

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019更新版）に準拠して作成

ロイコトリエン受容体拮抗剤  
気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤ONON<sup>®</sup>ドライシロップ10%ONON<sup>®</sup> drysyrup

剤形	ドライシロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 プランルカスト水和物・100mg
一般名	和名：プランルカスト水和物（JAN、日局） 洋名：Pranlukast Hydrate（JAN、日局） pranlukast（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造承認年月日：2005年5月20日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更による） 販売開始年月日：2000年1月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a>

本IFは2024年2月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	13
(3) 用量反応探索試験	14

(4) 検証的試験	17
1) 有効性検証試験	17
2) 安全性試験	21
(5) 患者・病態別試験	23
(6) 治療的使用	24
(7) その他	25

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
(1) 作用部位・作用機序	30
(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
(3) 作用発現時間・持続時間	40

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	41
(1) 治療上有効な血中濃度	41
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	41
(3) 中毒域	42
(4) 食事・併用薬の影響	42
2. 薬物速度論的パラメータ	44
3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
4. 吸収	46
5. 分布	46
6. 代謝	49
7. 排泄	50
8. トランスポーターに関する情報	50
9. 透析等による除去率	50
10. 特定の背景を有する患者	50
11. その他	50

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	51
2. 禁忌内容とその理由	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
5. 重要な基本的注意とその理由	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53
(1) 合併症・既往歴等のある患者	53
(2) 腎機能障害患者	53
(3) 肝機能障害患者	53
(4) 生殖能を有する者	53
(5) 妊婦	53
(6) 授乳婦	53
(7) 小児等	54

(8) 高齢者 .....	55
7. 相互作用 .....	56
(1) 併用禁忌とその理由 .....	56
(2) 併用注意とその理由 .....	56
8. 副作用 .....	57
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	57
(2) その他の副作用 .....	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	64
10. 過量投与 .....	64
11. 適用上の注意 .....	64
12. その他の注意 .....	64

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験 .....	65
2. 毒性試験 .....	68

## **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分 .....	71
2. 有効期間 .....	71
3. 包装状態での貯法 .....	71
4. 取扱い上の注意 .....	71
5. 患者向け資材 .....	71
6. 同一成分・同効薬 .....	71
7. 国際誕生年月日 .....	71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..	71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	72
11. 再審査期間 .....	72
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	72
13. 各種コード .....	72
14. 保険給付上の注意 .....	72

## **XI. 文献**

1. 引用文献 .....	73
2. その他の参考文献 .....	74

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況 .....	76
2. 海外における臨床支援情報 .....	76

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	77
2. その他の関連資料 .....	77

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

オノン®ドライシロップ10%（一般名：プラナルカスト水和物）は小野薬品工業株式会社が開発したシステイニルロイコトリエン（cysLTs）受容体拮抗剤オノン®カプセル112.5mgの小児用製剤である。cysLTsのLTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub>はアラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ系代謝産物であり、気道収縮作用<sup>1)</sup>、血管透過性亢進作用<sup>1)</sup>、粘膜浮腫作用<sup>2)</sup>、粘液分泌亢進作用<sup>3)</sup>を有している。これらの作用から、cysLTsはアレルギーや炎症において重要なメディエーターであると考えられており、小野薬品工業株式会社は、1981年よりcysLTsの薬理作用に拮抗する化合物の合成を開始し、その中よりプラナルカスト水和物が選ばれた。

### (1) 気管支喘息

プラナルカスト水和物は、1986年より成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験が行われ、第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験等においてその有効性と安全性が評価されたことから、1995年3月31日にカプセル製剤で「気管支喘息」の効能・効果で製造承認を取得した。また、ドライシロップ製剤による小児気管支喘息での有効性と安全性の検討が行われ、多施設第Ⅲ相二重盲検試験等においてその有効性と安全性が評価されたことから1999年10月1日にドライシロップ製剤として「気管支喘息」の効能・効果で製造承認を取得した。その後市販後調査が実施され、2005年3月17日に再審査を終了した。

### (2) アレルギー性鼻炎

プラナルカスト水和物は、1992年より成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験が行われ、第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験等においてその有効性と安全性が評価されたことから2000年1月18日にカプセル製剤で「アレルギー性鼻炎」の効能・効果が追加された。一方、cysLTs受容体拮抗剤は幅広い年齢層のアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対して使用されているが、本邦では小児のアレルギー性鼻炎の効能・効果を有しておらず、2008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」が厚生労働省医薬食品局審査管理課へ提出された。小野薬品工業株式会社は国内で小児での臨床試験を実施し、プラセボ対照第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー比較試験等においてその有効性と安全性が評価されたことから2011年12月22日にドライシロップ製剤として「アレルギー性鼻炎」の効能・効果が追加された。その後市販後調査が実施され、2017年6月29日に再審査を終了した。

### (3) 販売名の変更

当初は「オノン®ドライシロップ（1g中にプラナルカスト水和物を100mg（10%）含有するドライシロップ剤）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2005年5月20日「オノン®ドライシロップ10%」と販売名の変更の承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

### 《気管支喘息》

- (1) ロイコトリエン受容体拮抗剤である。
- (2) ロイコトリエンにより惹起される気道炎症、気道収縮、気道過敏性亢進の抑制作用が認められた。(モルモット:「VI. 2. 薬理作用 (2) 2) 気道収縮抑制作用、3) 気道過敏性抑制作用、4) 気道の血管透過性及び粘膜浮腫の抑制作用 (抗炎症作用)」の項参照)
- (3) 観察期間に比べ投与1~2週後から喘息症状(発作、咳)、肺機能(ピークフロー値)を改善した。(多施設第Ⅲ相二重盲検試験)(「V. 5. 臨床成績 (4) 1) 有効性検証試験《気管支喘息》」の項参照)
- (4) 小児気管支喘息の臨床症状等の最終全般改善度は「中等度改善」以上で71.4%(65例/91例)であった。(多施設第Ⅲ相二重盲検試験)(「V. 5. 臨床成績 (4) 1) 有効性検証試験《気管支喘息》」の項参照)
- (5) 副作用  
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、間質性肺炎、好酸球性肺炎、横紋筋融解症が報告されている。  
主な副作用(発現頻度0.1~1%未満)は発疹、蕁麻疹等、眠気、嘔気、嘔吐、下痢、AST・ALTの上昇等、尿潜血、蛋白尿である。

### 《アレルギー性鼻炎》

- (1) ロイコトリエン受容体拮抗剤である。
- (2) ロイコトリエンにより惹起される鼻粘膜血管透過性亢進・抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇、好酸球浸潤をともなう鼻粘膜浮腫及び鼻粘膜過敏性亢進を抑制した。(モルモット:「VI. 2. 薬理作用 (2) 6) 鼻腔通気抵抗上昇抑制作用、7) 鼻粘膜の血管透過性抑制作用、8) 好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫の抑制作用、9) 鼻粘膜過敏性抑制作用」の項参照)
- (3) アレルギー性鼻炎の三大主徴(鼻閉、鼻汁、くしゃみ)を改善した。(プラセボ対照第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー比較試験)(「V. 5. 臨床成績 (4) 1) 有効性検証試験《アレルギー性鼻炎》 ii) 第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験②」の項参照)  
小児季節性アレルギー性鼻炎患者に対する花粉曝露室入室中の重み付き鼻症状合計スコアのプラセボ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評価された。
- (4) 副作用  
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、間質性肺炎、好酸球性肺炎、横紋筋融解症が報告されている。  
主な副作用(発現頻度0.1~1%未満)は発疹、蕁麻疹等、眠気、嘔気、嘔吐、下痢、AST・ALTの上昇等、尿潜血、蛋白尿である。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、においではなく添加剤由来の甘みを有する。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

