. <i>Clin Exp Allergy</i>. 32: 1020-1028, 2002、Patel P, et al. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>. 95: 551-557, 2005）からも、実施可能な規模の環境試験においては、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー	機構は、本剤の効能・効果を季節性アレルギー性鼻炎等に限定すべきではないかとの意見について、再度検討を行った結果、審査報告（1）に記載のとおり、①成人に比べ小児では鼻症状の自覚が乏しく、小児での鼻症状の適切な評価、特に鼻閉（ロイコトリエン拮抗薬が特異的に効果を示すとされる）の評価は難しいとされていること等を踏まえると、小児の鼻症状に対する本剤の有効性の検出感度は成人における評価時と比べて低いと推察され、実施可能な規模の環境試験においては、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎にかかわらず、小児における本剤の有効性の検証は困難であると考えられること、②花粉暴露室を用いた試験において、通年性アレルギー性鼻炎患児を除外したことは、定常的には鼻症状を有さない季節性アレルギー性鼻炎患児の方が花粉暴露に対する感受性が高いとの考えから、有効性の検出感度を高めるためにとられた方																																										

	一性鼻炎にかかわらず、小児における本剤の有効性の検証は困難であると考えられること、②花粉暴露室を用いた試験において、通年性アレルギー性鼻炎患児を除外したことは、定常的には鼻症状を有さない季節性アレルギー性鼻炎患児の方が花粉暴露に対する感受性が高いとの考えから、有効性の検出感度を高めるためにとられた方策であり、ONO-1078-40 試験の事後解析の結果、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては非合併例に比べ花粉暴露による鼻症状の誘発が小さく、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては、今般の花粉暴露室による試験条件下では症状を十分に誘発できないことが示唆されたことから、通年性アレルギー性鼻炎患児の除外は許容し得ると考えること、③季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に大きな違いはないと考えられ、アレルギー性鼻炎用薬に対する従来の審査においても、<u>通年性及び季節性アレルギー性鼻炎は同じ疾患概念の範囲内のものとして取り扱っており、両者の有効性を個別には判断していないこと</u>、④成人を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験では、<u>通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性が示されており、今回設定された小児用量を投与した場合の本薬の血中暴露量は、成人に承認通常用量（450 mg/日）を投与した場合の範囲内であること</u>も踏まえると、通年性アレルギー性鼻炎患児に対しても本剤の有効性は期待できると考えられることなどから、本	策であり、ONO-1078-40 試験の事後解析の結果、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては非合併例に比べ花粉暴露による鼻症状の誘発が小さく、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては、今般の花粉暴露室による試験条件下では症状を十分に誘発できないことが示唆されたことから、通年性アレルギー性鼻炎患児の除外は許容し得ると考えること、③季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に大きな違いはないと考えられ、成人を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験では、通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性が示されていることも踏まえると、通年性アレルギー性鼻炎患児に対しても本剤の有効性は期待できると考えられることなどから、本剤の効能・効果は、既承認のカプセル剤（成人）と同様に通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎の区別なく、小児の「アレルギー性鼻炎」全般とすることが妥当であると判断した。
--	--	--

		剤の効能・効果は、既承認のカプセル剤（成人）と同様に通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎の区別なく、小児の「アレルギー性鼻炎」全般とすることが妥当であると判断した。	
--	--	---	--

審査報告書

平成 23 年 11 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	オノンドライシロップ 10%
〔一 般 名〕	プラシルカスト水和物
〔申 請 者 名〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 4 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 g 中にプラシルカスト水和物 100 mg を含有するドライシロップ剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 11 月 16 日

[販 売 名] オノンドライシロップ 10%
[一 般 名] プラシルカスト水和物
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 4 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものとするが、製造販売後調査において、臨床試験には組み入れられていない 4 歳未満の患児における安全性等も含め、使用実態下における安全性を更に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息
 アレルギー性鼻炎

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、小児にはプラシルカスト水和物として 1 日量 7 mg/kg (ドライシロップとして 70 mg/kg) を朝食後および夕食後の 2 回に分け、用時懸濁して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1 日最高用量はプラシルカスト水和物として 10 mg/kg (ドライシロップとして 100 mg/kg) とする。ただし、プラシルカスト水和物として成人の通常の用量である 450 mg/日 (ドライシロップとして 4.5 g/日) を超えないこと。
 体重別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口投与する。

体重	ドライシロップ 1 回量
12 kg 以上 18 kg 未満	0.5 g (プラシルカスト水和物として 50 mg)
18 kg 以上 25 kg 未満	0.7 g (プラシルカスト水和物として 70 mg)
25 kg 以上 35 kg 未満	1.0 g (プラシルカスト水和物として 100 mg)
35 kg 以上 45 kg 未満	1.4 g (プラシルカスト水和物として 140 mg)

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オノンドライシロップ 10%
[一 般 名]	プラシルカスト水和物
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	1 g 中にプラシルカスト水和物 100 mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息 <u>アレルギー性鼻炎</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	通常、小児にはプラシルカスト水和物として 1 日量 7 mg/kg (ドライシロップとして 70 mg/kg) を朝食後および夕食後の 2 回に分け、用時懸濁して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1 日最高用量はプラシルカスト水和物として 10 mg/kg (ドライシロップとして 100 mg/kg) とする。ただし、プラシルカスト水和物として成人の通常の用量である 450 mg/日 (ドライシロップとして 4.5 g/日) を超えないこと。 体重別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口投与する。
------------	--

体重	ドライシロップ 1 回量
12 kg 以上 18 kg 未満	0.5 g (プラシルカスト水和物として 50 mg)
18 kg 以上 25 kg 未満	0.7 g (プラシルカスト水和物として 70 mg)
25 kg 以上 35 kg 未満	1.0 g (プラシルカスト水和物として 100 mg)
35 kg 以上 45 kg 未満	1.4 g (プラシルカスト水和物として 140 mg)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績、毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤¹の有効成分であるプラシルカスト水和物（本薬）は、小野薬品工業株式会社により開発された選択的システイニルロイコトリエン（以下、「CysLTs」）受容体拮抗薬である。

本邦において、ドライシロップ剤である本剤は小児における気管支喘息治療薬として 1999 年に承認さ

¹ 本報告書において、本剤の量は、特に記載のない限り、含有するプラシルカスト水和物の量で記載している。

れている。また、本薬の経口カプセル剤（オノンカプセル 112.5mg）は、1995 年に成人における気管支喘息治療薬として承認され、2000 年に成人におけるアレルギー性鼻炎の効能追加が承認されている。

海外において、2010 年 3 月現在、本薬はアレルギー性鼻炎治療薬として 13 カ国で承認されており、そのうち 3 カ国で小児におけるアレルギー性鼻炎治療薬としても承認されている。

成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験において、特に鼻閉に対する高い有効性が認められ、安全性に問題は認められなかったことから、本剤の小児のアレルギー性鼻炎に対する臨床開発が 2011 年 1 月より開始され、今般、国内臨床試験成績から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、幼若及び成熟動物を用いてモデル動物における鼻腔通気抵抗及び鼻粘膜血管透過性に対する抑制作用が検討された。なお、本薬の薬理作用はカプセル剤の気管支喘息及びアレルギー性鼻炎、並びに本剤の気管支喘息に係る効能の承認取得時に既に検討されていることから、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 正常動物における検討

① LTD₄誘発鼻腔通気抵抗上昇に対する作用（4.2.1.1-1）

3 及び 7 週齢の覚醒下雄性モルモット（各群 5～6 例）の両鼻腔にロイコトリエン D₄ (LTD₄) (5 µg) を点鼻し、10、20 及び 30 分後に、ダブルフロープレスチモグラフ法により鼻腔通気抵抗を測定し、点鼻前からの変化量を指標に、LTD₄誘発鼻腔通気抵抗上昇に対する本薬の抑制作用が検討された。本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を LTD₄点鼻 1 時間前に経口投与したところ、いずれの週齢の動物においても、本薬 1 及び 3 mg/kg 群で媒体群と比べて、鼻腔通気抵抗の上昇が有意に抑制された。

② LTD₄誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する作用（4.2.1.1-2）

エバンスブルー (20 mg/kg) を静脈内投与した 3 及び 7 週齢の麻酔下雄性モルモット（各群 6 例）の鼻腔内を LTD₄ (0.3 µg/mL) を含むリン酸緩衝液 (PBS) で 10 分間灌流した後、更に PBS で 10 分間ずつ 3 回灌流し、これらの灌流液中のエバンスブルーの総漏出色素量を吸光光度法にて算出することにより、LTD₄誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する本薬の抑制作用が検討された。本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を、LTD₄を含む PBS を灌流する 1 時間前に経口投与したところ、いずれの週齢の動物においても、本薬 1 及び 3 mg/kg 群で媒体群と比べて、鼻粘膜血管透過性の亢進が有意に抑制された。

