

2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1	臨床開発計画の概要.....	5
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	9
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	9
2.5.3.1	ONO-1078 の PK の概略.....	9
2.5.3.2	成人における PK.....	10
2.5.3.3	小児における PK.....	10
2.5.4	有効性の概括評価.....	11
2.5.4.1	有効性を裏付ける試験の概要.....	11
2.5.4.2	有効性評価項目.....	12
2.5.4.3	検討した患者集団.....	13
2.5.4.4	有効性を裏付ける試験の結果の概要.....	14
2.5.5	安全性の概括評価.....	24
2.5.5.1	対象となった患者集団の特性.....	25
2.5.5.2	本剤の全般的な曝露状況.....	25
2.5.5.3	安全性の結果.....	26
2.5.5.4	安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討.....	33
2.5.5.5	国内市販後使用経験.....	34
2.5.5.6	海外市販後使用経験.....	35
2.5.5.7	安全性のまとめ.....	35
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	35
2.5.6.1	ベネフィット.....	35
2.5.6.2	リスク.....	36
2.5.7	参考文献.....	36

表

表 2.5.1.1-1	臨床データパッケージ.....	8
表 2.5.4.1-1	有効性を裏付ける試験.....	11
表 2.5.4.2-1	有効性評価項目.....	13
表 2.5.4.4-1	重み付き鼻症状合計スコアに対する共分散分析 (ONO-1078-41).....	15
表 2.5.4.4-2	重み付き鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41).....	16
表 2.5.4.4-3	鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-33).....	18

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-4	鼻症状各スコアの平均スコアに対する共分散分析 (ONO-1078-41)	20
表 2.5.4.4-5	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)	22
表 2.5.4.4-6	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 (ONO-1078-40)	23
表 2.5.4.4-7	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)	23
表 2.5.5-1	使用した有害事象の辞書	25
表 2.5.5.3-1	有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-41)	27
表 2.5.5.3-2	有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-40)	28
表 2.5.5.3-3	有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-36)	29
表 2.5.5.3-4	有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-32)	30
表 2.5.5.3-5	有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-33)	30

2.5 臨床に関する概括評価
 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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F	経口クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document
CYP	チトクロム P450
cysLTs	システイニルロイコトリエン
Ki	阻害定数
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MS	Medication Score
NOS	Not Otherwise Specified<MedDRA 用語>
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PSUR	定期的安全性最新報告書
RND	Randomized Patient
SMS	Symptom Medication Score
SS	Symptom Score
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間

2.5.1 製品開発の根拠

アレルギー性鼻炎は、ダニ、ハウスダスト及び花粉などの抗原物質の吸入によって鼻粘膜で起こるアレルギー反応が原因となり、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの症状を呈する疾患である。有病率は1960年代後半から増加しており、2008年の調査では39.4%と報告されている¹⁾。アレルギー性鼻炎は成人、小児を問わず発症し、患者の日常生活に支障を来す。特に、小児では鼻腔が狭く、アレルギー性鼻炎による鼻閉が起こりやすい。また、学習が進まないと報告されている²⁾。

小児のアレルギー性鼻炎に対する薬物治療は、成人同様に抗ヒスタミン剤及び局所ステロイド剤などが使用されている。抗ヒスタミン剤は鼻閉症状に十分な効果を示さず、また抗ヒスタミン作用を有する薬剤は副作用として眠気を誘発することが知られている。局所ステロイド剤は鼻閉症状に対して有効であるが、副作用として長期連用による成長抑制作用を考慮し、慎重に投与するとされている。また、薬剤投与の手技的な問題として、小児患者では薬剤の噴霧の難しさが指摘されている³⁾。

システイニルロイコトリエン（以下、cysLTs）は、アラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ系代謝産物である。cysLTsは気道収縮作用⁴⁾、血管透過性亢進作用⁴⁾、粘膜浮腫作用⁵⁾、粘液分泌亢進作用⁶⁾を有するアレルギーや炎症の重要なメディエーターであり、cysLTs過剰産生を伴うアレルギー性鼻炎、気管支喘息などの病態に関与している。

ONO-1078は選択的なcysLTs受容体拮抗剤である。ONO-1078カプセル（オノン[®]カプセル112.5mg）は成人の「アレルギー性鼻炎」及び「気管支喘息」を効能・効果として、またONO-1078ドライシロップ（オノン[®]ドライシロップ10%）は小児の「気管支喘息」を効能・効果として承認されている。本剤は成人のアレルギー性鼻炎において、特に鼻閉に対する有効性が高い結果が得られている。小児のアレルギー性鼻炎でも特に鼻閉に対して効果が期待でき、また安全性の高い薬剤になると考え、20[]年から臨床試験を開始した。

2.5.1.1 臨床開発計画の概要

ONO-1078カプセルの成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験では、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの症状に対する有効性が認められ、特に鼻閉に対する有効性が高いことが特徴であった。また、安全性に問題は認められなかった。小児においてはカプセルの服用が困難な場合があるため、ONO-1078ドライシロップについてアレルギー性鼻炎の効能・効果を追加することを目的として開発計画を立案した。

本剤の至適用量を検討するため、用量反応試験を実施するに当たり、[]相談（受付番号：# []）を実施した（平成 []年 []月 []日）。その助言を踏まえ、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）を実施した。その結果、本剤1.1～1.7 mg/kg/

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

日 (L 群), 2.8~4.2 mg/kg/日 (M 群) 及び 5.6~8.3 mg/kg/日 (H 群) の有効性について, 有効性の主要評価項目である鼻症状合計スコアで用量反応性は認められず, いずれの群も 60% 以上の改善率 (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) を示した. 安全性について, いずれの投与群においても特に問題は認められなかった.

次に, 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) を実施した. その結果, 本剤 5.6~8.3 mg/kg/日は, 投与開始後に花粉が飛散開始したにもかかわらず, 花粉飛散開始後も投与前に比べて鼻症状を悪化させることなく, 有効性が認められた. 安全性について特に問題は認められなかった. また, 本試験で小児に本剤 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) を投与した時の曝露量は, 成人に ONO-1078 カプセル 225 mg (アレルギー性鼻炎の臨床推奨用量) を投与した時の曝露量の範囲に含まれることが示唆された.