〈気管支喘息〉承認時（1999年10月）

「本薬の臨床試験においては、投与後の血中濃度をみていないことから、成人におけるカプセル剤投与の場合のデータとの比較が出来ないなど、設定された用法・用量の妥当性に関するデータが十分とは言い切れない。したがって、市販後に血中濃度により用法・用量の妥当性を確認する臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。」

↓

「市販後臨床試験での血漿中薬物濃度の検討により、現行の承認用法・用量の妥当性が示されたと判断した。」との〈気管支喘息〉再審査結果により2005年5月に削除。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

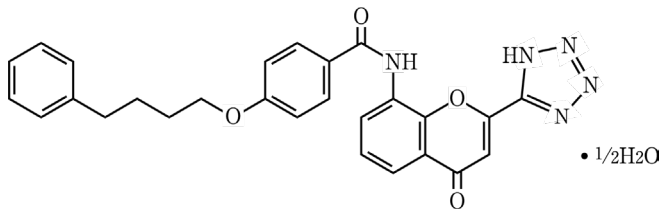
### 1. 販売名

- (1) 和名 オノン®ドライシロップ 10%
- (2) 洋名 ONON® drysyrup 10%
- (3) 名称の由来 弊社社名より命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) プランルカスト水和物 (JAN、日局)
- (2) 洋名 (命名法) Pranolukast Hydrate (JAN、日局)  
pranolukast (INN)
- (3) ステム 抗ヒスタミン作用とは異なる作用機序の抗喘息薬・抗アレルギー薬：-ast  
ロイコトリエン受容体拮抗薬：-lukast

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O  
分子量：490.51

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

*N*[4-Oxo-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4*H*-chromen-8-yl]-4-(4-phenylbutyloxy)benzamide hemihydrate  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-1078、ONO-RS-411

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶 液	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	77	やや溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	53	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	0.14	極めて溶けにくい
ジクロロメタン	$7.7 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない
アセトニトリル	$2.7 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	$4.2 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
水	$1.2 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

試験液	溶解度 (mg/mL)
pH1.2 : 日本薬局方試薬・試液の溶出試験第 1 液	$0.1 \times 10^{-3}$
pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)	$0.1 \times 10^{-3}$
pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液の溶出試験第 2 液	$0.8 \times 10^{-3}$
水 : 日本薬局方精製水	$0.3 \times 10^{-3}$
pH6.8 + 0.5%ポリソルベート 80	1.3
pH6.8 + 1.0%ポリソルベート 80	1.8

##### (3) 吸湿性

プラニルカスト無水物は25℃で51%RH、75%RH、93%RHの条件下で、吸湿率は1.8～1.9%であった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約233℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.42 (中和滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル : 258nm [エタノール (99.5) 溶液 (10 μg/mL)] に吸収の極大を示す。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

項目	条件	期間	外観	定量 (%)
		開始時	微黄白色の粉末	100
熱	60℃、ガラス瓶（密栓、遮光）	3 箇月	微黄白色の粉末	100.0
湿度	40℃、75%RH、ガラス瓶（開栓、遮光）	6 箇月	微黄白色の粉末	99.7
光	1000 lx 白色蛍光灯、 無色透明ガラス瓶（密栓）	50 日	微黄白色の粉末	99.8
長期保存 (B 法)	25℃、75%RH、プラスチック瓶	24 箇月	微黄白色の粉末	99.8

定量値は開始時の量を 100%として表した。

### (2) 強制分解による生成物

本品は熱、湿度又は光に対して安定であり、分解物の生成を認めなかった。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) 確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ドライシロップ剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

色調・性状：白色～微黄色の顆粒で、においはなく、味は甘い。

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1g中 プラシルカスト水和物100mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、 精製白糖

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

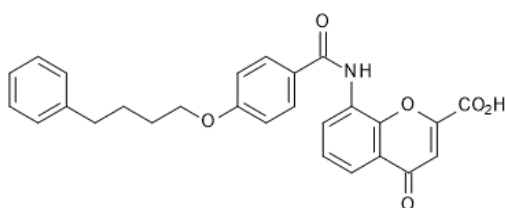
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

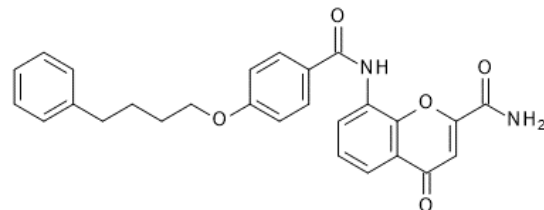
### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物



4-Oxo-8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoylamino]-  
4H-chromene-2-carboxylic acid



4-Oxo-8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoylamino]-  
4H-chromene-2-carboxamide

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験

25℃、最終包装形態（ポリエチレン瓶、乾燥剤入り、密栓）

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月	9 箇月	12 箇月	24 箇月	36 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	100.2 (99.9)	100.4 (100.2)	100.1 (99.8)	100.4 (100.2)	100.5 (100.2)	100.1 (99.9)

### (2) 加速試験

1) 40℃、75%RH、最終包装形態（ポリエチレン瓶、乾燥剤入り、密栓）

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	99.7 (99.4)	101.5 (101.3)	101.4 (101.1)

2) 40℃、75%RH、最終包装形態（ポリエチレンラミネートセロハン袋分包、アルミ袋、紙箱）

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	99.7 (99.4)	100.1 (99.8)	99.9 (99.7)

### (3) 温度安定性

60℃、ガラス瓶、密栓、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	101.1 (100.8)	100.4 (100.1)	100.1 (99.9)

### (4) 湿度安定性

1) 25℃、75%RH、ガラス瓶、開栓、遮光

項目 \ 期間	開始時	2 箇月	4 箇月	6 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	100.5 (100.3)	100.6 (100.4)	100.4 (100.2)

2) 40℃、75%RH、ガラス瓶、開栓、遮光

項目 \ 期間	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	100.4 (100.1)	100.6 (100.3)	100.5 (100.3)

#### (5) 光安定性

1000 lx白色蛍光灯、無色透明ガラス瓶、密栓

項目 \ 期間	開始時	12.5 日 30 万 lx・hr	25 日 60 万 lx・hr	50 日 120 万 lx・hr
外観	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒	微黄白色の顆粒
定量 (%)	100.3 (100)	100.5 (100.2)	100.4 (100.1)	100.0 (99.7)

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤 1g に蒸留水又は水道水 5mL を加え懸濁し、遮光・気密・30°C の条件で外観観察、におい及び定量を行った。

項目 \ 期間	1g/5mL 蒸留水			1g/5mL 水道水		
	直後	7 日	14 日	直後	7 日	14 日
外観	淡黄白色の懸濁液	淡黄白色の懸濁液	淡黄白色の懸濁液	淡黄白色の懸濁液	淡黄白色の懸濁液	淡黄白色の懸濁液
におい	においなし	においなし	においなし	においなし	においなし	においなし
定量 (%)	98.4 (100)	98.2 (100)	99.7 (101)	97.3 (100)	97.8 (101)	99.0 (102)