2) 感作動物における検討

① 抗原誘発鼻腔通気抵抗上昇に対する作用（4.2.1.1-3）

2 週齢の覚醒下雄性モルモット（各群 8 例）に水酸化アルミニウムゲル 1 mg を含む卵白アルブミン (OVA) 50 mg を単回皮下投与した 14 日後に、両鼻腔内に OVA (1 mg) を点鼻し、10 分、2、4、5、6 及び 7 時間後に、ダブルフロープレスチモグラフ法により鼻腔通気抵抗を測定し、点鼻前からの変化率を指標に、

OVA により誘発される即時相（点鼻 10 分後）及び遅発相（点鼻 4～7 時間後）の鼻腔通気抵抗上昇に対する本薬の抑制作用が検討された。本薬 1、3 及び 10 mg/kg を OVA 点鼻 1 時間前に経口投与したところ、本薬 3 mg/kg 群では点鼻 10 分後及び点鼻 4～6 時間後、10 mg/kg 群では点鼻 10 分後及び点鼻 4～7 時間後において、媒体群と比べて鼻腔通気抵抗の上昇が有意に抑制された。

② 抗原誘発内因性 CysLTs 関与の鼻粘膜血管透過性亢進に対する作用 (4.2.1.1-4)

5×10⁹ 個の百日咳死菌を含む OVA (1 mg) を腹腔内投与した 14～20 日後に、エバンスブルー (20 mg/kg) を静脈内投与した 4 及び 7 週齢の麻酔下雄性モルモット（各群 6 例）を、インドメタシン (5 mg/kg) 及びピリラミン (1 mg/kg) で前処置し、鼻腔内を OVA (0.01 w/v%) を含む生理食塩液で 10 分間灌流した後、更に生理食塩液で 10 分間ずつ 3 回灌流し、これらの灌流液中のエバンスブルーの総漏出色素量を吸光光度法にて算出することにより、OVA 誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する本薬の抑制作用が検討された。本薬 1、3 及び 10 mg/kg を、OVA を含む生理食塩液を灌流する 1 時間前に経口投与したところ、いずれの週齢の動物においても、本薬 3 及び 10 mg/kg 群で媒体群と比べて、鼻粘膜血管透過性の亢進が有意に抑制された。

<審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績より、幼若動物においても成熟動物と同様に本薬の薬理作用が示されており、小児アレルギー性鼻炎に対する有効性は説明可能と考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態に関する評価資料として、日本人アレルギー性鼻炎患児を対象とした一般臨床試験 (ONO-1078-33<5.3.5.2-1>)、日本人気管支喘息患児を対象とした製造販売後臨床試験 (09-601-0001<5.3.6-3>) 及びこれら 2 つの試験成績に基づき実施された母集団薬物動態 (PPK) 解析 (Y■BG002<5.3.3.5-1>) の成績が提出された。血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) を用いて測定された (定量下限: 2.00 ng/mL)。

(1) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1: Y■BG002)

日本人アレルギー性鼻炎患児を対象とした一般臨床試験 (ONO-1078-33)、日本人気管支喘息患児を対象とした製造販売後臨床試験 (09-601-0001) より得られた血漿中本薬濃度データ (アレルギー性鼻炎患児 76 例<138 測定点>、気管支喘息患児 22 例<54 測定点>、計 192 測定点) を用いて、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア: NONMEM<version V>) により PPK 解析が実施された。

小児の気管支喘息患者と成人を解析対象とした PPK 解析では、成人と小児で経口クリアランス (CL/F) に差があり、年齢により CL/F が変化することが予想されたため、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを基本に、CL/F に対する年齢の影響が検討され、年齢 (3～14 歳) の増加に伴い直線的に CL/F が減少するモデルが採用された。さらに、その他の共変量 (性別、気管支喘息又はアレルギー性鼻炎の罹患及び併発、総ビリルビン値の異常、血清クレアチニン値の異常、並びにテオフィリンの併用) の影響が本モデルにおいて検討されたが、いずれも PK パラメータに有意な影響を及ぼさず、本モデルが最終

モデルとされた。

最終モデルより算出した年齢別の母集団薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。また、アレルギー性鼻炎患児を対象とした一般臨床試験の症例における CL/F 及び血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) のベイズ推定値の平均値 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.23 [1.17, 1.28] L/h/kg 及び 2880 [2720, 3040] ng·h/mL、気管支喘息患児を対象とした製造販売後臨床試験の症例ではそれぞれ 1.49 [1.38, 1.59] L/h/kg 及び 2412 [2225, 2600] ng·h/mL であった。

なお、申請者は、本モデルでは年齢の増加に伴い CL/F が低下することについて、本薬は主に肝代謝で消失するため、小児の体重に占める肝重量の割合が年齢増加に伴い低下することを反映していると考えられるとした上で、一般臨床試験の CL/F のベイズ推定値が製造販売後臨床試験に比べて低い傾向を示したことについても、各試験の年齢（一般臨床試験：10.0 歳、製造販売後臨床試験：6.5 歳<いずれも中央値>）が影響しており、気管支喘息患児とアレルギー性鼻炎患児の薬物動態に違いはないと考える旨を説明している。

表 1 3 歳児及び 14 歳児の母集団薬物動態パラメータ

	CL/F (L/h/kg) *	Vd/F (L/kg)	ka (h ⁻¹) **	ALAG (h)
3 歳児	1.77	2.01	0.493	0.788
14 歳児	0.944			

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

CL/F の個体間変動: 19.7%、血漿中本薬濃度の残差変動: 48.4%

*: $CL/F = 0.869 + (15 - \text{年齢}) \times 0.0753$

**: 成人及び気管支喘息患児の PPK 解析における推定値。

(2) 成人及び小児における薬物動態の比較 (5.3.3.3-1: Y■BG001)

PPK 解析において、疾患の違いは CL/F に有意な影響を及ぼさないと考えられたことから、日本人アレルギー性鼻炎患児を対象とした一般臨床試験² (ONO-1078-33) 及び日本人気管支喘息患児を対象とした製造販売後臨床試験 (09-601-0001) で得られた血漿中本薬濃度データを併合して小児の薬物動態が検討された。第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) は 10～14 歳、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) は 10～15 歳を対象として実施されていることから、一般臨床試験 (ONO-1078-33) 及び製造販売後臨床試験 (09-601-0001) で得られた血漿中本薬濃度の年齢層別 (3～9 歳及び 10～14 歳) データについて、日本人健康成人男性を対象に本薬カプセル剤を単回投与した 2 試験 (ONO-1078-17 及び ONO-1078-18) の併合データと比較された。

小児及び成人の薬物動態パラメータは表 2、血漿中本薬濃度推移は図 1 のとおりであった。成人に承認通常用量である本薬カプセル剤 225 mg/回を投与したときに比べて、小児に本剤 5.6～8.3 mg/kg/日 (分 2) を投与したときの血漿中本薬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 歳よりも低値を示したものの、いずれの年齢層においても $C_{\max}$ 及び AUC とともに成人の個体間差の範囲に含まれることが示唆された。

以上の薬物動態学的検討も踏まえ、アレルギー性鼻炎患児を対象とした臨床試験における本剤の検証用量として 5.6～8.3 mg/kg/日 (約 7 mg/kg/日) が選択された (検証用量の設定根拠の詳細は、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <資料の概略> (3)」の項参照)。

² 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 時点で集中測定された。

表2 患児及び健康成人男性に本薬を経口投与した時の薬物動態パラメータ

	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
3～9 歳の小児	5.6～8.3	52	442±196	2	2208±460	2.1
10～14 歳の小児	mg/kg/日	46	639±264	3	3265±676	2.1
小児全体	(分 2)	98	508±274	3	2736±593	2.2
成人	225 mg	11	686±727	5	3217±1599	2.3

C_{max} 及び AUC は平均値±標準偏差、t_{max} 及び t_{1/2} は平均値を示した。

AUC (小児：AUC_{12h}、成人：AUC_{inf})：1 日投与量の半量の AUC に相当する。

小児：本剤（ドライシロップ）を投与、成人：カプセル剤を投与。

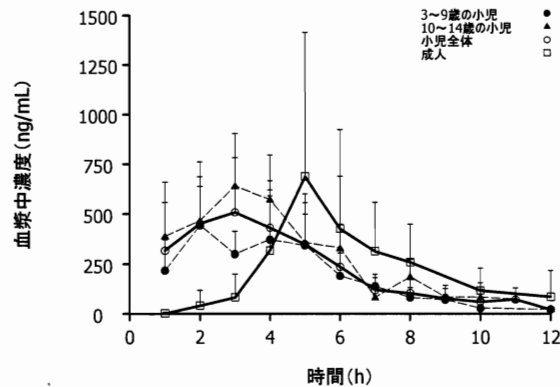


図1 患児及び健康成人男性に本薬を経口投与した時の血漿中本薬濃度推移³
平均値±標準偏差、小児：98 例（3～9 歳：52 例、10～14 歳：46 例）、成人：11 例