第 II 相試験 (ONO-1078-32) 及び一般臨床試験 (ONO-1078-33) の結果を踏まえて, 平成 〇〇年 〇月 〇日に 〇〇〇〇〇〇 相談 (受付番号: # 〇〇〇〇) を実施した. その助言を踏まえ, 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II 相試験 (ONO-1078-36) を実施した. その結果, 本剤 1.1~1.7 mg/kg/日 (L 群) 及び 5.6~8.3 mg/kg/日 (H 群) の有効性について, 有効性の主要評価項目である鼻症状合計スコアにおいて, 本剤群とプラセボ群の間に有意差は認められず, いずれの群も投与前に比べ 1 点以上低下した. 安全性について特に問題は認められなかった. その後, 平成 20 年 7 月 24 日に日本アレルギー学会/日本小児アレルギー学会の両学会から「ロイコトリエン受容体拮抗薬の小児アレルギー性鼻炎に対する適応外使用に関する改善並びに適応拡大承認要望書⁷⁾」が厚生労働省医薬食品局審査管理課へ提出され, 厚生労働省医薬食品局審査管理課より本剤の開発について打診があったことを踏まえ, 再度, 平成 〇〇年 〇月 〇日に 〇〇〇〇〇〇 相談 (受付番号: # 〇〇〇〇) を実施した. その助言を踏まえ, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者を対象とした第 III 相試験 (ONO-1078-40) を実施した. 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし, 自然曝露時における自覚症状の変化を評価した用量反応試験 (ONO-1078-32) 及びプラセボを対照とした二重盲検試験 (ONO-1078-36) において明確な有効性が確認できなかった原因として, 小児は鼻症状に対する自覚が乏しく³⁾, 評価に影響したことが一因であると推測された. 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, 有効性の主要評価項目である花粉曝露室退室後の鼻腔通気度において, 本剤群 5.7~8.0 mg/kg/日とプラセボ群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

2.5 臨床に関する概括評価 オノン®ドライシロップ 10%

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、通年性アレルギー性鼻炎を合併した患者及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患者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、有効性が確認された。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。安全性については特に問題は認められなかった。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）の結果を踏まえて、平成 〇〇 年 〇〇 月 〇〇 日までに 〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇 相談（受付番号：# 〇〇〇〇）を実施した。その助言を踏まえ、季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象とした第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）を実施した。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確認され、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。安全性について特に問題は認められなかった。

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.1-1 に示した。

表 2.5.1.1-1 臨床データパッケージ

- ・ 第Ⅰ相試験 (ONO-1078-17)
- ・ 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)
- ・ 一般臨床試験 (ONO-1078-33)
- ・ 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)
- ・ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)
- ・ 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

評価方法

自覚症状及び他覚所見について、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) 及び一般臨床試験 (ONO-1078-33) では「アレルギー疾患治療ガイドライン 鼻アレルギー (含 花粉症) の診断と治療 (95 年改訂版)」⁸⁾、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) では「鼻アレルギー診療ガイドライン (2002 年版)」⁹⁾、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40 及び ONO-1078-41) では「鼻アレルギー診療ガイドライン (2009 年版)」³⁾ のスコア分類に準じて各症状の程度をスコア化し、アレルギー性鼻炎の 3 主徴であるくしゃみ、鼻汁、鼻閉を合計した鼻症状合計スコアを評価した。なお、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) では、本剤が 3 主徴の中で鼻閉に最も効果が高いという特徴を有していることを踏まえ、鼻症状合計スコアは鼻閉に重みを付けた算出方法とし、くしゃみ：鼻汁：鼻閉=1：1：2 とした重み付き鼻症状合計スコアで評価した。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) で用いた客観的指標については、鼻腔通気度は「鼻腔通気度測定法 (Rhinomanometry) ガイドライン」¹⁰⁾、音響鼻腔開存度は「音響鼻腔計測法 (Acoustic Rhinometry) ガイドライン」¹¹⁾、ネーザルピークフローは、海野らの報告¹²⁾ を参考に評価した。

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

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。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康成人における ONO-1078 カプセルの PK は ONO-1078 カプセルの「気管支喘息」申請時に、健康成人における ONO-1078 カプセル及び ONO-1078 ドライシロップの PK の比較は ONO-1078 ドライシロップの「気管支喘息」申請時に、また、小児の気管支喘息患者における ONO-1078 ドライシロップの PK は ONO-1078 ドライシロップの市販後臨床試験にてそれぞれ検討し、これらの試験成績は既提出資料の[1.13.1.2.2 第 2 部に相当する資料（CTD の概要（サマリー）]、[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）]にて報告済みである。

本申請では、小児（アレルギー性鼻炎患者及び気管支喘息患者）における PK を評価するために、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、PPK 解析を実施した。また、小児を対象とした 2 試験（ONO-1078-33 及び 09-601-0001）の成績と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）／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、小児と成人の PK を比較した。

2.5.3.1 ONO-1078 の PK の概略

ONO-1078 カプセル 225 mg（承認用量）をヒトに経口投与したときの吸収率は 12.5%以上であった。ONO-1078 は肝代謝型の薬剤であり、尿中への未変化体の排泄はほとんどなかった。ONO-1078 の代謝には CYP3A4 及び CYP2C8 の関与が確認され、代謝における CYP3A4 の寄与率は約 50%と推定された。ヒトにおける代謝物として、4 種が経口投与後の血漿中に認められた。ONO-1078 のヒト血清中蛋白結合率は 99.7～99.8%であり、主結合蛋白はアルブミンと考えられた。*in vitro* 試験において、ONO-1078 は CYP3A4 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示したが、阻害実験における K_i 値と臨床投与量での ONO-1078 血漿中蛋白非結合型濃度を用いて、ONO-1078 が併用薬の血中濃度に及ぼす影響を算出した結果、ONO-1078 が併用薬の血中濃度に影響を与える可能性は低いと推察された。