- ・防腐剤が入っていないので、懸濁後はすみやかに使用すること。
- ・再分散性については、蒸留水、水道水とも悪かった。

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ・「XIII 2. その他の関連資料「オノン®ドライシロップ 10%配合変化表」」の項参照  
防腐剤は入っておらず、再分散性も悪いので、懸濁後はすみやかに使用すること。

#### 9. 溶出性

方法：溶出試験法、パドル法  
結果：規格に適合した。

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

100g [瓶、乾燥剤入り]  
0.5g (分包) × 200包  
0.7g (分包) × 200包

##### (3) 予備容量

該当しない

(4) **容器の材質**

バラ包装

瓶本体：ポリエチレン

中 栓：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

分包包装

分 包：ポリエチレン、セロハン

袋 : ポリエチレン、アルミ

バンド：ポリエチレン

11. **別途提供される資材類**

該当しない

12. **その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、小児にはプラナルカスト水和物として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日最高用量はプラナルカスト水和物として10mg/kg(ドライシロップとして100mg/kg)とする。ただし、プラナルカスト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
12kg以上18kg未満	0.5g(プラナルカスト水和物として50mg)
18kg以上25kg未満	0.7g(プラナルカスト水和物として70mg)
25kg以上35kg未満	1.0g(プラナルカスト水和物として100mg)
35kg以上45kg未満	1.4g(プラナルカスト水和物として140mg)

(解説)

#### 《気管支喘息》

プラナルカスト水和物ドライシロップ及びカプセルを健常成人男子に単回経口投与し、剤型による吸収の差を検討した。その結果、10%ドライシロップ2.25g及びカプセル225mg投与時の未変化体のAUCは、3,487 ng・hr/mL及び3,903ng・hr/mLであり、剤型間で吸収に差はないものと判断し、1日2回の食後投与による用法の可能性が考えられた。

小児気管支喘息患者を対照とした第II相臨床試験は、プラナルカスト水和物として2.6～5.0、5.1～10.0、10.1～15.0mg/kg/日(朝食後及び夕食後投与)の用量で有効性・安全性の検討をした。その結果、改善率はそれぞれ46.0%、73.8%及び66.7%、副作用の発現率は3.8%、2.2%、8.6%であったことから、至適用量は5.1～10.0mg/kg/日の範囲と推察された。さらに、2mg/kg/日の用量幅で最終改善度を検討すると、プラナルカスト水和物として6.1mg/kg/日以上で62.5～77.8%であった。

以上のことより、成人気管支喘息の至適用法及び用量を参考に、小児気管支喘息でのプラナルカスト水和物ドライシロップはプラナルカスト水和物として7mg/kg/日(1日最高用量10mg/kgただし、成人の用量である450mg/日を超えないこと)を朝食後及び夕食後に投与することが妥当と判断された。プラナルカスト水和物ドライシロップ(プラナルカスト水和物として約7mg/kg/日、朝食後及び夕食後投与)群とオキサトミドドライシロップ群を比較した第III相臨床試験でプラナルカスト水和物ドライシロップの有用性が認められた。また、長期投与での有効性が確認された。

#### 《アレルギー性鼻炎》

小児のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（第Ⅲ相試験（ONO-1078-41）、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））では、既承認の用法により、本剤の有効性が確認された。また、臨床試験の有効性、安全性及び薬物動態の結果から、本剤の小児のアレルギー性鼻炎に対する有用性が気管支喘息と同一の用量で確認され、また小児の血漿中濃度は有効性が確認されている成人の濃度領域に入ることが示唆された。このことより、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の用法及び用量は7mg/kg/日と設定した。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 《気管支喘息》

該当しない

#### 《アレルギー性鼻炎》

試験名 (試験番号)	投与方法	登録 例数	対 象
第Ⅱ相二重盲検比較試験① (ONO-1078-32)	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/日を 1日2回、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)
第Ⅱ相二重盲検比較試験② (ONO-1078-36)	L群：1.1～1.7 mg/kg/日、 H群：5.6～8.3 mg/kg/日、 プラセボを1日2回、 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Ⅲ相二重盲検 クロスオーバー試験① (ONO-1078-40)	5.7～8.0 mg/kg/日、 プラセボを1日2回、 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Ⅲ相二重盲検 クロスオーバー試験② (ONO-1078-41)	5.7～8.0 mg/kg/日、 プラセボを1日2回、 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)
一般臨床試験 (ONO-1078-33)	5.6～8.3 mg/kg/日を1日2回、 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) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験 (カプセル剤)

健康成人男子24名にカプセル剤50、100、300及び600mgの4用量で単回投与試験を実施し、自覚症状、他覚所見、心電図、肺機能検査、生理学検査及び臨床検査において、本試験ではいずれの用量においても影響は認められなかった。<sup>4)</sup>

#### 2) 反復投与試験 (カプセル剤)

健康成人男子11名にカプセル剤1回300mgを1日3回5日間経口投与した連続投与試験を実施し、単回投与試験と同様に影響は認められず、また、本剤は健康成人の肺機能には影響しないことが確認された。さらに健康成人男子6名にカプセル剤1回150mgを1日2回3日間経口投与した連続投与試験で、本剤に蓄積性がないことが明らかにされた。<sup>4)</sup>

#### 3) 吸収比較試験

健康成人男子6名に対して、本剤とカプセル剤での吸収比較試験を行い、両製剤の血漿中薬物濃度推移を確認した結果、吸収性に差がないことが示された。<sup>5)</sup>

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、小児にはبرانلカスト水和物として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カスト水和物として10mg/kg (ドライシロップとして100mg/kg)とする。ただし、برانلカスト水和物として成人の通常用量である450mg/日 (ドライシロップとして4.5g/日)を超えないこと。」である。

(3) 用量反応探索試験

《気管支喘息》

試験名	第Ⅱ相比較試験 <sup>2)</sup>																																
試験デザイン	多施設共同・非盲検・用量反応試験																																
対象	気管支喘息患者																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：3歳以上、体重：15kg以上45kg未満</li> <li>・病型：原則としてアトピー型又は混合型</li> <li>・原則として軽症あるいは中等症を主とし対照観察期間中症状が安定し、かつ試験薬剤の効果判定可能な症状がある患者、等</li> </ul>																																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSCG（鼻炎用を含む）、トラニラスト、ケトチフェン、オキサトミド、ペミロラスト、レピリナスト及びこれら薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤を原則として対照観察期間開始前2週間に以内に服用した患者</li> <li>・剤形を問わず副腎皮質ステロイド薬の連用を必要とする患者</li> <li>・持続型副腎皮質ステロイド薬を対照観察期間開始前1ヵ月以内に使用した患者</li> <li>・急性あるいは慢性気管支炎、気道感染症等を合併しており、それが効果判定に支障をきたすと考えられる患者、等</li> </ul>																																
試験方法	L群：2.6～5.0mg/kg/日、M群：5.1～10.0mg/kg/日、H群：10.1～15.0mg/kg/日を1日2回、28日間経口投与																																
目的	小児気管支喘息に対する本剤の有効性・安全性並びに至適用法・用量の検討																																
評価項目	最終全般改善度、小児気管支喘息患者あるいは保護者の印象、等																																
結果	<p>〈最終全般改善度〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤群</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>21</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>50</td> <td>46.0</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>42</td> <td>73.8</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>30</td> <td>66.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数、p&lt;0.05、Cochran-Armitage 検定</p>	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)	L群	12	11	21	6	0	50	46.0	M群	14	17	8	3	0	42	73.8	H群	11	9	9	1	0	30	66.7
	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)																									
	L群	12	11	21	6	0	50	46.0																									
	M群	14	17	8	3	0	42	73.8																									
H群	11	9	9	1	0	30	66.7																										
<p>〈小児気管支喘息患者あるいは保護者の印象〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤群</th> <th>大変良かった</th> <th>良かった</th> <th>変わらない</th> <th>悪かった</th> <th>計</th> <th>良かった以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>13</td> <td>27</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>50</td> <td>80.0</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>9</td> <td>25</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>42</td> <td>81.0</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>8</td> <td>18</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>30</td> <td>86.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数、N.S.、Cochran-Armitage 検定</p>	薬剤群	大変良かった	良かった	変わらない	悪かった	計	良かった以上 (%)	L群	13	27	10	0	50	80.0	M群	9	25	8	0	42	81.0	H群	8	18	4	0	30	86.7					
薬剤群	大変良かった	良かった	変わらない	悪かった	計	良かった以上 (%)																											
L群	13	27	10	0	50	80.0																											
M群	9	25	8	0	42	81.0																											
H群	8	18	4	0	30	86.7																											
まとめ	<p>全般改善率はL群が46.0% (23/50例)、M群が73.8% (31/42例)、H群が66.7% (20/30例)であった。副作用発現率はL群3.8% (2/52例)、M群2.2% (1/46例)、H群8.6% (3/35例)であった。以上の結果より、5.1～10.0mg/kg/日 (M群) が至適投与量範囲であることが推察された。</p>																																