<審査の概略>

機構は、アレルギー性鼻炎患児（反復投与時）及び健康成人（単回投与時）の採血データに基づいて血漿中本薬濃度が比較されているが、反復投与時の蓄積率も考慮した上で、定常状態におけるトラフ濃度、C_{max} 及び AUC が患児及び健康成人で大きく異なる可能性がないか説明を求めた。

申請者は、健康成人に単回投与したときの投与後 24 時間までの平均血漿中本薬濃度データと半減期（表 2）から重ね合わせ法を用いて、定常状態時（本薬カプセル剤 225 mg を 1 日 2 回反復投与）の血漿中本薬濃度推移を予測した結果、投与 2 日目には定常状態となり、健康成人における定常状態時（予測値）のトラフ濃度は 96 ng/mL、C_{max} は 743 ng/mL、AUC⁴ は 3187 ng・h/mL であり、単回投与時と同程度であったことから、定常状態における C_{max} 及び AUC は患児と健康成人で大きく異ならないと考えられることを説明した。また、図 1 の血漿中本薬濃度推移の比較においては、トラフ濃度（投与後 12 時間）の平均値が健康成人に比べ患児で低値を示しているが、患児（反復投与時）のトラフ濃度は健康成人（単回投与時）におけるトラフ濃度の個体間差の範囲内であり、上述したように、健康成人における定常状態時のトラフ濃度が単回投与時と同程度と予測されたことを考慮すると、トラフ濃度も定常状態において患児と健康成人で大きく異ならないと考えられることを説明した。

機構は、提示された PPK 解析結果及び申請者の回答等を踏まえれば、アレルギー性鼻炎患児（3～14

³ 小児では 1 人当たり 1～3 点、成人では 11～12 点の血漿中本薬濃度データに基づき、血漿中本薬濃度の平均値及び標準偏差が 1 時間ごとに算出された。

⁴ 平均血漿中本薬濃度データに基づいて算出。

歳)に本剤 5.6～8.3 mg/kg/日 (約 7 mg/kg/日)を投与した場合の本薬の血中暴露量は、成人に承認通常用量である本薬カプセル剤 450 mg/日を投与した場合とほぼ同様の範囲内に含まれるとの考えに大きな問題はないと考えるが、年少小児 (3～9 歳)における C_{max} 、AUC 及びトラフ濃度は年長小児 (10～14 歳)及び成人に比べて全般に低い傾向を示していることも踏まえ、特に年少小児における用法・用量の妥当性については臨床試験成績等を踏まえて慎重に判断すべきと考える (「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

また機構は、小児アレルギー性鼻炎治療において本剤との併用が想定される薬剤との薬物相互作用について申請資料及び照会事項回答に基づき確認し、現時点では、成人と比較して小児において臨床上問題となるような薬物相互作用が発現する可能性は低いと判断するが、小児における情報は十分ではないことから、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32 及び ONO-1078-36 試験<5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-3>)、季節性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40 及び ONO-1078-41 試験<5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-1>)、季節性アレルギー性鼻炎を合併した通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした一般臨床試験 (ONO-1078-33<5.3.5.2-1>)の成績が提出された。

(1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-4: ONO-1078-32<20■年■月～20■年■月>)

4 歳以上 14 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児⁵ (目標症例数 300 例<各群 100 例>)を対象に、本薬の用量反応性及び安全性を検討するため、二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬として、1.1～1.7 mg/kg/日 (L 群<2%製剤投与>)、2.8～4.2 mg/kg/日 (M 群<5%製剤投与>)又は 5.6～8.3 mg/kg/日 (H 群<10%製剤投与>)⁶を 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後)に分けて経口投与することとされ、投与期間は 28 日間とされた。

総投与症例 314 例 (L 群 107 例、M 群 104 例、H 群 103 例)全例が安全性解析対象とされた。このうち選択基準違反の 3 例を除く 311 例 (L 群 105 例、M 群 103 例、H 群 103 例)が FAS (Full Analysis Set)とされ、除外基準違反 (花粉飛散期症例 7 例、免疫療法併用 1 例、外科手術既往 3 例)、処置違反 (併用禁止薬使用 15 例、喘息治療 3 例、急性感染症による治療 8 例、服薬率 70%未満 1 例)、治験薬投与 14 日未満 (3 例)の 36 例 (重複あり)を除く 278 例 (L 群 93 例、M 群 92 例、H 群 93 例)が有効性の主たる解析対象である PPS (Per Protocol Set)とされた。

有効性の主要評価項目である PPS における投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率⁷は L 群 68.6% (59/86 例)、M 群 69.7% (62/89 例)、H 群 60.7% (51/84 例)であり、用量反応性は認められなかった。(機構注 本試験においては、PPS の採用条件として、有効性の主要評価項目の算出に必要な投与終了時

⁵ ①皮膚テスト又は血清 IgE 抗体定量、②鼻誘発テスト (ハウスダスト)、③鼻汁中好酸球数のうち 2 つ以上が陽性で、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の鼻症状合計スコア (各症状 0～3 点、最大 9 点)が 4 点以上の患児。

⁶ 有効成分の含有量が 2、5 及び 10%と異なる外観上識別不可能な 3 種の製剤が用いられ、本剤の用量は、12 kg 以上 18 kg 未満、18 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満の 5 つの体重区分別に、L 群は 20、28、40、56 及び 68 mg/日、M 群は 50、70、100、140 及び 170 mg/日、H 群は 100、140、200、280 及び 340 mg/日とされた。

⁷ 鼻症状合計スコアが 3 点以下に改善した症例の割合。

の鼻症状合計スコアの測定結果の必要性に関して定義がなされていないため、各群の PPS 採用例数と投与終了時の改善率の分母が異なっている。LOCF (last observation carried forward) により投与終了時の鼻症状合計スコアを補完した場合、投与後の採用データがなく LOCF を行うことができない 2 例 (L 群 1 例、H 群 1 例) を除く改善率はそれぞれ L 群 68.5% (63/92 例)、M 群 68.5% (63/92 例)、H 群 59.8% (55/92 例) であり、補完なしの結果と比べ大きな差異は認められなかった。)

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) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は L 群で 1 例 (肺炎 NOS <Not Otherwise Specified; MedDRA 用語>) が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は消失であった。投与中止に至った有害事象は L 群 1 例 (白血球数増加/好中球百分率増加/リンパ球百分率減少/好酸球百分率減少/肺炎 NOS)、M 群 1 例 (嘔吐 NOS)、H 群 1 例 (上気道感染 NOS/胃腸炎 NOS) に認められ、M 群の嘔吐 NOS については治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は軽快又は消失であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定されない有害事象) は、L 群 8.4% (9/107 例)、M 群 7.7% (8/104 例)、H 群 2.9% (3/103 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は下痢 NOS (L 群 0.9% <1/107 例>、M 群 3.8% <4/104 例>、H 群 1.0% <1/103 例>) であった。

(2) 一般臨床試験 (5.3.5.2-1: ONO-1078-33<20■年■月~20■年■月>)

4 歳以上 14 歳以下のアレルギー性鼻炎患児⁸ (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児) (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 5.6~8.3 mg/kg/日⁹を 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後) に分けて経口投与することとされた。投与期間はスギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前から、スギ花粉飛散終了日までとされ、最大投与期間は 20 週間とされた。

総投与症例 91 例全例が安全性解析対象及び FAS とされ、投与開始日からスギ花粉飛散開始日までの期間が 2 週間未満であった 5 例と服薬率が 70% 未満の 1 例を除く 85 例が有効性の主たる解析対象である PPS とされた。

有効性の評価項目の 1 つである鼻症状合計スコア (平均値±標準偏差) は、投与前で 3.9±2.0 (85 例)、投与 4、8、12 及び 16 週後でそれぞれ 2.9±2.0 (69 例)、3.7±2.0 (80 例)、3.2±2.1 (83 例) 及び 2.6±1.5 (36 例)、投与終了時で 2.5±1.7 (78 例) であった。