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

2.5.3.2 成人における PK

健康成人男性に ONO-1078 カプセル 50, 100, 300 及び 600 mg を空腹時経口投与したとき, C_{max} 及び AUC は用量比未満の増加であった。一方, T_{max} 及び T_{1/2} は用量間で大きく異ならなかった。また, 健康成人男性に ONO-1078 ドライシロップ 112.5 及び 225 mg を投与したとき, C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。

健康成人男性に ONO-1078 カプセル及びドライシロップ 225 mg (承認用量) を食後経口投与したとき, 製剤間で PK は大きく異ならなかった。

健康成人男性に ONO-1078 カプセル 300 mg を空腹時及び食後に経口投与したとき, 食後投与では空腹時投与に比べ C_{max} は約 1.6 倍, AUC は約 1.5 倍高値を示した。

2.5.3.3 小児における PK

小児の気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者に ONO-1078 ドライシロップ 5.6~8.3 mg/kg/日 (分 2) を反復経口投与したときの血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した結果, 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。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 225 mg 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。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

有効性を裏付ける試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。小児のアレルギー性鼻炎患者の臨床的有効性は、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クロスオーバー（2 群 2 期）試験，第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）はプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験，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。

すべての試験で、ONO-1078 ドライシロップの気管支喘息での既承認用量（5.6～8.3 mg/kg/日：体重別の標準投与量より算出）に相当する投与群（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40：5.7～8.0 mg/kg/日，他の試験：5.6～8.3 mg/kg/日）を設定し，加えて第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）では 1.1～1.7 mg/kg/日，第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）では 1.1～1.7 mg/kg/日，2.8～4.2 mg/kg/日の投与群を設定した。第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）は 1 期当たり 7 日間投与，第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）は 28 日間投与，一般臨床試験（ONO-1078-33）は最大 20 週間投与（スギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前～飛散終了日）で実施した。

表 2.5.4.1-1 有効性を裏付ける試験

試験名 (試験番号)	試験の種類	投与方法	組み入れ例数	対象患者
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	ブランルカスト水和物 として 5.7～8.0 mg/kg/ 日，1 日 2 回投与，7 日 間経口投与	84	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)
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	ブランルカスト水和物 として 5.7～8.0 mg/kg/ 日，1 日 2 回投与，7 日 間経口投与	42	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)
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	二重盲検 無作為化 並行群間比較 プラセボ対照	ブ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，1 日 2 回 投与，28 日間経口投与	213	通年性アレルギー性鼻炎 患者 (4 歳以上 14 歳以下)
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	二重盲検 無作為化 並行群間比較 用量反応性	ブ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，28 日間経口投与	315	通年性アレルギー性鼻炎 患者 (4 歳以上 14 歳以下)

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

試験名 (試験番号)	試験の種類	投与方法	組み入れ例数	対象患者
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	非盲検 非対照	برانلカスト水和物 として 5.6~8.3 mg/kg/ 日, 1日2回投与, 最大 20週間経口投与	91	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)

2.5.4.2 有効性評価項目

各試験における有効性評価項目の概要を表 2.5.4.2-1 に示した (各鼻症状スコアなどの判定基準は[2.7.3.1 背景及び概観], [2.7.6 個々の試験のまとめ], [5.3.5 有効性及び安全性試験報告書]を参照)。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) は, 主要評価項目を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) として実施した。なお, 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に定められた基準を用いて評価した。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) は, 主要評価項目を鼻腔通気度として実施した。なお, 副次評価項目における鼻症状各スコアは 30 分単位で鼻アレルギー診療ガイドラインに定められた基準を用いて評価した。

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36 及び ONO-1078-32) は, 主要評価項目をくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の鼻症状合計スコア (ONO-1078-36: 投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量, ONO-1078-32: 投与終了時の鼻症状合計スコアが 3 点以下となった割合) として実施した。なお, 鼻症状各スコアは 1 日単位でアレルギー疾患治療ガイドライン⁸⁾ 又は鼻アレルギー診療ガイドライン⁹⁾ に定められた基準を用いて評価した。一般臨床試験 (ONO-1078-33) は, 評価項目に主要評価項目, 副次的評価項目の区別を設定せずに実施した。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.2-1 有効性評価項目

試験名 (試験番号)	主要評価項目	副次評価項目
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	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）	花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコア、重み付き鼻症状合計スコア（主要評価項目以外）、鼻症状各スコアの平均スコア、花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状合計スコア、重み付き鼻症状合計スコア（主要評価項目以外）及び鼻症状各スコア
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	鼻腔通気度の曲線下面積（補完あり）	鼻腔通気度（主要評価項目以外） 音響鼻腔開存度（最小断面積及び鼻腔容積）、ネーザルピークフロー、下鼻甲介粘膜炎の腫脹のスコア、鼻症状
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	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）、日常生活の支障度
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率（3 点以下の割合）	鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア、症状重症度スコア、症状別改善度、日常生活の支障度、鼻アレルギー日記の 1 週間平均スコア
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	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、鼻症状／眼症状の Symptom Score, Medication Score, Symptom Medication Score	

2.5.4.3 検討した患者集団

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41 及び ONO-1078-40）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）は通年性アレルギー性鼻炎患者、一般臨床試験（ONO-1078-33）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て実施した。

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、花粉を強制曝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。[2.7.2.3.2 小児における PK]に示したように 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 歳の曝露量は 10～14 歳の曝露量を下回る傾向が認められた。しかし、いずれの年齢層の曝露量も成人に ONO-1078 カプセルの臨床投与量である 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ている。また、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が期待できると判断した。

その他、各試験における人口統計学的データ及び他の基準値について特記すべき事項はなかった（[2.7.3.3.1 試験対象集団] 参照）。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン®ドライシロップ 10%

2.5.4.4 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.4.1 鼻症状（鼻症状合計スコア、くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア、重症度スコア）

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）において、重み付き鼻症状合計スコア、鼻症状合計スコア、鼻症状各スコアにおいて本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ、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。

一方、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）において、くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコアにおいて本剤群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。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に有意差が認められ、有効性が確認された。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36 及び ONO-1078-32）において、鼻症状合計スコア（くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコアの合計）での有効性や用量反応性を確認できなかった。各鼻症状スコア（くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）、重症度スコアについても同様の結果であった。