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、小児にはプラシルカスト水和物として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日最高用量はプラシルカスト水和物として10mg/kg (ドライシロップとして100mg/kg) とする。ただし、プラシルカスト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。」である。

《アレルギー性鼻炎》

試験名	第Ⅱ相二重盲検比較試験①⑥
試験デザイン	多施設共同・無作為化・二重盲検・並行群間比較・用量反応試験
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：4歳以上14歳以下、体重：12kg以上55kg未満</li> <li>・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鼻汁中好酸球数の検査のうち、2つ以上が陽性の患者</li> <li>・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患者、等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重複抗原として花粉があり、その花粉飛散期の患者</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・重症の気管支喘息を合併する患者、等</li> </ul>
試験方法	L群：1.1～1.7mg/kg/日、M群：2.8～4.2mg/kg/日、H群：5.6～8.3mg/kg/日を1日2回、28日間経口投与
目的	通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の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
主要評価項目	投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率（3点以下となった症例の割合）
副次的評価項目	鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア、症状重症度スコア、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
結果	<p>【主要評価項目】</p> <p>投与終了時の鼻症状合計スコアの改善率はL群68.6%（59/86例）、M群69.7%（62/89例）、H群60.7%（51/84例）であり、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（<math>p=0.9114</math>、Cochran-Armitage 傾向検定）。</p> <p>【副次的評価項目】</p> <p>鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）、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週間平均スコアの改善率について検討したところ、用量反応性が認められた項目は、投与終了時の各鼻症状スコアにおける鼻汁スコアの改善率及び投与14日後の鼻アレルギー日記の1週間平均スコアにおける鼻みずの改善率であった。</p> <p>【副作用発現率】</p> <p>副作用発現率はL群8.4%（9/107例）、M群7.7%（8/104例）、H群2.9%（3/103例）であった。いずれの副作用も投与中若しくは投与終了後に消失又は軽快した。</p>
まとめ	<p>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ところ、サブグループ間で改善率に違いは認められなかった。</p> <p>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行ったところ、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）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%であったが、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、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、L群、M群に比べH群が数値上、上回った。</p>

注）本剤の用法及び用量は、「通常、小児にはبرانلカスト水和物として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カスト水和物として10mg/kg（ドライシロップとして100mg/kg）とする。ただし、برانلカスト水和物として成人の通常用量である450mg/日（ドライシロップとして4.5g/日）を超えないこと。」である。

試験名	第Ⅱ相二重盲検比較試験② <sup>7)</sup>
試験デザイン	多施設共同・無作為化・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較試験
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：4歳以上14歳以下、体重：12kg以上65kg未満</li> <li>・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鼻汁中好酸球数の検査のうち、2つ以上が陽性の患者</li> <li>・対照観察期に記入された鼻アレルギー日記を参考に、治験責任医師又は治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者、等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重複抗原として花粉があり、その花粉飛散期に該当すると判断された患者</li> <li>・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</li> <li>・重症の気管支喘息を合併する患者</li> <li>・重篤なアレルギー既往のある患者、等</li> </ul>
試験方法	L群：1.1～1.7mg/kg/日、H群：5.6～8.3mg/kg/日、プラセボを1日2回、28日間経口投与
目的	通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の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
主要評価項目	投与終了時の鼻症状合計スコアの変化量
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）、日常生活の支障度
結果	<p>【主要評価項目】</p> <p>最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量（平均±SD）は、L群65例：-1.1±1.5、H群67例：-1.2±1.6、プラセボ群63例：-1.2±1.9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（<math>p=0.7442</math>及び<math>p=0.9139</math>、<math>t</math>検定）。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>鼻症状合計スコア、鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）、重症度スコアについて、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（対応のある<math>t</math>検定）。鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量）の変化量についても同様に検討した結果、水性分泌量スコアの変化量は、投与14日後、投与28日後、投与終了時にH群とプラセボ群との間で有意差が認められた（いずれも<math>p&lt;0.05</math>、対応のある<math>t</math>検定）。</p>
	<p>【副作用発現率】</p> <p>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）であった。いずれの副作用も投与終了後に消失又は軽快した。</p>
まとめ	<p>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。</p>

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、小児にはبرانلカスト水和物として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カスト水和物として10mg/kg（ドライシロップとして100mg/kg）とする。ただし、برانلカスト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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《気管支喘息》