有害事象は 78.0% (71/91 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例 (下腹部痛、肺炎 NOS 各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも軽快又は消失であった。2%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 52.7% (48/91 例)、インフルエンザ 12.1% (11/91 例)、腹痛 NOS、咽喉頭炎 NOS 各 8.8% (8/91 例)、悪心、鼻出血各 6.6% (6/91 例)、白血球数増加、頭痛、湿疹各 5.5% (5/91 例)、下痢 NOS、口内炎、喘息 NOS 各 4.4% (4/91 例)、発熱、咳嗽、鼻炎 NOS、上気道の炎症各 3.3% (3/91 例)、軟便、嘔吐 NOS、ウィルス性咽喉頭炎 NOS、咽喉頭疼痛、挫

⁸ 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)、②鼻誘発テスト (ハウスダスト)、③鼻汁中好酸球数のうち 2 つ以上が陽性、皮膚テスト (スギ) 又は血清 IgE 抗体定量 (スギ) が陽性で、最近 2 年間に季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有し、観察期に通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状を有する患児。

⁹ 本剤の用量は、12 kg 以上 18 kg 未満、18 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上 65 kg 未満の 6 つの体重区分別に、100、140、200、280、340 及び 400 mg/日とされた。

傷各 2.2% (2/91 例) であった。

副作用は 3.3% (3/91 例) (腹痛 NOS、熱感/頻尿、尿中白血球陽性各 1 例) に認められた。

(3) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3: ONO-1078-36<20■年■月～■月>)

4 歳以上 14 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児¹⁰ (目標症例数 180 例<各群 60 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期に単盲検下でプラセボを 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後) 7 日間経口投与した後、二重盲検下で本剤 1.1～1.7 mg/kg/日 (L 群)、5.6～8.3 mg/kg/日 (H 群)¹¹又はプラセボを 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後) に分けて経口投与することとされ、投与期間は 28 日間とされた。

総投与症例 212 例 (プラセボ群 71 例、L 群 69 例、H 群 72 例) 全例が安全性解析対象及び FAS とされ、処置違反 (主要評価項目欠損、投与期間不足、併用禁止薬違反、服薬率 80%未満) の 17 例を除く 195 例 (プラセボ群 63 例、L 群 65 例、H 群 67 例) が有効性の主たる解析対象である PPS とされた。

有効性の主要評価項目である PPS における最終評価時の鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群-1.2±1.9、L 群-1.1±1.5、H 群-1.2±1.6 であり、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 ($p=0.7442$ 及び $p=0.9139$, t 検定)。

有害事象は、プラセボ群 50.7% (36/71 例)、L 群 47.8% (33/69 例)、H 群 44.4% (32/72 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例 (嘔吐、感染性小腸結腸炎、喘息、発疹各 1 例)、L 群 2 例 (急性気管支炎、鼻咽頭炎各 1 例) に認められ、プラセボ群の嘔吐及び発疹は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は軽快又は消失であった。

副作用は、プラセボ群 12.7% (9/71 例)、L 群 11.6% (8/69 例)、H 群 5.6% (4/72 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は嘔吐 (プラセボ群 2.8%<2/71 例>、L 群 0%<0/69 例>、H 群 0%<0/72 例>)、尿中蛋白陽性 (プラセボ群 5.6%<4/71 例>、L 群 0%<0/69 例>、H 群 1.4%<1/72 例>)、潜血陽性 (プラセボ群 0%<0/71 例>、L 群 5.8%<4/69 例>、H 群 2.8%<2/72 例>) であった。

申請者は、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした環境試験である第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32 及び ONO-1078-36) において明確な有効性が認められなかった原因として、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 (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—通年性鼻炎と花粉症— 2009 年版 (改訂第 6 版), ライフ・サイエンス, 2008、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) 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がたい旨も報告されていること (大久保ら, 耳鼻咽喉科 73: 856-862, 2001) から、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している。

¹⁰ ①皮膚テスト又は血清 IgE 抗体定量、②鼻誘発テスト (ハウスダスト)、③鼻汁中好酸球数の 3 つの検査のうち 2 つ以上が陽性で、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の鼻症状合計スコアが 4 点以上の患児。

¹¹ 本剤の用量は、12 kg 以上 18 kg 未満、18 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上 65 kg 未満の 6 つの体重区別に、L 群は 20、28、40、56、68 及び 80 mg/日、H 群は 100、140、200、280、340 及び 400 mg/日とされた。なお、プラセボ群、L 群及び H 群の盲検性を保つため、本剤 L 用量又はプラセボ (L 用量と同容量) と、本剤 H 用量又はプラセボ (H 用量と同容量) の 2 包を組み合わせるダブルダミー法が用いられた。

その上で、抗原暴露前後における鼻症状の変化を環境試験よりも鋭敏にとらえることができると考えられる、スギ花粉非飛散時期の季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象とした花粉暴露試験である第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）が実施されることとなった。また、ロイコトリエンは鼻症状の中で鼻閉への関与が最も高いとされていることを踏まえ、主要評価項目には鼻閉に重点をおいた指標であり、かつ鼻症状スコアよりも客観的な指標である鼻腔通気度が設定され、鼻閉の客観的評価を適切に行うため、対象患者を鼻閉型及び鼻閉を主とする充全型の患児に限定することとされた。

また、第Ⅲ相試験における用法・用量は、① 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いること、② 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動物と幼若動物で同じ用量であったこと（「2. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）、③ 小児に約 7 mg/kg/日を投与した場合の本薬の血中暴露量は、成人に 450 mg/日（アレルギー性鼻炎の承認通常用量）を投与した場合とほぼ同様の範囲内に含まれること（「（i）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、④ 臨床試験において、5.6～8.3 mg/kg/日又はそれ以下の用量を投与した際の安全性がアレルギー性鼻炎患児と気管支喘息患児との間で大きな違いはなかったこと、⑤ 気管支喘息患児を対象とした臨床試験において、5.6～8.3 mg/kg/日を超える用量（10.1～15.0 mg/kg/日）では副作用発現率の増加及び重症化が懸念されたこと等から、気管支喘息の小児に対する承認通常用量と同様の 5.7～8.0 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日）が選択された。

（4）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: ONO-1078-40<20 年 月～20 年 月>）

10 歳以上 14 歳以下の季節性アレルギー性鼻炎患児¹²（目標症例数 56 例<各群 28 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、花粉暴露室（ ）を用いて、プラセボを対照とした 2 群 2 期の二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5.7～8.0 mg/kg/日¹³、又はプラセボを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）に分けて、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 日間経口投与することとされた。スギ花粉暴露は 7 及び 21 日後の治験薬投与後に行われた。

総投与症例 42 例（本剤→プラセボ群 21 例、プラセボ→本剤群 21 例）全例が安全性解析対象とされた。このうち花粉暴露未実施例 1 例を除く 41 例（本剤→プラセボ群 21 例、プラセボ→本剤群 20 例）が FAS とされ、さらに服薬条件違反 1 例、主要評価不完備 4 例を除く 36 例（本剤→プラセボ群 19 例、プラセボ→本剤群 17 例）が有効性の主たる解析対象である PPS とされた。

有効性の主要評価項目である PPS における花粉暴露室退室後計 5 時点（0、30、60、90 及び 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は表 3 のとおりであり、本剤とプラセボとの間に有意な差は認められなかった。

¹² 皮膚テスト（スギ）又は血清 IgE 抗体定量（スギ）が陽性で、最近 2 年間に季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有し、病型が鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型の患児。また、観察期に実施するスギ花粉による鼻誘発テストにおいて、鼻腔通気度の値が花粉暴露前と比較して花粉暴露後に 1.5 倍以上、かつ花粉暴露後の測定値が 0.25 Pa/cm³/s 以上。

¹³ 本剤の用量は、25 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上 65 kg 未満の 4 つの体重区分別に、200、280、340 及び 400 mg/日とされた。

表3 鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の曲線下面積

	本剤	プラセボ
例数	36	36
平均値±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
最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]	-3.32 [-11.56, 4.92]	-
p 値*	0.4021	-

*: 花粉暴露室入室前の値を共変量、薬剤群、投与群及び投与時期を固定効果とする共分散分析（欠測値は最悪値により補完）

有害事象は、本剤投与期 15.0%（6/40 例）、プラセボ投与期 21.4%（9/42 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの投与期で 2 例以上に発現した有害事象は、アレルギー性結膜炎（プラセボ 2 例、本剤 1 例）、挫傷（プラセボ 2 例、本剤 1 例）及び尿中蛋白陽性（プラセボ 2 例、本剤 0 例）であった。

副作用は、本剤投与期 2.5%（1/40 例）（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、プラセボ投与期 2.4%（1/42 例）（腹痛）に認められた。