一般臨床試験（ONO-1078-33）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。

以下に各試験の鼻症状に関する結果の概要を示した。

1. 重み付き鼻症状合計スコア

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）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 6 時点の平均スコアの共分散分析結果及び推移をそれぞれ表 2.5.4.4-1 及び表 2.5.4.4-2 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, $p < 0.0001$ ）。重み付き鼻症状合計スコアの推移において、本剤群は花粉曝露入室後のすべ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）。

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-1 重み付き鼻症状合計スコアに対する共分散分析 (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 ^{a) b)}	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	
プラセボとの差	点推定値 ^{c)} と95%信頼区間	-0.62 [-0.89 , -0.34]	
	共分散分析 ^{d)}	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

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-2 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 ^{a)}
		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

薬剤群 : ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-2 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 ^{a)}
		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

薬剤群：ONO-1078DS 5.7~8.0 mg/kg/日群

2. 鼻症状合計スコア

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) において、花粉曝露室入室中の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た ([表 2.7.3.3-14 鼻症状合計スコア (ONO-1078-41)])。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 30, 90, 120, 180 分後の時点で有意差が認められた ([表 2.7.3.3-15 鼻症状合計スコアの推移 (ONO-1078-41)])。

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) において、花粉曝露室入室中の鼻症状合計スコアにおいて花粉曝露室入室後 150 分の時点で本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められた ([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)])。更に、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にいずれかの時点で 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において本剤群とプラセボ群の間で有意差が認められた ([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)])。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）において、投与終了時の鼻症状合計スコアの投与前からのスコア変化量において本剤 L 群，H 群とプラセボ群の間に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）]）。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）において、投与終了時の鼻症状合計スコアの対照観察期からのスコア変化量において本剤 L 群，M 群，H 群で用量反応性は認められなかった[表 2.7.3.3-18 鼻症状合計スコアの変化量（ONO-1078-32）]）。

一般臨床試験（ONO-1078-33）の鼻症状合計スコアの推移を表 2.5.4.4-3 に示した。本剤投与前からのスコア変化量は、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）。

表 2.5.4.4-3 鼻症状合計スコアの推移（ONO-1078-33）

解析対象集団：PPS

投与群 ^{a)}		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 ^{b)}
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）

3. 各鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）

第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）において、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 2.5.4.4-4 に示した。各鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）スコアについて、いずれの項目についても本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ、プラ

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

セボとの差の点推定値から、小児においても成人と同様に 3 主徴の中で特に鼻閉に効果が高いことが示された。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）において、花粉曝露室入室中の鼻閉スコアにおいて花粉曝露室入室後 150 分及び 180 分の時点で本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（[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）]）。更に、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にいずれかの時点で 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閉スコアにおいて本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（[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）]）。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）において、投与終了時のくしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコアの変化量において本剤 L 群、H 群ともにプラセボ群との間に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）]、[表 2.7.3.3-29 鼻汁スコアの変化量（ONO-1078-36）]、[表 2.7.3.3-35 鼻閉スコアの変化量（ONO-1078-36）]）。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）において、投与終了時のくしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコアの変化量において本剤 L 群、M 群、H 群で用量反応性は認められなかった（[表 2.7.3.3-24 くしゃみスコアの変化量（ONO-1078-32）]、[表 2.7.3.3-30 鼻汁スコアの変化量（ONO-1078-32）]、[表 2.7.3.3-36 鼻閉スコアの変化量（ONO-1078-32）]）。

一般臨床試験（ONO-1078-33）において、くしゃみスコアの本剤投与前からの変化量において投与 4 週後で有意に低下した（対応のある t 検定： $p<0.05$ ）。鼻汁スコアの本剤投与前からの変化量において投与 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： $p<0.05$ ）。鼻閉スコアの本剤投与前からの変化量において投与 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： $p<0.05$ ）（[表 2.7.3.3-25 くしゃみスコアの変化量の推移（ONO-1078-33）]、[表 2.7.3.3-31 鼻汁スコアの変化量の推移（ONO-1078-33）]、[表 2.7.3.3-37 鼻閉スコアの変化量の推移（ONO-1078-33）]）。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-4 鼻症状各スコアの平均スコアに対する共分散分析 (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 ^{a)}	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 ^{b)} と95%信頼区間	-0.06 [-0.12, -0.00]	
	共分散分析 ^{c)}	p=0.0339 *		
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア ^{a)}	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 ^{b)} と95%信頼区間	-0.08 [-0.14, -0.02]	
	共分散分析 ^{c)}	p=0.0133 *		
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア ^{a)}	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 ^{b)} と95%信頼区間	-0.25 [-0.36, -0.14]	
	共分散分析 ^{c)}	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

4. 重症度スコア

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) において，投与終了時の重症度スコアの変化量において本剤L群，H群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった ([5.3.5.1-3 表 11.4.1.g 重症度スコアの推移]) 。

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) において，投与終了時の重症度スコアの変化量において本剤L群，M群，H群で用量反応性は認められなかった ([5.3.5.1-4 表 14.2.1.r 症状重症度スコアの対照観察期との差の要約統計量 (PPS)]) 。

一般臨床試験 (ONO-1078-33) において，鼻症状の投与前から投与終了時の変化量のうち，Medication Score (MS) では投与 4 週後を除き有意な低下は認められなかったが，Symptom Score (SS) 及び Symptom Medication Score (SMS) ではいずれの評価時点においても有意に低下した (t検定:p<0.05) ([5.3.5.2-1 表 11.4.1.1.k 有効性評価項目の要約統計量(変化量)]) 。

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

2.5.4.4.2 鼻所見・その他（下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量、日常生活の支障度、眼症状など）