試験名	第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>1)</sup>						
試験デザイン	多施設共同・実薬対照・二重盲検比較試験						
対象	気管支喘息患者						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：1歳以上16歳未満、体重：12kg以上45kg未満</li> <li>・病型：原則としてアトピー型又は混合型</li> <li>・原則として軽症あるいは中等症を主とし対照観察期間中症状が安定し、かつ治験薬剤の効果判定可能な症状がある患者、等</li> </ul>						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSCG（鼻炎用を含む）、トラニラスト、ケトチフェン、オキサトミド、ペミロラスト、レピリナスト及びこれら薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤を原則として対照観察期間開始前2週間以内に服用した患者</li> <li>・剤形を問わず副腎皮質ステロイド薬の連用を必要とする患者</li> <li>・持続型副腎皮質ステロイド薬を対照観察期間開始前1ヵ月以内に使用した患者</li> <li>・急性あるいは慢性気管支炎、気道感染症等を合併しており、それが効果判定に支障をきたすと考えられる患者、等</li> </ul>						
試験方法	本剤をプラシルカスト水和物として7mg/kg/日（5.6～8.3mg/kg/日）又はオキサトミドドライシロップをオキサトミドとして1mg/kg/日（0.8～1.3mg/kg/日）を1日2回、4週間経口投与						
目的	小児気管支喘息に対する本剤の有効性・安全性について実薬を対照とした二重盲検法での検討						
評価項目	最終全般改善度、小児気管支喘息患者あるいは保護者の印象、等						
結果	〈最終全般改善度〉						
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
	33	32	16	10	0	91	71.4
	例数						
	〈臨床症状の推移〉						
		例数	観察期間	1～2週	3～4週		
	中発作の回数の推移	34	1.87±0.40回	0.54±0.19回**	0.32±0.12回***		
	小発作の回数の推移	89	5.21±0.38回	2.78±0.43回***	2.12±0.34回***		
	咳の回数の推移	88	7.58±0.58回	5.41±0.61回***	4.22±0.51回***		
	気管支拡張薬使用回数の推移	吸入	53	6.10±1.26回	4.11±1.16回***	3.53±1.17回***	
	内服	89	22.61±0.91回	20.82±1.02回*	19.63±1.03回**		
ピークフロー(PEF)値の推移(L/分)	朝	21	207.17±13.06	227.33±13.60**	226.90±15.37*		
	夕	23	223.02±13.09	238.75±13.69*	238.49±14.34*		
平均±SE、*：p<0.05 **：p<0.01 ***：p<0.001（対観察期間）、Paired t-test							
〈小児気管支喘息患者あるいは保護者の印象〉							
大変良かった	良かった	変わらない	悪かった	計	良かった以上 (%)		
34	41	14	2	91	82.4		
例数							
まとめ	<p>オキサトミドドライシロップを比較対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた。本剤の最終全般改善度は71.4%（65/91例）であり、中発作回数、小発作回数、咳の回数、気管支拡張薬の使用回数及び朝夕の最大呼気流量（ピークフロー値）は1～2週から有意に改善した。また、副作用の発現率は9.4%（9/96例）であった。</p>						

《アレルギー性鼻炎》

i) 第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験①<sup>8)</sup>

試験デザイン	無作為化・プラセボ対照・二重盲検・クロスオーバー比較試験																		
対 象	季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者																		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：10歳以上14歳以下、体重：25kg以上65kg未満、身長：130cm以上</li> <li>・皮膚テスト（スギ）又は血清IgE抗体定量（スギ）が陽性の患者</li> <li>・最近2年間に季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有した患者</li> <li>・スギ花粉による鼻誘発テストで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以上の患者</li> <li>・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」に該当する患者、等</li> </ul>																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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性鼻炎症状を呈する患者</li> <li>・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者</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・気管支喘息を合併している患者、等</li> </ul>																		
試験方法	5.7～8.0mg/kg/日又はプラセボを1日2回、7日間経口投与																		
目 的	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二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により検討																		
主要評価項目	鼻腔通気度の曲線下面積（補完あり）																		
副次評価項目	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、下鼻甲介粘膜の腫脹のスコア、鼻症状																		
結 果	<p>〔主要評価項目〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の曲線下面積</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td colspan="2">36</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>54.99±26.19</td> <td>60.35±29.29</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差<sup>a)</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">3.32 [-11.56, 4.92]</td> </tr> <tr> <td>共分散分析<sup>b)</sup></td> <td colspan="2">p=0.4021 N.S.</td> </tr> </tbody> </table> <p>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基づく（欠測値は最悪値により補完）</p> <p>b) * : p&lt;0.05、N.S. : p≥0.05</p>			鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の曲線下面積		本剤群	プラセボ群	例数	36		平均±SD	54.99±26.19	60.35±29.29	最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	3.32 [-11.56, 4.92]		共分散分析 <sup>b)</sup>	p=0.4021 N.S.	
		鼻腔通気度（両側鼻腔抵抗値）の曲線下面積																	
本剤群		プラセボ群																	
例数	36																		
平均±SD	54.99±26.19	60.35±29.29																	
最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	3.32 [-11.56, 4.92]																		
共分散分析 <sup>b)</sup>	p=0.4021 N.S.																		
	<p>〔副次評価項目〕</p> <p>音響鼻腔開存度（最小断面積、鼻腔容積）、ネーザルピークフロー、下鼻甲介粘膜の腫脹スコア、鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）はいずれの項目につ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（共分散分析）。</p> <p>〔副作用発現率〕</p> <p>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。</p>																		
まとめ	本試験において、鼻腔通気度を指標とした解析では有効性を示すことはできなかった。																		

ii) 第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験②<sup>9,10)</sup>

試験デザイン	無作為化・プラセボ対照・二重盲検・クロスオーバー比較試験																																
対 象	季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：10歳以上15歳以下、体重：25kg以上65kg未満、身長：130cm以上</li> <li>・皮膚テスト（スギ）又は血清IgE抗体定量（スギ）が陽性の患者</li> <li>・最近2年間に季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有した患者</li> <li>・観察期のスギ花粉による鼻誘発テストでくしゃみスコア、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</li> <li>・季節性アレルギー性鼻炎の病型が「鼻閉型」又は「鼻閉を主とする完全型」に該当する患者、等</li> </ul>																																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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者</li> <li>・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者</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・気管支喘息を合併している患者、等</li> </ul>																																
試験方法	5.7～8.0 mg/kg/日又はプラセボを1日2回、7日間経口投与																																
目 的	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二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験により検討																																
主要評価項目	花粉曝露入室中の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）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）																																
副次評価項目	花粉曝露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・鼻症状各スコアの6時点の平均スコア、花粉曝露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・鼻症状各スコア																																
結 果	<p>【主要評価項目】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">重み付き鼻症状合計スコア</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td colspan="2">74</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>1.86±1.49</td> <td>2.47±1.56</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差<sup>a)</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">-0.62 [-0.89, -0.34]</td> </tr> <tr> <td>共分散分析<sup>b)</sup></td> <td colspan="2">p&lt;0.0001*</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 花粉曝露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 b) * : p&lt;0.031、N.S. : p≥0.031</p>					重み付き鼻症状合計スコア		本剤群	プラセボ群	例数	74		平均±SD	1.86±1.49	2.47±1.56	最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.62 [-0.89, -0.34]		共分散分析 <sup>b)</sup>	p<0.0001*													
		重み付き鼻症状合計スコア																															
本剤群		プラセボ群																															
例数	74																																
平均±SD	1.86±1.49	2.47±1.56																															
最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.62 [-0.89, -0.34]																																
共分散分析 <sup>b)</sup>	p<0.0001*																																
	<p>【副次評価項目】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">鼻症状合計スコア</th> <th colspan="2">くしゃみスコア</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td colspan="2">74</td> <td colspan="2">74</td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>1.17±0.95</td> <td>1.55±0.98</td> <td>0.18±0.26</td> <td>0.24±0.29</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差<sup>a)</sup> [95%信頼区間]</td> <td colspan="2">-0.37 [-0.54, -0.20]</td> <td colspan="2">-0.06 [-0.12, -0.00]</td> </tr> <tr> <td>共分散分析<sup>b)</sup></td> <td colspan="2">p&lt;0.0001*</td> <td colspan="2">p=0.0339*</td> </tr> </tbody> </table>					鼻症状合計スコア		くしゃみスコア		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	例数	74		74		平均±SD	1.17±0.95	1.55±0.98	0.18±0.26	0.24±0.29	最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.37 [-0.54, -0.20]		-0.06 [-0.12, -0.00]		共分散分析 <sup>b)</sup>	p<0.0001*		p=0.0339*	
	鼻症状合計スコア		くしゃみスコア																														
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																													
例数	74		74																														
平均±SD	1.17±0.95	1.55±0.98	0.18±0.26	0.24±0.29																													
最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.37 [-0.54, -0.20]		-0.06 [-0.12, -0.00]																														
共分散分析 <sup>b)</sup>	p<0.0001*		p=0.0339*																														