本試験については、以下の事後解析が実施された。

治験薬投与後の花粉暴露において、プラセボ投与時の鼻腔通気度の値が花粉暴露前と比較して花粉暴露室退室後 0 分に選択基準を満たす 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暴露において再現できておらず、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、花粉暴露による鼻症状の誘発状況を確認したところ、花粉暴露室入室中はプラセボ及び本剤ともに自覚症状の一つである鼻閉スコアが上昇しており、花粉暴露終了後は速やかに花粉暴露前の水準に戻っていたことから、鼻腔通気度のような花粉暴露室退室後の検査ではなく入室中の鼻症状であれば評価可能であることが示唆された。また、通年性アレルギー性鼻炎合併例は、常に抗原に暴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、花粉暴露による鼻症状の一時的な変化を感度よくとらえることができない可能性があること、また花粉暴露により鼻症状が誘発されなかった患児では適切な評価が行えないことから、これらの症例を除外した集団において鼻症状合計スコアを検討したところ、表 4 のとおり、本剤とプラセボとの間に有意な差が認められた。

さらに、本剤の効果はロイコトリエンが関与する鼻閉に強くみられることが予想でき、類薬のモンテルカストナトリウムでは、成人の季節性アレルギー性鼻炎を対象とした国内検証試験等において、主要評価項目として日中鼻症状点数（鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作の平均）と夜間鼻症状点数（夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度の平均）の平均である総合鼻症状点数が設定されており、鼻汁、くしゃみ発作が 6 項目中 1 項目ずつであるのに対し、鼻閉は 6 項目中 2 項目であり、他の症状に対して 2 倍の重み付けがされていたことを参考に、本剤についても鼻閉スコアに 2 倍の重みを付けた鼻症状合計スコア（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）を用いて有効性を検討したところ、表 4 のとおり、通常の鼻症状合計スコアよりも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。

以上より、当該事後解析結果の再現性を確認するため、ONO-1078-41 試験が実施されることとなった。

表 4 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*

	重み付き鼻症状合計スコア		鼻症状合計スコア	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
例数	24	24	24	24
平均値±標準偏差	3.51±2.45	4.15±2.56	2.23±1.49	2.59±1.53
中央値	2.83	3.08	1.75	2.08
最小値、最大値	0.0, 8.5	0.8, 9.3	0.0, 5.5	0.5, 5.5
最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]	-1.08 [-1.92, -0.25]	-	-0.59 [-1.11, -0.06]	-
p 値**	0.0135	-	0.0308	-

*: 花粉暴露室入室中の鼻症状（くしゃみ、鼻汁及び鼻閉）各スコアの 6 時点（花粉暴露開始 30、60、90、120、150 及び 180 分後）の平均スコアより算出した鼻症状合計スコア、重み付き鼻症状合計スコアの重みは（くしゃみ：鼻汁：鼻閉）=（1：1：2）

**：花粉暴露室入室前の値を共変量、薬剤群、投与群及び投与時期を固定効果とする共分散分析

(5) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: ONO-1078-41<20 年 月～20 年 月>)

10 歳以上 15 歳以下の季節性アレルギー性鼻炎患児¹⁴（目標症例数 168 例<各群 84 例>、中間解析時 84 例<各群 42 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、花粉暴露室（ ）を用いて、プラセボを対照とした 2 群 2 期の二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。

本試験では、ONO-1078-40 試験の結果を踏まえ通年性アレルギー性鼻炎を合併する患者が組み入れられないよう、症状の重症度を問わず、スギ花粉以外の重複抗原を有することによりスギ花粉以外によるアレルギー性鼻炎症状を呈する患児は除かれることとされた。また、本試験は、目標症例数の約半数の症例データを対象に中間解析を実施し、有効あるいは無効の基準に該当した場合は中止し¹⁵、これらの基準に該当しない場合は試験を継続する計画とされた。

用法・用量は、観察期に単盲検下でプラセボを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）、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 日間経口投与した後、二重盲検下で本剤 5.7～8.0 mg/kg/日¹⁶、又はプラセボを 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）に分けて、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 日間経口投与することとされた。スギ花粉暴露は 7 及び 21 日後の治験薬投与後に行われた。

目標症例数 168 例に対し 84 例の症例データを対象に第三者機関において中間解析を実施した結果、有効の基準に該当し、有効中止と判定された。総投与症例 84 例（本剤→プラセボ群 42 例、プラセボ→本剤群 42 例）全例が安全性解析対象集団とされた。このうち花粉暴露未実施 1 例、主要評価項目不完備 6 例を除く 77 例（本剤→プラセボ群 38 例、プラセボ→本剤群 39 例）が FAS とされ、服薬条件違反 1 例、処置違反 2 例を除く 74 例（本剤→プラセボ群 35 例、プラセボ→本剤群 39 例）が有効性の主たる解析対象集団である PPS とされた。

有効性の主要評価項目である PPS における花粉暴露室入室中の鼻症状（くしゃみ、鼻汁及び鼻閉）各スコアの 6 時点（花粉暴露開始 30、60、90、120、150 及び 180 分後）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）は表 5 の

¹⁴ 皮膚テスト（スギ）又は血清 IgE 抗体定量（スギ）が陽性で、最近 2 年間に季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有し、病型が鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型の患児。また、観察期に実施するスギ花粉による鼻誘発テストにおいて、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、花粉暴露室入室前（入室前 30 分間の症状）と比較して花粉暴露開始 30～180 分までのいずれかの時点で 1 点以上上昇。

¹⁵ 主要評価項目に対して実施する共分散分析より得られた t 統計量が、Pocock 型の α 消費関数を用いて算出された棄却限界値-2.202 未満になったとき有効中止、t 統計量が 1.924 以上になったときに無効中止とされた。

¹⁶ 本剤の用量は、25 kg 以上 35 kg 未満、35 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上 65 kg 未満の 4 つの体重区分別に、200、280、340 及び 400 mg/日とされた。

とおりであり、本剤とプラセボとの間に有意な差が認められた。また、副次評価項目である鼻症状合計スコア（重み付けなし）についても表 5 のとおり本剤とプラセボとの間に有意な差が認められ、鼻症状各スコアについては表 6 のとおりであった。

表 5 重み付き鼻症状合計スコア（主要評価項目）及び鼻症状合計スコア（副次評価項目）

	重み付き鼻症状合計スコア		鼻症状合計スコア	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
例数	74	74	74	74
平均値±標準偏差	1.86±1.49	2.47±1.56	1.17±0.95	1.55±0.98
中央値	1.67	2.33	1.00	1.50
最小値, 最大値	0.0, 6.7	0.0, 6.8	0.0, 4.3	0.0, 3.7
最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]	-0.62 [-0.89, -0.34]	-	-0.37 [-0.54, -0.20]	-
p 値*	<0.0001	-	<0.0001	-

*: 花粉暴露室入室前の値を共変量、薬剤群、投与群及び投与時期を固定効果とする共分散分析

表 6 鼻症状各スコア

	くしゃみスコア		鼻汁スコア		鼻閉スコア	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
例数	74	74	74	74	74	74
平均値±標準偏差	0.18±0.26	0.24±0.29	0.30±0.34	0.39±0.37	0.69±0.58	0.92±0.64
中央値	0.00	0.17	0.17	0.33	0.58	0.83
最小値, 最大値	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.5	0.0, 2.3	0.0, 3.2
最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]	-0.06 [-0.12, -0.00]	-	-0.08 [-0.14, -0.02]	-	-0.25 [-0.36, -0.14]	-
p 値*	0.0339	-	0.0133	-	<0.0001	-

*: 花粉暴露室入室前の値を共変量、薬剤群、投与群及び投与時期を固定効果とする共分散分析

有害事象は、本剤投与期 14.5% (12/83 例)、プラセボ投与期 12.2% (10/82 例) に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの投与期で 2 例以上の発現が認められた事象は、インフルエンザ（本剤 2 例、プラセボ 1 例）、鼻咽頭炎（本剤 1 例、プラセボ 2 例）、尿中蛋白陽性（本剤 2 例、プラセボ 2 例）であった。

副作用は、本剤投与期 4.8% (4/83 例)（尿中蛋白陽性 2 例、発熱、血中ビリルビン増加各 1 例）、プラセボ投与期 4.9% (4/82 例)（血中ビリルビン増加、リンパ球数増加/好中球百分率減少/リンパ球形態異常、尿中蛋白陽性、尿中蛋白陽性/発疹各 1 例）に認められた。

申請者は、これまでに環境試験である第Ⅱ相試験（ONO-1078-32 及び ONO-1078-36）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、花粉暴露試験において有効性が確認できた理由として、① 過去の 2 つの試験（ONO-1078-32 及び ONO-1078-36）においては通年性アレルギー性鼻炎患者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とら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者を対象に花粉非飛散期に花粉暴露試験を実施したため、無症状に近い状態から花粉暴露による症状の変化をとらえることができたこと、② 第Ⅱ相試験（ONO-1078-32 及び ONO-1078-36）においては 1 日の症状を振り返って患者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暴露室入室中の 30 分毎に医師等の管理下で患者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こと、の 2 点を挙げている。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 抗原誘発試験により検証試験を実施したことの妥当性について