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）において、下鼻甲介粘膜の腫脹のスコア及び鼻汁重量の曲線下面積において本剤群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（[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）]，[5.3.5.1-2 表 14.2.2.8-1 鼻汁重量の曲線下面積（検定）]）。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）において、日常生活の支障度スコア及び下鼻甲介粘膜の腫脹のスコアの変化量において本剤 L 群，H 群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。水性分泌量スコアの変化量において L 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが，H 群ではプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。下鼻甲介粘膜の色調，鼻汁の性状の正常化率において L 群，H 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（[5.3.5.1-3 表 11.4.1.f 日常生活の支障度スコアの推移]，[5.3.5.1-3 表 11.4.1.h 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの推移]，[5.3.5.1-3 表 11.4.1.i 水性分泌量スコアの推移]，[5.3.5.1-3 表 11.4.1.j 下鼻甲介粘膜の色調の推移]，[5.3.5.1-3 表 11.4.1.k 鼻汁の性状の推移]）。

第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）において、日常生活の支障度スコア及び鼻アレルギー日記の 1 週間平均スコアの変化量において本剤 L 群，M 群，H 群で用量反応性は認められなかった（[5.3.5.1-4 表 14.2.1.1 各鼻症状スコアの対照観察期との差の要約統計量（PPS）]，[5.3.5.1-4 表 14.2.1.aa 各鼻症状スコア（鼻アレルギー日記の 1 週間平均スコア）の対照観察期との差の要約統計量（PPS）]）。

一般臨床試験（ONO-1078-33）において、日常生活の支障度スコアの投与前から投与終了時の変化量は -0.3 ± 0.9 であり，投与 12～14 週後，投与終了時の各時点で有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）。眼のかゆみスコア，流涙スコア，眼症状の投与前から投与終了時の変化量のうち，Medication Score（MS）及び Symptom Medication Score（SMS）では有意な低下は認められなかったが，Symptom Score（SS）では有意に低下した（対応のある t 検定： $p < 0.05$ ）（[5.3.5.2-1 表 11.4.1.1.f 有効性評価項目の要約統計量（変化量）]，[5.3.5.2-1 表 11.4.1.1.d 有効性評価項目の要約統計量（変化量）]）。

2.5.4.4.3 鼻腔通気に関連する評価（鼻腔通気度，ネーザルピークフロー，音響鼻腔開存度）

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）において，花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積は，本剤群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。また，音響鼻腔開存度（最小断面積及び鼻腔容積）及びネーザルピークフローについても，両群間に有意差は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン®ドライシロップ 10%

2.5.4.4.4 部分集団における有効性の検討

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別の有効性（重み付き鼻症状合計スコア、鼻症状合計スコア）において、サブグループ間で明らかな差異はなく、これら因子は本剤の有効性に大きく影響しないと考えられた（[2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較]）。

第Ⅲ相試験（ONO-1078-40）において、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者及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患者を除外したサブグループ解析を行った。その結果を表 2.5.4.4-5 及び表 2.5.4.4-6 に示した。更に、このサブグループ解析を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（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）によって評価した。その結果を表 2.5.4.4-7 に示した。これらの解析結果から、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、鼻症状合計スコア $p=0.0308$ 、鼻閉スコア $p=0.0051$ ）。また、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おり、重み付き鼻症状合計スコアによる評価で有効性の評価感度が高くなることが示された。

表 2.5.4.4-5 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 ^{a) b)}	例数	24
	平均 ± 標準偏差	2.23 ± 1.49
	中央値	1.75
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 5.5
プラセボとの差	点推定値 ^{c)} と 95%信頼区間	
	共分散分析 ^{d)}	
	-0.59 [-1.11 , -0.06]	
	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. : $p \geq 0.05$

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.4.4-6 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 (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 ^{a) b)}	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 ^{o)} と95%信頼区間	-0.07 [-0.17, 0.03]	
		共分散分析 ^{d)}	p=0.1501 N.S.	
花粉曝露室入室中の鼻汁スコア ^{a) b)}	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 ^{o)} と95%信頼区間	-0.07 [-0.27, 0.14]	
		共分散分析 ^{d)}	p=0.5015 N.S.	
花粉曝露室入室中の鼻閉スコア ^{a) b)}	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 ^{o)} と95%信頼区間	-0.49 [-0.82, -0.16]	
		共分散分析 ^{d)}	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

表 2.5.4.4-7 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 ^{a) b)}	要約統計量	例数	24	24
		平均 ± 標準偏差	3.51 ± 2.45	4.15 ± 2.56
		中央値	2.83	3.08
		最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 8.5	0.8 ~ 9.3
	プラセボとの差	点推定値 ^{o)} と95%信頼区間	-1.08 [-1.92, -0.25]	
		共分散分析 ^{d)}	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

2.5.4.4.5 効果の持続性に関する検討

一般臨床試験 (ONO-1078-33) は最大 20 週間投与 (スギ花粉飛散予想開始日の 4 週間前～飛散終了日) で実施し, PPS 採用症例における治験薬投与期間 (平均±標準偏差) は 104.7 ± 13.9 日であった。本剤の効果は, いずれの有効性評価項目においても投与期間を通じて持

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

続することが確認された ([2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性] 参照)。なお, 本剤の長期間投与における効果の持続について, 成人のアレルギー性鼻炎の市販後情報も含めて臨床上問題となる報告はない。

2.5.4.4.6 有効性のまとめ

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41) において, 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 (5.7~8.0 mg/kg/日) 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, 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。第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) において, 花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積で本剤群 (5.7~8.0 mg/kg/日) とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。しかし, 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者及び観察期に鼻症状が誘発されなかった患者を除外した集団の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に有意差が認められ, 薬効が確認された。第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36 及び ONO-1078-32) において, 鼻症状でのプラセボに対する有効性, 用量反応性は認められなかった。一般臨床試験 (ONO-1078-33) において, 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。

以上の結果から, 本剤は 5.6~8.3 mg/kg/日の用量で成人と同様に小児のアレルギー性鼻炎に対しても有効であることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は, 季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40), 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第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患者を対象とした一般臨床試験 (ONO-1078-33) の 5 試験により評価した。第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) はプラセボ対照二重盲検クロスオーバー (2 群 2 期) 比較試験, 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36) は本剤 2 用量のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験, 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) は本剤 3 用量の二重盲検並行群間比較試験, 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。本剤の安全性は有害事象及び臨床検査により評価した。臨床検査値の評価で認められた臨床的に重要な変化については, 治験責任医師により有害事象と判断され, 症状の重症度, 薬剤との関連性が評価された。医師から報告された有害事象名は, 下記の辞書を用いて読み替えた。