	鼻汁スコア		鼻閉スコア	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	74		74	
平均±SD	0.30±0.34	0.39±0.37	0.69±0.58	0.92±0.64
最小二乗平均の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.08 [-0.14, -0.02]		-0.25 [-0.36, -0.14]	
共分散分析 <sup>b)</sup>	p=0.0133*		p<0.0001*	

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算出

b) \* : p<0.05、N.S. : p≥0.05

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

- ・鼻症状合計スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉を 1 : 1 : 1）の推移において、本剤群は花粉曝露室入室後 30、90、120、180 分後の時点において有意差が認められた（いずれも p<0.05、共分散分析）。
- ・重み付き鼻症状合計スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉を 1 : 1 : 2）の推移において、本剤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（いずれも p<0.05、共分散分析）。

花粉曝露室入室中の時点毎の鼻症状各スコア

- ・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、180 分後の時点において有意差が認められた（いずれも p<0.05、共分散分析）。
- ・鼻汁スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後 90 分後の時点において有意差が認められた（p<0.05、共分散分析）。
- ・鼻閉スコアの推移において、本剤群は花粉曝露室入室後 60、90、120、150、180 分後の時点において有意差が認められた（いずれも p<0.05、共分散分析）。

**【副作用発現率】**

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。いずれの副作用も軽度であり、投与終了後に消失又は軽快した。

**まとめ**

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本剤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た。

2) 安全性試験  
《気管支喘息》

試験名	第Ⅲ相長期投与試験 3,11)																												
試験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・長期投与試験																												
対象	気管支喘息患者																												
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：3歳以上16歳未満、体重：12kg以上45kg未満</li> <li>・対照観察期間中症状があり、かつ治験薬剤の効果判定可能な症状がある患者</li> <li>・病型：不問、等</li> </ul>																												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・持続型副腎皮質ステロイド薬を対照観察期間開始前1ヵ月以内に使用した患者</li> <li>・急性あるいは慢性気管支炎、気道感染症を合併しており、それが効果判定に支障をきたすと考えられる患者、等</li> </ul>																												
試験方法	7mg/kg/日を1日2回、12週間以上継続投与																												
目的	小児気管支喘息に対する本剤の長期投与での有効性・安全性の検討																												
評価項目	最終全般改善度、朝夕の最大呼気流量（ピークフロー値）、等																												
結果	<p>〈最終全般改善度〉<sup>3)</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>41</td> <td>78.0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数</p> <p>ピークフロー(PEF)値の推移<sup>3)</sup></p> <p>ピークフロー(PEF)値の推移<sup>11)</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11</td> <td>21</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>47</td> <td>68.1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数</p> <p>ピークフロー(PEF)値の推移<sup>11)</sup></p>	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)	16	16	8	1	0	41	78.0	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)	11	21	9	6	0	47	68.1
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)																						
	16	16	8	1	0	41	78.0																						
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)																						
11	21	9	6	0	47	68.1																							
まとめ	<p>最終全般改善率は各々78.0% (32/41例)<sup>3)</sup>と68.1% (32/47例)<sup>11)</sup>であった。両試験とも朝夕の最大呼気流量（ピークフロー値）は投与2週又は投与1～2週から有意に改善した。両試験合算の評価時期別の改善率は2～4週で47.2～65.9%、6～8週で63.6～69.4%、10～12週で65.9～77.0%であり、副作用の発現率は3.3% (3/91例)であった。</p>																												

《アレルギー性鼻炎》

試験名	一般臨床試験 <sup>12)</sup>																																																																						
試験デザイン	多施設共同・非対照・非盲検試験																																																																						
対象	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																																																																						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢：4歳以上14歳以下、体重：12kg以上65kg未満</li> <li>・通年性アレルギー性鼻炎：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鼻汁中好酸球数の検査のうち2つ以上が陽性の患者</li> <li>・季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）：皮膚テスト（スギ）又は血清IgE抗体定量（スギ）の検査で陽性の患者</li> <li>・最近2年間に季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有した患者</li> <li>・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、等</li> </ul>																																																																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・重症の気管支喘息を合併する患者、等</li> </ul>																																																																						
試験方法	5.6～8.3mg/kg/日を1日2回、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、最大20週間経口投与																																																																						
目的	本剤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																																																																						
有効性評価項目	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、各眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙等）、日常生活の支障度、各症状別改善度																																																																						
結果	<p>スギ花粉飛散開始日を基準とした解析</p> <p>1. 鼻症状の評価</p> <p>1) 鼻症状合計スコア（平均±SD）</p> <p>鼻症状合計スコアは、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、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（<math>p&lt;0.05</math>、対応のある t 検定）。</p> <p>鼻症状合計スコアの推移（変化量）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>平均±SD</th> <th>対応のある t 検定<sup>**</sup></th> <th>Wilcoxon 符号付順位検定<sup>**</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与前</td> <td>85</td> <td>0.0±0.0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2 週後</td> <td>72</td> <td>-0.6±1.6</td> <td><math>p=0.0023^*</math></td> <td><math>p=0.0015^*</math></td> </tr> <tr> <td>4 週後</td> <td>55</td> <td>-1.1±1.9</td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> </tr> <tr> <td>6 週後</td> <td>14</td> <td>-1.4±2.0</td> <td><math>p=0.0238^*</math></td> <td><math>p=0.0283^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散直前</td> <td>72</td> <td>-0.9±1.8</td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散 2 週後</td> <td>75</td> <td>-0.3±2.5</td> <td>N.S.</td> <td>N.S.</td> </tr> <tr> <td>飛散 4 週後</td> <td>72</td> <td>-0.2±2.5</td> <td>N.S.</td> <td>N.S.</td> </tr> <tr> <td>飛散 6 週後</td> <td>80</td> <td>-0.6±2.5</td> <td><math>p=0.0442^*</math></td> <td><math>p=0.0441^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散 8 週後</td> <td>74</td> <td>-1.3±2.1</td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散 10 週後</td> <td>45</td> <td>-1.5±2.4</td> <td><math>p=0.0002^*</math></td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散 12 週後</td> <td>23</td> <td>-1.1±2.3</td> <td><math>p=0.0346^*</math></td> <td><math>p=0.0441^*</math></td> </tr> <tr> <td>飛散 14 週後</td> <td>4</td> <td>-1.3±1.0</td> <td>N.S.</td> <td>N.S.</td> </tr> <tr> <td>終了時</td> <td>78</td> <td>-1.4±2.1</td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> <td><math>p=0.0001^*</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>※両側検定（*：<math>p&lt;0.05</math>、N.S.：<math>p\geq 0.05</math>）</p> <p>2) 各鼻症状スコア（平均±SD）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・くしゃみスコアは、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、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。</li> <li>・鼻汁スコアは、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、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（<math>p&lt;0.05</math>、対応のある t 検定）。</li> <li>・鼻閉スコアは、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、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（<math>p&lt;0.05</math>、対応のある t 検定）。</li> </ul>		例数	平均±SD	対応のある t 検定 <sup>**</sup>	Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>**</sup>	投与前	85	0.0±0.0	—	—	2 週後	72	-0.6±1.6	$p=0.0023^*$	$p=0.0015^*$	4 週後	55	-1.1±1.9	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$	6 週後	14	-1.4±2.0	$p=0.0238^*$	$p=0.0283^*$	飛散直前	72	-0.9±1.8	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$	飛散 2 週後	75	-0.3±2.5	N.S.	N.S.	飛散 4 週後	72	-0.2±2.5	N.S.	N.S.	飛散 6 週後	80	-0.6±2.5	$p=0.0442^*$	$p=0.0441^*$	飛散 8 週後	74	-1.3±2.1	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$	飛散 10 週後	45	-1.5±2.4	$p=0.0002^*$	$p=0.0001^*$	飛散 12 週後	23	-1.1±2.3	$p=0.0346^*$	$p=0.0441^*$	飛散 14 週後	4	-1.3±1.0	N.S.	N.S.	終了時	78	-1.4±2.1	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$
	例数	平均±SD	対応のある t 検定 <sup>**</sup>	Wilcoxon 符号付順位検定 <sup>**</sup>																																																																			
投与前	85	0.0±0.0	—	—																																																																			
2 週後	72	-0.6±1.6	$p=0.0023^*$	$p=0.0015^*$																																																																			
4 週後	55	-1.1±1.9	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$																																																																			
6 週後	14	-1.4±2.0	$p=0.0238^*$	$p=0.0283^*$																																																																			
飛散直前	72	-0.9±1.8	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$																																																																			
飛散 2 週後	75	-0.3±2.5	N.S.	N.S.																																																																			
飛散 4 週後	72	-0.2±2.5	N.S.	N.S.																																																																			
飛散 6 週後	80	-0.6±2.5	$p=0.0442^*$	$p=0.0441^*$																																																																			
飛散 8 週後	74	-1.3±2.1	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$																																																																			
飛散 10 週後	45	-1.5±2.4	$p=0.0002^*$	$p=0.0001^*$																																																																			
飛散 12 週後	23	-1.1±2.3	$p=0.0346^*$	$p=0.0441^*$																																																																			
飛散 14 週後	4	-1.3±1.0	N.S.	N.S.																																																																			
終了時	78	-1.4±2.1	$p=0.0001^*$	$p=0.0001^*$																																																																			