本剤のアレルギー性鼻炎患児に対する用法・用量の検討においては、環境試験として実施された、実薬 3 群を比較した第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）及びプラセボと実薬 2 群を比較した第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）において用量反応性及びプラセボに対する有効性が確認できず、検証試験は花粉暴露室を用いた抗原誘発試験により実施されている。

機構は、小児を対象とした本剤の環境試験において有効性を示すことができなかった原因についての申請者の説明（「＜資料の概略＞（3）」の項参照）には一定の合理性はあると考えられ、得られた試験成績を踏まえれば、環境試験において小児での有効性を検証するためには非常に多くの症例数が必要となり実施可能性が乏しいと考えられることから、既に有効性が確認されている薬剤についての小児用量の検討という目的においては、有効性の検出感度を高めるために抗原誘発試験を検証試験として実施したことは了承できるものと判断した。また、抗原誘発試験では、主要評価項目として鼻閉に重点をおいた指標を用い、対象患者を鼻閉型及び鼻閉を主とする充全型の季節性アレルギー性鼻炎患者に限定したことについても、有効性の検出感度を高めるための方策として、またロイコトリエン拮抗薬である本薬の薬理学的特徴及び鼻アレルギー診療ガイドラインにおいてはロイコトリエン拮抗薬が鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型の中等症以上のアレルギー性鼻炎患者に対して推奨されているという臨床的位置付けからも許容できるものと考ええる。

2) 抗原誘発試験による有効性評価の妥当性について

抗原誘発試験においても、鼻腔通気度を主要評価項目とした ONO-1078-40 試験においては有効性を確認できず、ONO-1078-40 試験の事後解析の結果、鼻症状合計スコアにおいては有効性を示唆する成績が得られたことを踏まえ、主要評価項目を重み付き鼻症状合計スコアに変更して実施した ONO-1078-41 試験において最終的に有効性の検証に至っている。

機構は、鼻腔通気度を主要評価項目とした ONO-1078-40 試験において有効性が検証できなかったことについては、鼻腔通気度はアレルギー性鼻炎の評価指標として確立したものではなく、観察期と治験薬投与期では花粉暴露による鼻腔通気度の上昇に再現性が得られていないことを踏まえると、薬効の評価指標としての適切性に係る問題であり、本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。一方、鼻症状合計スコアにおいては、ONO-1078-40 試験の事後解析及び ONO-1078-41 試験で再現性のある結果が示されているものの、本邦において、アレルギー性鼻炎を対象とした抗原誘発試験による検証試験成績はこれまでに得られていないことから、当該試験系による有効性評価の信頼性については慎重な確認が必要と考え、主に以下のような検討を行った。

機構は、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40 及び ONO-1078-41）において用いられた、花粉暴露室を用いた鼻症状誘発について、その再現性の説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40 及び ONO-1078-41）で用いられた花粉暴露室（XXXXXXXXXX）の成人を対象としたバリデーション試験（XXXXXXXXXX, et al. XXXXXXXXXX: XXXX-XXXX, 20XXXX）等において、花粉暴露室を用いた鼻症状誘発の再現性が報告されていること、また、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）についても、各症例における観察期とプラセボ投与期の鼻症状合計スコア及び各鼻症状スコアが高い確率（鼻症状合計スコア：71.6%＜53/74 例＞、各鼻症状スコア：82.4%＜61/74 例＞～93.2%＜69/74 例＞）で一致していることから、再現性が認められることを説明した。

機構は、ONO-1078-40 試験の事後解析及び ONO-1078-41 試験において、花粉暴露により、鼻閉（プラセボ群における花粉暴露室入室中の症状スコアの平均値は、各試験でそれぞれ 1.56 及び 0.92）に比べくしゃみ（同 0.47 及び 0.24）及び鼻汁（同 0.56 及び 0.39）では大きな症状の誘発がみられなかった原因について考察するよう求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40 及び ONO-1078-41）において認められたくしゃみ及び鼻汁の誘発（平均スコア）について、病型（鼻閉型及び充全型）の違いを踏まえて症状スコアの確認を行ったが一定の傾向は認められなかったこと、また、ONO-1078-40 及び ONO-1078-41 における被験者の選択基準に、一定のくしゃみ及び鼻汁の症状が誘発された患者を選択する基準を設定していないことも、両症状が大きく誘発されなかった要因の一つであった可能性はあるものの、明確な原因については特定できなかった旨を説明した。一方、くしゃみのスコアについて、前述の花粉暴露室のバリデーション試験の論文に記載されているくしゃみ発作回数のデータと比較した場合には、入室期間中の 30 分当たりの最大発作回数は、バリデーション試験では約 2.1 回、ONO-1078-40 試験では約 1.3 回、ONO-1078-41 試験では約 0.6 回と少ない傾向が認められたが、これらのくしゃみ回数を鼻アレルギー診療ガイドラインにおけるくしゃみスコアに当てはめるといずれもスコア 1 に相当するため、大きな違いはないと考えることを併せて説明した。

さらに機構は、ONO-1078-40 試験における、通年性アレルギー性鼻炎の合併の有無と鼻症状誘発との関連について説明した上で、ONO-1078-41 試験において、通年性アレルギー性鼻炎合併例を除外した妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、ONO-1078-40 試験において、プラセボ投与期の鼻症状合計スコア（重みなし）の変化量（平均値±標準偏差<例数>）を通年性アレルギー性鼻炎の合併の有無で比較したところ、通年性アレルギー性鼻炎合併例（ $0.27 \pm 1.26 < 11$ 例）では非合併例（ $1.49 \pm 1.71 < 25$ 例）に比べ小さかったことから、通年性アレルギー性鼻炎合併例は常に抗原に暴露されているため、非合併例と比べ花粉暴露による鼻症状の一時的な変化を感度よくとらえることができないことが示唆されていると考えられ、ONO-1078-41 試験において、通年性アレルギー性鼻炎合併例を除外したことは妥当と考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を踏まえ、花粉暴露室による鼻症状の誘発の再現性に特段の問題はないと考える。花粉暴露試験において、くしゃみ及び鼻汁の誘発が小さかったことの原因は明らかではないが、ONO-1078-41 試験については各症状ともにプラセボ群に対する有意差が認められており、評価自体への問題はないと考えられる。また、通年性アレルギー性鼻炎合併例を対象から除外したことについては、通年性アレルギー性鼻炎合併例では非合併例に比べ症状の誘発が小さかったことを踏まえると、少なくとも小児の通年性アレルギー性鼻炎合併例では花粉暴露室による試験系で症状誘発が検知されにくいことが示唆されていると考えられ、合併例の除外も許容し得ると考える。以上を勘案し、ONO-1078-41 試験の有効性評価に大きな問題はなく、本剤の 5.7～8.0 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日）の用量におけるアレルギー性鼻炎患児における有効性は示されていると判断した。

なお、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした環境試験（第Ⅱ相試験）では本剤の有効性は示されず、花粉暴露試験では通年性アレルギー性鼻炎患児は除外されているものの、上述の花粉暴露試験における通年性アレルギー性鼻炎合併の有無と鼻症状誘発との関係からも示唆されるように、これらは通年

性アレルギー性鼻炎患児における鼻症状変化の検出感度の問題であり、本剤の有効性を否定するものではないと考えられること、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に違いはないと考えられ、成人を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験では、通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性が示されていること（奥田ら、耳鼻と臨床43: 631-657, 1997¹⁷、奥田ら、耳鼻と臨床44: 47-72, 1998¹⁸）などから、通年性アレルギー性鼻炎患児に対しても一定の有効性は期待できると考えて大きな問題はないと判断した。

3) 年少小児に対する有効性について

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）に組み入れられなかった年少小児に対する有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）は10～15歳、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）は10～14歳、その他の試験は4～14歳の患者を対象とした。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41及びONO-1078-40）では、花粉を強制暴露することの倫理的配慮から9歳以下を対象に含めなかった。3～14歳の小児に本剤5.6～8.3 mg/kg/日（分2）を投与したとき、3～9歳の血中暴露量は10～14歳の血中暴露量を下回る傾向が認められた（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。しかし、いずれの年齢層の暴露量も成人に本薬カプセル剤の臨床投与量である225 mgを投与したときの血中暴露量の範囲に含まれることが示唆されており、アレルギー性鼻炎の発症機序、症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉など）には年齢による違いはないことから、第Ⅲ相試験（ONO-1078-41及びONO-1078-40）で有効性が検証できれば、9歳以下の低年齢層でも本剤の有効性は期待できるものと考えた。