表 2.5.5-1 使用した有害事象の辞書

簡略化した試験名 (試験番号)	辞書
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)	MedDRA ver.13.1J
第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)	MedDRA ver.12.1J
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)	MedDRA ver.8.0J
第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)	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)	MedDRA ver.5.1J

2.5.5.1 対象となった患者集団の特性

各試験で対象となった患者集団は、第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) がスギ花粉を抗原とする季節性アレルギー性鼻炎患者、第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36 及び ONO-1078-32) がダニ・ハウスダストを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎患者、一般臨床試験 (ONO-1078-33) がスギ花粉を抗原とする季節性アレルギー性鼻炎を合併する通年性アレルギー性鼻炎患者であった。

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 及び ONO-1078-33) では男子の割合が高く 62.5~73.8%であった。第Ⅲ相試験 2 試験の男子の割合は 33.3~50.0%であった。平均年齢は第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 8.9~10.1 歳であった。第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) では 4 歳~9 歳の患者を除外したため、平均年齢が他の 3 試験 (ONO-1078-36, ONO-1078-32 及び ONO-1078-33) と比較して高く、11.4~12.6 歳であった。

2.5.5.2 本剤の全般的な曝露状況

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

本試験は 2 群 2 期のクロスオーバー比較試験で、被験者には第 1 期若しくは第 2 期のいずれかの 7 日間に本剤 5.7~8.0 mg/kg/日を投与した。RND における平均投与期間及び平均服薬率は、ONO-1078DS→プラセボ群 (以下、A→P 群) の第 1 期 (42 例) が 7.95±0.22 日及び 87.59±0.88%、第 2 期 (40 例) が 7.88±0.52 日及び 87.25±1.79%であり、プラセボ→ONO-1078DS 群 (以下、P→A 群) の第 1 期 (42 例) が 7.88±0.40 日及び 87.27±0.78%、第 2 期 (41 例) が 7.88±0.40 日及び 87.14±2.22%であった。

2.5 臨床に関する概括評価 オノン®ドライシロップ 10%

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

本試験は2群2期のクロスオーバー比較試験で、被験者には第1期若しくは第2期のいずれかの7日間に本剤5.7~8.0 mg/kg/日を投与した。RNDにおける平均投与期間及び平均服薬率は、A→P群の第1期(21例)が 8.00 ± 0.00 日及び $99.32 \pm 2.15\%$ 、第2期(21例)が 7.86 ± 0.36 日及び $99.63 \pm 1.68\%$ であり、P→A群の第1期(21例)が 7.86 ± 0.85 日及び $99.13 \pm 2.82\%$ 、第2期(19例)が 7.84 ± 0.60 日及び $100.00 \pm 0.00\%$ であった。

3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

本試験の投与期間は28日間であり、3群のうちL群(1.1~1.7 mg/kg/日)及びH群(5.6~8.3 mg/kg/日)の2群に本剤が投与された。安全性解析対象集団における平均投与期間及び平均服薬率はL群(69例)が 28.2 ± 2.6 日及び $96.98 \pm 4.72\%$ 、H群(72例)が 28.4 ± 1.9 日及び $97.01 \pm 5.08\%$ であった。なお、プラセボ群(71例)における平均投与期間及び平均服薬率は 27.7 ± 4.6 日及び $96.38 \pm 7.39\%$ であった。

4) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)

本試験の投与期間は28日間であり、L群(1.1~1.7 mg/kg/日)、M群(2.8~4.2 mg/kg/日)及びH群(5.6~8.3 mg/kg/日)のすべての群に本剤が投与された。安全性評価対象集団における平均投与期間及び平均服薬率はL群(107例)が 27.2 ± 3.6 日及び $96.2 \pm 5.8\%$ 、M群(104例)が 27.8 ± 1.8 日及び $96.4 \pm 5.0\%$ 、H群(103例)が 27.6 ± 1.7 日及び $96.6 \pm 4.9\%$ であった。

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

本試験の投与期間は、スギ花粉飛散予想開始日の4週間前(目安)からスギ花粉飛散終了日(目安)までの期間で最大20週間であり、本剤5.6~8.3 mg/日を投与した。安全性解析対象集団(91例)における平均投与期間及び平均服薬率は 103.8 ± 14.4 日及び $94.79 \pm 7.87\%$ であった。

2.5.5.3 安全性の結果

2.5.5.3.1 安全性の結果の要約

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

第Ⅲ相試験(ONO-1078-41)の有害事象及び副作用の要約を表2.5.5.3-1に示した。有害事象発現率は、本剤群14.5%(12/83例)、プラセボ群12.2%(10/82例)であった。副作用発現率は、本剤群4.8%(4/83例)、プラセボ群4.9%(4/82例)であった。死亡例、重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン[®]ドライシロップ 10%

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約 (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 12.2.1-1]

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40) の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-2 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) であった. 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) であった. 死亡例, 重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった.

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.5.5.3-2 有害事象及び副作用の要約 (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]

3) 第II相試験 (ONO-1078-36)

第II相試験 (ONO-1078-36) の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-3 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) 及びプラセボ群 50.7% (36/71例) であった。副作用発現率は、L群 11.6% (8/69例)、H群 5.6% (4/72例) 及びプラセボ群 12.7% (9/71例) であった。死亡例並びに重篤な有害事象発現例は認められなかった。有害事象による投与中止はL群 2例、プラセボ群 4例に認められた。

2.5 臨床に関する概括評価
 オノン®ドライシロップ 10%

表 2.5.5.3-3 有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-36)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 ^{a)}	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 ^{b)}	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 ^{b)}	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-表 12.2.3.a]

4) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)

第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32) の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-4 に示した。有害事象発現率は、L 群 41.1% (44/107 例)，M 群 29.8% (31/104 例) 及び H 群 35.0% (36/103 例) であった。副作用発現率は、L 群 8.4% (9/107 例)，M 群 7.7% (8/104 例) 及び H 群 2.9% (3/103 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が L 群で 1 例に認められ、有害事象による投与中止が L 群，M 群，H 群に各 1 例認められた。