3) 鼻症状重症度スコア (平均±SD)			
	投与前	飛散直前	投与終了時
鼻症状 Symptom Score	1.8±0.9	1.5±0.9	1.3±0.8
鼻症状 Medication Score	0.17±0.34	0.13±0.40	0.09±0.35
鼻症状に対する Symptom Medication Score	2.02±1.05	1.59±1.10	1.39±0.89
2. 眼症状の評価 (平均±SD)			
	投与前	飛散直前	投与終了時
眼のかゆみスコア	0.4±0.7	0.3±0.5	0.3±0.6
流涙スコア	0.2±0.5	0.1±0.3	0.1±0.3
眼症状 Symptom Score	0.4±0.7	0.3±0.5	0.3±0.6
眼症状 Medication Score	0.05±0.17	0.06±0.15	0.67±0.23
眼症状に対する Symptom Medication Score	0.49±0.68	0.34±0.59	0.33±0.69
3. 日常生活の支障度 (平均±SD)			
日常生活の支障度スコアは、投与前 0.8±0.8、飛散直前 0.7±0.9、投与終了時 0.4±0.6 であった。			
4. 症状別改善度			
くしゃみの改善率：飛散直前 30.4%→投与終了時 38.7%			
鼻汁の改善率：飛散直前 40.3%→投与終了時 47.4%			
鼻閉の改善率：飛散直前 43.7%→投与終了時 66.2%で、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：飛散直前 30.8%→投与終了時 33.8%			
流涙の改善率：飛散直前 24.2%→投与終了時 33.3%			
日常生活の支障度の改善率：飛散直前 32.8%→投与終了時 52.2%			
【副作用発現率】			
副作用発現率は 3.3% (3/91 例) で、いずれの副作用も投与中あるいは投与終了後に消失又は軽快した。			
<b>まとめ</b> 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、本剤は鼻症状に対して経時的に有効性が認められた。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、有効性が得られたものと考えられた。さらに、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、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。以上、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が確認された。			

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験

《気管支喘息》

○使用成績調査

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査で、全国の医療機関 198 施設より 1,105 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 950 例における改善率は 87.8% (834/950 例) であり、承認時の改善率 72.4%を上回っていた。一方、安全性解析対象症例 991 例中 19 例 21 件に副作用が認められ、副作用発現率は 1.9%であった。主な副作用は皮膚・皮膚付属器障害 5 例 (0.5%)、消化管障害 4 例 (0.4%) 等であった。<sup>13)</sup>

○特別調査

プロスペクティブな中央登録方式による長期使用（1 年間以上）に関する特別調査で、全国の医療機関 91 施設より 446 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 405 例における改善率は 81.2% (329/405 例)、1 年以上使用した 265 例における改善率は 82.3% (218/265 例) であった。一方、安全性解析対象症例 430 例中 13 例 17 件に副作用が認められ、副作用発現率は 3.0%であった。1 年以上使用した症例の副作用発現状況は、1 年未満の症例と比較して、特に長期使用によるとみられる有意な発現頻度の増加や遅延性の副作用の発現は認められなかった。<sup>14)</sup>

○市販後臨床試験

承認条件として、小児を対象に血中濃度より用法・用量の妥当性を確認する市販後臨床試験を、3～14 歳の小児気管支喘息患者 23 例を対象に実施した（下記の「2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」を参照）。<sup>15)</sup>

《アレルギー性鼻炎》

○使用成績調査

プロスペクティブな中央登録方式による使用成績調査で全国の医療機関 184 施設より 970 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 713 例における改善率は 89.34% (637/713 例)、悪化率は 0.14% (1/713 例) であった。また、医師・家族の印象においても、「大変良い」及び「良い」を合わせた症例比率は、医師の印象では 87.18% (619/710 例)、家族の印象では 85.80% (592/690 例) であった。安全性解析対象症例 757 例における副作用は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

《気管支喘息》

小児気管支喘息患者（市販後臨床試験）

3～14 歳の小児気管支喘息患者 23 例を対象に、本剤を最長 8 週間投与し、使用開始 1 週間以降の任意の時点で 1 人あたり 1～3 回の採血により血漿中薬物濃度を測定した。副作用は頭痛 1 例、血小板増多 1 例の計 2 例に認められたが、重篤なものはなく、副作用発現率は 8.7% (2/23 例) であった。また、副作用（頭痛）発現により測定できなかった 1 例を除く総計 54 点 (22 例) の血漿中薬物濃度の検討から、本剤の承認用法・用量の妥当性が示された（血漿中濃度の詳細は「VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 2) 小児気管支喘息患者」を参照）。<sup>15)</sup>

《アレルギー性鼻炎》

該当しない

(7) その他

《気管支喘息》

〈小児〉

小児気管支喘息に対する二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の改善率は72.4% (160/221例)であった。

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	中等度改善以上の症例数	改善率 (%)
第II相比較試験 <sup>2)</sup>	42	31	73.8
第III相二重盲検比較試験 <sup>1)</sup>	91	65	71.4
第III相長期投与試験 <sup>3)</sup>	41	32	78.0
第III相長期投与試験 <sup>11)</sup>	47	32	68.1
合計	221	160	72.4

〈最終全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
74	86	41	20	0	221	72.4

例数

〈成人(参考)〉

- 1) 成人気管支喘息に対する二重盲検比較試験において、カプセル剤の有用性が認められた。また、喘息症状の軽減、併用治療薬剤の減量、肺機能の改善効果が認められた。<sup>参考1)</sup>