機構は、PPK解析の結果、3～9歳の血中暴露量は10～14歳の血中暴露量を下回る傾向が認められていることを踏まえ、今般の申請通常用量と同用量で承認されている気管支喘息を対象とした臨床試験及び製造販売後調査結果を参考に、年少小児において年長小児及び成人と比べ有効性に差異が生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本剤又は本薬カプセル剤の気管支喘息を対象とした臨床試験において、承認通常用量又はそれに近い用量群（小児：5.1～10.0 mg/kg/日、成人：450 mg/日）での年少小児、年長小児及び成人における改善率¹⁹はそれぞれ67.5～75.9%、69.2～92.9%及び58.1～76.0%、各試験の併合ではそれぞれ70.4%（119/169例）、78.8%（41/52例）及び65.3%（231/354例）であったこと、製造販売後調査においては、年少小児、年長小児及び成人における改善率はそれぞれ77.8～88.5%、78.1～81.5%及び44.9～74.5%、各調査の併合ではそれぞれ86.3%（1098/1273例）、79.4%（100/126例）及び68.1%（2890/4243例）であったことから、年齢層による有効性の大きな差異は示唆されていないことを説明した。

また申請者は、①本剤の気管支喘息患児を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1078-19）において、L群（2.6～5.0 mg/kg/日）、M群（5.1～10.0 mg/kg/日）及びH群（10.1～15.0 mg/kg/日）の改善率は、全体でそれぞれ46.0%（23/50例）、73.8%（31/42例）及び66.7%（20/30例）、また、年少小児における改善率はそれぞれ48.5%（16/33例）、75.9%（22/29例）及び71.4%（15/21例）であり、全体集団、年少小児のいずれに

¹⁷ 現在の分類とは若干異なり、くしゃみ・鼻閉型、鼻閉型、鼻閉・鼻汁型、くしゃみ・鼻汁型の4分類。

¹⁸ 現在の分類とは若干異なり、くしゃみ・鼻閉型、鼻閉型、鼻閉・鼻汁型、くしゃみ・鼻汁型、くしゃみ・鼻汁・鼻閉型の5分類。

¹⁹ 5段階又は7段階で評価された最終全般改善度のうち、「改善」又は「中等度改善」以上（上位2段階以上）の割合。

においても L 群の有効性は M 群及び H 群の有効性を下回っており、また、M 群と H 群の有効性に違いはないことから、血中暴露量が低い傾向にあると考えられる年少小児においても M 群以上の暴露量で効果がプラトーに達すると考えられること、② 本剤 (5.6~8.3 mg/kg/日) の気管支喘息患児を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-22) において、本剤は対照薬であるオキサトミドに対して有意な改善効果を示し、年少小児の部分集団においてもオキサトミドと同程度以上の効果が認められていることから、年少小児においても本剤は 5.6~8.3 mg/kg/日 (1 日 2 回) の投与量で十分な有効性を示すと考える旨を説明した。

機構は、本申請に当たり実施された臨床試験成績からは、年少小児、年長小児及び成人の有効性を適切に比較検討可能なデータは得られていないものの、① 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) の結果、年長小児では有効性が示されており、年少小児と年長小児で病態に大きな違いはないと考えられること、② 薬物動態について、3~9 歳の暴露量は 10~14 歳の暴露量を下回る傾向が認められたものの、いずれの年齢層の暴露量も成人に本薬カプセル剤の臨床投与量である 225 mg を投与したときの暴露量の範囲に含まれること、③ 本申請通常用量と同用量で承認されている気管支喘息について、年少小児、年長小児及び成人での有効性に大きな差異は認められなかったこと等を踏まえると、年少小児においても一定の有効性は期待できるものと判断した。

しかしながら、年少小児での有効性を明確に結論付けることは困難であることから、製造販売後調査において、年少小児におけるデータを十分に集積し、その有効性をさらに検討する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤の年少小児における安全性について、アレルギー性鼻炎及び気管支喘息を対象とした臨床試験 (成人を対象としたカプセル剤の試験も含む)、気管支喘息患児を対象とした製造販売後調査における有害事象・副作用の発現率を年齢別に比較した上で、より詳細に説明するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎及び気管支喘息を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、アレルギー性鼻炎では 4~9 歳で 10~15 歳に比べ全有害事象の発現率が高かったが、プラセボ群においても同様の傾向が認められており、アレルギー性鼻炎患児を対象とした試験以外は、改正 GCP 施行前に実施されていることから、副作用情報の取り扱い等の変化が影響したためと考えられること、気管支喘息においては 4 歳未満で全有害事象の発現率が高く、下痢等の消化器系の事象が多くみられたが、下痢は他の年齢層においても共通して発現しており、副作用の発現率では年齢層別で大きな違いはみられなかったことから、年少小児における安全性プロファイルは年長小児及び成人と大きく変わるものではなく、また、アレルギー性鼻炎患児及び気管支喘息患児で認められた有害事象はいずれも呼吸器系の感染症あるいは消化器系の腹部症状が主であったことから、気管支喘息とアレルギー性鼻炎で安全性プロファイルに大きな差異はないと考える旨を説明した。

表 7 臨床試験における有害事象の発現状況

	4 歳未満	4～9 歳	10～15 歳	小児合計	成人
アレルギー性鼻炎対象臨床試験 ¹⁾					
有害事象	-	145/296 (49.0)	120/373 (32.2)	265/669 (39.6)	121/549 (21.5)
重篤な有害事象	-	2/296 (0.7)	1/373 (0.3)	3/669 (0.4)	0/549 (0)
高度の有害事象	-	0/296 (0)	1/373 (0.3)	1/669 (0.1)	5/549 (0.9)
中等度の有害事象	-	20/296 (6.8)	8/373 (2.1)	28/669 (4.2)	22/549 (4.0)
副作用	-	20/296 (6.8)	20/373 (5.4)	40/669 (6.0)	81/549 (14.8)
気管支喘息対象臨床試験 ²⁾					
有害事象	13/49 (26.5)	27/186 (14.5)	10/85 (11.8)	50/320 (15.6)	35/472 (7.4)
重篤な有害事象	0/49 (0)	0/186 (0)	0/85 (0)	0/320 (0)	0/472 (0)
高度の有害事象	1/49 (2.0)	1/186 (0.5)	0/85 (0)	2/320 (0.6)	2/472 (0.4)
中等度の有害事象	5/49 (10.2)	10/186 (5.4)	2/85 (2.4)	17/320 (5.3)	10/472 (2.1)
副作用	3/49 (6.1)	9/186 (4.8)	6/85 (7.1)	18/320 (5.6)	35/472 (7.4)

例数 (%)

¹⁾ アレルギー性鼻炎対象臨床試験：(小児) ONO-1078-32, -33, -36, -40, -41
(成人) ONO-1078-13, -19²⁰, -25, -26, -27, -28

²⁾ 気管支喘息対象臨床試験：(小児) ONO-1078-19²⁰, -22, -23, -24
(成人) ONO-1078-03, -06, -07, -09, -10, -11, -12

また申請者は、気管支喘息を対象とした本剤の製造販売後調査における有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、使用成績調査、長期使用に関する特別調査ともに 4 歳未満で全有害事象の発現が多く認められ、使用成績調査においては、4 歳未満で他の年齢層と比べて J-ART (Japanese Adverse Drug Reaction Terminology) による分類で呼吸器系障害の発現が多く (4 歳未満 11.7% < 43/368 例>、4～9 歳 7.5% < 42/557 例>、10～15 歳 7.6% < 5/66 例>、以下同順)、そのうち上気道感染の発現率が最も高かった (3.8% < 14/368 例>、1.6% < 9/557 例>、0% < 0/66 例>) が、副作用の発現率には年齢層別で大きな違いはみられなかったこと等を説明した。また、長期使用に関する特別調査においては、4 歳未満で他の年齢層に比べて発現が多かった MedDRA による器官別大分類 (SOC) は、臨床検査 (22.1% < 31/140 例>、21.9% < 57/260 例>、16.7% < 5/30 例>)、感染症および寄生虫症 (20.0% < 28/140 例>、6.2% < 16/260 例>、3.3% < 1/30 例>)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (16.4% < 23/140 例>、8.1% < 21/260 例>、3.3% < 1/30 例>) であり、基本語 (PT) では喘息 NOS (10.0% < 14/140 例>、5.8% < 15/260 例>、3.3% < 1/30 例>)、急性気管支炎 NOS (5.0% < 7/140 例>、0.4% < 1/260 例>、0% < 0/30 例>)、肺炎 NOS (5.0% < 7/140 例>、0.8% < 2/260 例>、0% < 0/30 例>) 等であったこと、重篤な有害事象についても 4 歳未満で感染症および寄生虫症 (12.1% < 17/140 例>、1.9% < 5/260 例>、0% < 0/30 例>)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (7.9% < 11/140 例>、4.6% < 12/260 例>、0% < 0/30 例>) が他の年齢層に比べて多かったが、副作用の発現率には年齢層別で大きな違いはみられなかったこと等を説明した。