2.5 臨床に関する概括評価
オノン®ドライシロップ 10%

表 2.5.5.3-4 有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-32)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 ^{a)}	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-表 12.2.3.a, 表 12.2.3.b]

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

一般臨床試験 (ONO-1078-33) の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-5 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。死亡例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5.3-5 有害事象及び副作用の要約 (ONO-1078-33)

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 ^{a)}	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-表 12.2.1.a, 表 12.2.1.b]

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

本剤群及びプラセボ群のいずれの薬剤群においても、5%以上（5例以上）の発現率で認められた有害事象はなく、いずれも発現したのは2例以下であった。各投与群の有害事象発現率及び副作用発現率に有意差は認められなかった。

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

本剤群及びプラセボ群のいずれの薬剤群においても、5%以上（本剤群2例以上、プラセボ群3例以上）の発現率で認められた有害事象はなく、いずれも発現したのは2例以下であった。各投与群の有害事象発現率及び副作用発現率に有意差は認められなかった。

3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

各投与群で発現率5%以上（4例以上）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とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。発現率5%以上（4例以上）で認められた副作用は、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）のみであり、これらの発現率において用量の増加に伴って上昇する傾向は認められなかった。

4) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)

各投与群で5%以上（6例以上）に認められた有害事象は、L群の鼻咽頭炎 12.1%（13/107例）、M群の鼻咽頭炎 10.6%（11/104例）、H群の鼻咽頭炎 15.5%（16/103例）であった。各投与群で5%以上（6例以上）に認められた副作用はなかった。用量反応性が認められた有害事象及び副作用はなかった。

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

5%以上（5例以上）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）、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）、

2.5 臨床に関する概括評価 オノン®ドライシロップ 10%

白血球数増加 5.5% (5/91 例) であった。5%以上 (5 例以上) に認められた副作用はなかった。

2.5.5.3.3 死亡

季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41 及び ONO-1078-40) , 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第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患者を対象とした一般臨床試験 (ONO-1078-33) のいずれにおいても、死亡例は認められなかった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

重篤な有害事象は認められなかった。

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

重篤な有害事象は認められなかった。

3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

重篤な有害事象は認められなかった。

4) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)

L 群の 1 例に重篤な有害事象として肺炎 NOS 1 件が認められた。本事象は抗生物質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、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

本治験期間中に重篤な有害事象が 2 例 2 件 (下腹部痛及び肺炎 NOS) に認められた。

下腹部痛は、卵巣皮様嚢腫によるものであり被験者が腹痛を数カ月前から自覚していたこと、及び卵巣皮様嚢腫は先天的疾患であることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

肺炎 NOS 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、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.5 臨床に関する概括評価 オノン®ドライシロップ 10%

2.5.5.3.5 投与中止の原因となった有害事象

1) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-41)

有害事象による治験薬の投与中止はなかった。

2) 第Ⅲ相試験 (ONO-1078-40)

有害事象による治験薬の投与中止はなかった。

3) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-36)

投与中止の原因となった有害事象は、L群の2例（急性気管支炎、鼻咽頭炎）及びプラセボ群の4例（嘔吐、感染性小腸結腸炎、喘息、発疹）に認められた。L群2例の有害事象における治験薬との因果関係は、いずれも「治験薬との因果関係はない」と判断された。

4) 第Ⅱ相試験 (ONO-1078-32)

投与中止の原因となった有害事象はL群で肺炎 NOS の1例、M群で嘔吐 NOS の1例、H群で上気道感染 NOS、胃腸炎 NOS の1例に認められた。M群の有害事象における治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断され、L群及びH群の有害事象における治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

5) 一般臨床試験 (ONO-1078-33)

有害事象による治験薬の投与中止はなかった。

2.5.5.4 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.5.4.1 内因性要因

内因性要因（性別、年齢）が本剤投与時の有害事象及び副作用の発現状況に及ぼす影響について検討した。

1) 性別の有害事象及び副作用の発現状況

本剤投与時の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～表 2.7.4.5-5]参照）。

2) 年齢別の有害事象及び副作用の発現状況

本剤投与時の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～表 2.7.4.5-10]参照）。

2.5.5.4.2 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）が本剤投与時の有害事象及び副作用の発現状況に及ぼす影響について検討した。

1) CYP3A4 阻害剤併用の有無別の有害事象及び副作用の発現状況

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～表 2.7.4.5-15]参照）。

2) CYP3A4 で代謝される薬剤の併用の有無別の有害事象及び副作用の発現状況

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（[表 2.7.4.5-16～表 2.7.4.5-20]参照）。

2.5.5.5 国内市販後使用経験

ONO-1078 は，オノン[®]カプセルとして 1995 年 3 月 31 日に，オノン[®]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 オノン[®]カプセル：6 年，オノン[®]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 日に再審査を終了している。また，オノン[®]カプセルにおいては，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 日に再審査を終了している。

オノン[®]カプセルの「気管支喘息」及び「アレルギー性鼻炎」を対象に市販後に実施した長期使用に関する特別調査（調査期間 気管支喘息：1996 年 1 月 8 日～1998 年 12 月 31 日，アレルギー性鼻炎：2001 年 10 月 1 日～2003 年 8 月 31 日）及びオノン[®]ドライシロップの「気管支喘息」を対象に市販後に実施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）からは，オノン[®]カプセル及びオノン[®]ドライシロップの長期投与時における安全性に関して特筆すべき問題は認められなかった。また，オノン[®]ドライシロップの長期使用に関する特別調査で小児の発育に及ぼす影響の有無と程度を検討した結果，オノン[®]ドライシロップ使用開始後の発育状態は概ね良好であった。

オノン[®]カプセル 112.5 mg 及びオノン[®]ドライシロップ 10% の市販後使用状況より，薬物乱用，離脱症状及び反跳現象，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を引き起こすことを示唆する情報はない。なお，900 mg を 1 日量として 4 週間投与された成人気

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

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。

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点について、2011年9月現在までに国内でオノン[®]ドライシロップでうつ病、躁病が各1例、オノン[®]カプセルで攻撃性が1例認められているが、自殺等に結びつくような精神神経症状の副作用ではないと考えている。