表 8 気管支喘息を対象とした製造販売後調査における有害事象の発現状況

	4 歳未満	4～9 歳	10～15 歳
使用成績調査			
有害事象	73/368 (19.8)	73/557 (13.1)	9/66 (13.6)
重篤な有害事象	21/368 (5.7)	17/557 (3.1)	2/66 (3.0)
副作用	6/368 (1.6)	11/557 (2.0)	2/66 (3.0)
長期使用に関する特別調査			
有害事象	60/140 (42.9)	75/260 (28.8)	7/30 (23.3)
重篤な有害事象	25/140 (17.9)	15/260 (5.8)	0/30 (0)
副作用	6/140 (4.3)	6/260 (2.3)	1/30 (3.3)

例数 (%)

²⁰ これらの 2 試験は、アレルギー性鼻炎の成人及び気管支喘息の小児を対象にそれぞれ別個に実施されたが、管理上誤って同一の試験番号 (ONO-1078-19) が割り当てられた。

機構は、上記の回答及び提出された資料から、気管支喘息患児とアレルギー性鼻炎患児における本剤の安全性プロファイルの差異に関して、厳密な比較検討は困難であるものの、アレルギー性鼻炎患児において特有の有害事象や、重篤な有害事象の発現率が高まる傾向は認められていないと考える。また、気管支喘息患児を対象とした製造販売後調査において、4歳未満で有害事象が多い傾向がみられるものの、そのほとんどは乳幼児に一般的に多くみられる感染症、及び原疾患である気管支喘息に関連する事象であることから、気管支喘息患児及びアレルギー性鼻炎患児における現有の安全性データにおいて、本剤の安全性プロファイルが年齢により大きく異なる傾向は示唆されていないと考える。しかしながら、4歳未満のアレルギー性鼻炎患児に対しては、臨床試験における本剤の投与経験がないことから、気管支喘息患児における本剤の製造販売後調査で、当該年齢層で有害事象が多い傾向がみられた実態も踏まえ、製造販売後調査において特に当該年齢層のアレルギー性鼻炎患児における安全性を十分に検討する必要があると考える。

機構は、他のロイコトリエン拮抗薬の海外添付文書において、精神症状に関する注意喚起がなされていることから、本剤投与患者におけるうつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状の最新の発現状況（海外含む）を示し、小児における本剤投与による精神症状の発現リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、臨床試験²¹においては、「精神障害」に分類される副作用として、不眠症が 0.15%（2/1341 例）に認められていること、製造販売後については、承認後から 2011 年 3 月 30 日までの期間に報告されている副作用 3096 件（成人 2286 件、小児 742 件、年齢不明 68 件）のうち、「精神障害」に分類される副作用の集積状況は、94/3096 件（報告件数に占める割合：3.04%）中、年齢不明の 2 件を除くと成人が 39/2286 件（1.71%）、小児が 53/742 件（7.14%）であり、主な副作用は、成人では不眠症 14 件及び不安 5 件、小児では激越 25 件、幻覚 5 件、不眠症 5 件及び落ち着きのなさ 4 件であったことを説明した。その上で、小児では成人と比較すると激越の報告件数が多いものの、内容は興奮に関するものが多く、中には夜泣きといった小児に特有の事象も含まれており、本剤との因果関係が不明確な症例も多かったこと、うつ病、自殺念慮及び攻撃的行動の報告数は少なく、自殺の報告はなかったこと、自殺念慮は海外で小児と成人で各 1 件ずつ報告されているものの、ともに患者背景及び経過等が不明であり本剤との因果関係は判定困難な症例であったことから、小児においては激越を除く精神症状の発現リスクは低いと考える旨を説明した。

機構は、現時点では申請者の回答を了承するが、欧米において、他のロイコトリエン拮抗薬によって精神及び行動に関連した副作用が発現する可能性が指摘されていることから、医療現場並びに患者又は保護者に対して適切に情報提供するとともに、本剤による同様の有害事象に関して十分な情報収集に努める必要があると考える。

²¹ 本薬カプセル剤の成人気管支喘息患者及び成人アレルギー性鼻炎患者対象試験、並びに本剤の気管支喘息患児対象試験（ONO-1078-03, -06, -07, -09, -10, -11, -12, -13, -19, -22, -23, -24, -25, -26, -27, -28）

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。アレルギー性鼻炎患児に対し、本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、現時点で特段の問題はないものと考ええるが、製造販売後調査において、臨床試験には組み入れられていない4歳未満の患児における安全性等も含め、使用実態下における安全性を更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オノンドライシロップ 10%
[一 般 名]	プラシルカスト水和物
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 4 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持されたが、一部の委員から、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 2 つの環境試験 (ONO-1078-32 及び ONO-1078-36) 及び通年性アレルギー性鼻炎合併症例も組み込まれた 1 回目の抗原誘発試験 (ONO-1078-40) において本剤の有効性が示されず、通年性アレルギー性鼻炎合併症例を除いて実施した ONO-1078-41 試験において有効性が示されたという状況を踏まえると、効能・効果の範囲を季節性アレルギー性鼻炎等に限定すべきではないかとの意見も出された。

機構は、本剤の効能・効果を季節性アレルギー性鼻炎等に限定すべきではないかとの意見について、再度検討を行った結果、審査報告 (1) に記載のとおり、①成人に比べ小児では鼻症状の自覚が乏しく、小児での鼻症状の適切な評価、特に鼻閉（ロイコトリエン拮抗薬が特異的に効果を示すとされる）の評価は難しいとされていること等を踏まえると、小児の鼻症状に対する本剤の有効性の検出感度は成人における評価時と比べて低いと推察され、実施可能な規模の環境試験においては、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎にかかわらず、小児における本剤の有効性の検証は困難であると考えられること、②花粉暴露室を用いた試験において、通年性アレルギー性鼻炎患児を除外したことは、定常的には鼻症状を有さない季節性アレルギー性鼻炎患児の方が花粉暴露に対する感受性が高いとの考えから、有効性の検出感度を高めるためにとられた方策であり、ONO-1078-40 試験の事後解析の結果、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては非合併例に比べ花粉暴露による鼻症状の誘発が小さく、通年性アレルギー性鼻炎合併例においては、今般の花粉暴露室による試験条件下では症状を十分に誘発できないことが示唆されたことから、通年性アレルギー性鼻炎患児の除外は許容し得ると考えること、③季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態に大きな違いはないと考えられ、成人を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験では、通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性が示されていることも踏まえると、通年性アレルギー性鼻炎患児に対しても本剤の有効性は期待できると考えられることなどから、本剤の効能・効果は、既承認のカプセル剤（成人）と同様

に通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎の区別なく、小児の「アレルギー性鼻炎」全般とすることが妥当であると判断した。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、年少小児における本剤の用量については、製造販売後においても有効性及び安全性データに基づきその妥当性を引き続き検討する必要があること、臨床試験に組み入れられていない4歳未満の患児については、使用実態下での安全性情報等の集積が必要であることから、これらを検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、15歳未満のアレルギー性鼻炎患児800例程度を対象に、観察期間を4週間とする使用成績調査を実施し、年齢、体重等の背景因子別での検討が可能となるよう考慮した上で、4歳未満の患児における情報も含め、使用実態下での安全性及び有効性を検討する予定であることを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守(用量の異なる治験薬の交付)、治験薬投与記録の未作成及び治験実施計画書からの逸脱(併用禁止薬の投与)が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

気管支喘息

アレルギー性鼻炎

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、小児にはبرانلカست水和物として1日量7mg/kg(ドライシロップとして70mg/kg)を朝食後および夕食後の2回に分け、用時懸濁して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1日最高用量はبرانلカست水和物として10mg/kg(ドライシロップとして100mg/kg)とする。ただし、برانلカست水和物として成人の通常の用量である450mg/日(ドライシロップとして4.5g/日)を超えないこと。

体重別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とし、1日2回、朝食後および夕食後に経口投与する。

体重	ドライシロップ1回量
12 kg 以上 18 kg 未満	0.5 g (プラシルカスト水和物として 50 mg)
18 kg 以上 25 kg 未満	0.7 g (プラシルカスト水和物として 70 mg)
25 kg 以上 35 kg 未満	1.0 g (プラシルカスト水和物として 100 mg)
35 kg 以上 45 kg 未満	1.4 g (プラシルカスト水和物として 140 mg)