2.5.5.6 海外市販後使用経験

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）として定期的に中南米の販売元であるSchering-Plough社（現在、米国メルク社）に提供されている。2011年9月現在までに安全性の理由による販売承認の取り下げ又は販売中止、販売規制に至った事例はない。

2.5.5.7 安全性のまとめ

- ・ 小児のアレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤の忍容性は良好であり、臨床所見及び臨床検査値の有害事象の発現率及び全般的な発現状況は概ねプラセボ群と同様であった。
- ・ 本剤の安全性に対して、患者の性別、年齢による大きな影響はないものと考えられた。
- ・ 本剤の安全性に対して、今回検討した範囲においてはCYP3A4阻害剤併用の有無及びCYP3A4で代謝される薬剤の併用の有無による大きな影響はないものと考えられた。
- ・ 小児のアレルギー性鼻炎患者全般（季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎及び季節性を合併した通年性アレルギー性鼻炎）において、本剤の良好な安全性が確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

1. 本剤は小児においても成人と同様にアレルギー性鼻炎の鼻症状に有効である。
 - ・ 季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者のくしゃみ、鼻汁、鼻閉のいずれの症状にも有効性を示し、小児においても成人と同様、3主徴の中で鼻閉に最も高い有効性が認められた。
 - ・ 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試験において、投与開始後に花粉が飛散開始したにもかかわらず、花粉飛散開始

2.5 臨床に関する概括評価 オノン[®]ドライシロップ 10%

後も投与前に比べて鼻症状を悪化させることはなく、有効性が認められた。また、長期間投与した結果、耐薬性を示唆する結果は認められなかった。

- ・ 小児のアレルギー性鼻炎に対して効能効果を有する LT 拮抗剤及び通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎を通して鼻閉又は鼻閉を主とする完全型のアレルギー性鼻炎に推奨されている経口剤は存在しておらず³⁾、本剤が市販されることによりこれら患者に対する新たな治療薬が加わる。

2. 本剤はアレルギー性鼻炎患者で良好な安全性を示す。

- ・ 小児のアレルギー性鼻炎患者において、良好な安全性プロファイルを示した。

3. 市販後（気管支喘息患者）においても安全性プロファイルは良好である。

- ・ オノン[®]ドライシロップ 10%は平成 7 年 6 月の発売開始から平成 23 年 9 月まで、安全性プロファイルは良好である。

2.5.6.2 リスク

第Ⅱ相試験（ONO-1078-32）において、有害事象及び副作用発現率に用量依存性は認められておらず、第Ⅱ相試験（ONO-1078-36）、第Ⅲ相試験（ONO-1078-40 及び ONO-1078-41）において、本剤とプラセボで有害事象及び副作用発現率に有意差は認められず、特筆すべき事象も認められなかった。

本剤は気管支喘息と同様、アレルギー性鼻炎における臨床試験結果から良好な安全性が示され、オノン[®]ドライシロップ 10%の添付文書の[使用上の注意]で注意喚起している内容に加え、新たに注意喚起すべき内容は特にない。なお、一般臨床試験（ONO-1078-33）及び市販後臨床試験（09-601-0001）において、本剤の薬物動態は小児と成人で大きく異なることが示されており、本剤 5.6～8.3 mg/kg/日（約 7 mg/kg/日、分 2）の小児における曝露量は、成人に ONO-1078 カプセル 225 mg を投与した時の曝露量の範囲に含まれることが示唆された。

2.5.7 参考文献

- 1) 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2008 (1998 年との比較) -耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として-. Progress in Medicine. 2008;28(8):2001-2012.
- 2) 松崎一葉, 服部訓典, 藤澤隆夫. I. 疫学 有症率/IV. 診断 随伴症. In: 西間三馨, 森川昭廣, editors. 小児科シリーズⅢ 小児のアレルギー性鼻炎. 現代医療社; 2003.
- 3) 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.

2.5 臨床に関する概括評価
オノン[®]ドライシロップ 10%

- 4) Nakagawa N, Obata T, Kobayashi T, Okada Y, Nambu F, Terawaki T , et al. In vivo Pharmacologic Profile of ONO-1078: A Potent, Selective and Orally Active Peptide Leukotriene (LT) Antagonist. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1992;60:217-225.
- 5) 淀縄聡, 塚越秀男, 青木栄, 黒沢元博. ロイコトリエン C₄, D₄ 静脈内投与によるモルモット気道反応性亢進に関する基礎的検討. *日本胸部疾患学会雑誌*. 1992;30(2):302-309.
- 6) Fujita M, Nakagawa N, Yonetomi Y, Takeda H, Kawabata K, Ohno H. Cysteinyl Leukotrienes Induce Nasal Symptoms of Allergic Rhinitis via a Receptor-Mediated Mechanism in Guinea Pigs. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1997;75:355-362.
- 7) 日本アレルギー学会, 日本小児アレルギー学会. ロイコトリエン受容体拮抗薬の小児アレルギー性鼻炎に対する適応外使用に関する改善並びに適応拡大承認要望書. 2008年7月.
- 8) 牧野荘平. 日本アレルギー学会アレルギー疾患治療ガイドライン. 95年改訂版. *ライフサイエンス・メディカ*. 1995.
- 9) 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. 2002版(改訂第4版). *ライフ・サイエンス*. 2002.
- 10) 内藤健晴, 宮崎総一郎, 野中聡. 鼻腔通気度測定法 (Rhinomanometry) ガイドライン. *日本鼻科学会会誌*. 2001;40(4):327-331.
- 11) 加瀬康弘, 大木幹文. 音響鼻腔計測法 (Acoustic Rhinometry) ガイドライン. *日本鼻科学会会誌*. 2001;40(4):332-336.
- 12) 海野徳二, 馬場駿吉, 中島築, 高坂知節, 稲村直樹, 佐藤三吉. ほか. 通年性鼻アレルギーに対するラマトロバン(BAY u 3405)の臨床試験ー鼻閉に対する効果の検討ー. *臨床医薬*. 1996;12(12):2593-2611.