〈全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	中等度改善以上 (%)
7	36	17	13	1	0	0	74	58.1

例数

- 2) 成人気管支喘息に対する二重盲検比較試験を含むカプセル剤での臨床試験において、改善以上と判定された症例は334例中217例(65.0%)であった。

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	中等度改善以上の症例数	改善率 (%)
第Ⅱ相比較試験 <sup>参考2)</sup>	25	19	76.0
第Ⅱ相二重盲検比較試験 <sup>参考1)</sup>	74	43	58.1
第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>参考3)</sup>	82	53	64.6
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>参考4)</sup>	43	27	62.8
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>参考5)</sup>	39	25	64.1
第Ⅲ相長期投与試験 <sup>参考6)</sup>	39	27	69.2
第Ⅲ相長期投与試験 <sup>参考7)</sup>	32	23	71.9
合計	334	217	65.0

〈最終全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
49	168	75	39	3	334	65.0

例数

《アレルギー性鼻炎》

〈小児〉

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者(4~14歳)に対する二重盲検比較試験において、最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量(1群63~67例)について、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった。<sup>7)</sup> また、小児の季節性アレルギー性鼻炎患者(通年性アレルギー性鼻炎合併例を含む)(10~14歳)に対する二重盲検クロスオーバー比較試験(花粉曝露試験)において、花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積(36例)について、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった。<sup>8)</sup> なお、小児の季節性アレルギー性鼻炎<sup>9,10)</sup> 及び成人の通年性アレルギー性鼻炎<sup>参考8)</sup> に対する有効性に加えて、成人と小児の本剤の血中濃度の類似性(「Ⅶ. 2. 薬物速度論的パラメータ(1)解析方法」の項参照)等より、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性は認められると考えられた。

〈成人(参考)〉

- 1) 成人の通年性アレルギー性鼻炎に対するカプセル剤での二重盲検比較試験において、病型別の改善率は鼻閉を含む病型では61.2% (79/129例)、鼻閉を含まない病型では54.5% (12/22例)であった。また、症状別の改善率は鼻閉では71.8% (94/131例)、鼻汁では60.3% (76/126例)、くしゃみでは54.4% (68/125例)であった。<sup>参考8)</sup>

〈病型別改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
鼻閉を含む	18	61	33	17	0	129	61.2
鼻閉を含まない	4	8	5	5	0	22	54.5

例数

〈症状別改善度〉

	消失	著明改善	改善	不変	悪化	計	改善以上 (%)
鼻閉	35	10	49	37	0	131	71.8
鼻汁	21	7	48	46	4	126	60.3
くしゃみ	27	6	35	55	2	125	54.4

例数

〈最終全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
22	69	38	22	0	151	60.3

例数

- 2) 成人アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験を含むカプセル剤での臨床試験において、改善以上と判定された症例は358例中235例(65.6%)であった。

〈臨床試験別改善率〉

	総症例数	中等度改善以上の症例数	改善率 (%)
前期第Ⅱ相比較試験 <sup>参考9)</sup>	28	17	60.7
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 <sup>参考10)</sup>	56	36	64.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>参考8)</sup>	151	91	60.3
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>参考11)</sup>	47	35	74.5
第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>参考12)</sup>	26	19	73.1
第Ⅲ相長期投与試験 <sup>参考13)</sup>	50	37	74.0
合計	358	235	65.6

例数

〈最終全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上 (%)
74	161	84	37	2	358	65.6

例数

- 3) カプセル剤単独群とカプセル剤に他の抗アレルギー剤を併用した群との直接比較は行わなかった。一方、カプセル剤に他の抗アレルギー剤を併用した群とカプセル剤以外の抗アレルギー剤単独群との封筒法による群間比較試験において、改善以上と判定された症例は併用群で26例中19例(73.1%)、単独群で20例中6例(30.0%)であった。<sup>参考12)</sup>

〈参考：1歳未満の小児（乳児）を対象に実施した気管支喘息・再審査終了時以降の使用実態調査〉

○レトロスペクティブ調査（調査期間：2007年2月～11月）

1歳未満の気管支喘息患者を対象としたレトロスペクティブ（調査対象期間：2005年1月～2006年12月に投与開始した症例）な連続調査方式による使用実態調査で、全国の医療機関72施設より237例の症例を収集した。有効性解析対象症例207例における改善率は86.0%（178/207例）で、背景要因別の検討では背景による影響は認められなかった（下表参照）。一方、安全性解析対象症例219例中5例5件に副作用が認められ、副作用発現率は2.3%（「Ⅷ. 8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表等（1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）であり、全ての症例で「回復」又は「軽快」した。<sup>16)</sup>

○プロスペクティブ調査（調査期間：2007年2月～2008年1月）

1歳未満の気管支喘息患者を対象としたプロスペクティブな中央登録方式による使用実態調査で、全国の医療機関93施設より192例の症例を収集した。有効性解析対象症例173例における改善率は91.9%（159/173例）で、背景要因別の検討では背景による影響は認められなかった（下表参照）。一方、安全性解析対象症例184例中に副作用の発現は認められなかった（「Ⅷ. 8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表等（1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。<sup>17)</sup>

背景要因別検討結果（有効性）

		レトロスペクティブ調査			プロスペクティブ調査			
		症例数	改善以上の 症例数 (改善率)	$\chi^2$ 検定	症例数	改善以上の 症例数 (改善率)	$\chi^2$ 検定	
全 例		207	178 (86.0%)	—	173	159 (91.9%)	—	
性 別	男	149	126 (84.6%)	N.S.	120	111 (92.5%)	N.S.	
	女	58	52 (89.7%)		53	48 (90.6%)		
月 齢	3 ヶ月未満	8	7 (87.5%)	N.S.	6	6 (100.0%)	N.S.	
	3～6 ヶ月未満	36	33 (91.7%)		39	34 (87.2%)		
	6～9 ヶ月未満	84	73 (86.9%)		70	63 (90.0%)		
	9 ヶ月以上	79	65 (82.3%)		58	56 (96.6%)		
重症度 (発作型) 分類	間欠型	41	36 (87.8%)	N.S.	55	50 (90.9%)	N.S.	
	軽症持続型	76	68 (89.5%)		74	69 (93.2%)		
	中等度持続型	68	55 (80.9%)		39	36 (92.3%)		
	重症持続型1	18	15 (83.3%)		4	3 (75.0%)		
	重症持続型2	1	1 (100.0%)		—	—		
	不明	3	3 (100.0%)	—	1	1 (100.0%)	—	
体 重	7kg 未満	30	28 (93.3%)	N.S.	30	28 (93.3%)	N.S.	
	7～10kg 未満	141	123 (87.2%)		123	113 (91.9%)		
	10kg 以上	25	19 (76.0%)		18	17 (94.4%)		
	不明	11	8 (72.7%)		—	2		1 (50.0%)
病 型	アトピー型	89	74 (83.1%)	N.S.	68	61 (89.7%)	—	
	非アトピー型	74	63 (85.1%)		46	41 (89.1%)		
	不明	44	41 (93.2%)		59	57 (96.6%)		
アトピー 素 因	無	71	59 (83.1%)	N.S.	58	54 (93.1%)	—	
	有	73	63 (86.3%)		45	40 (88.9%)		
	不明	63	56 (88.9%)		—	70		65 (92.9%)
合併症	無	82	73 (89.0%)	N.S.	75	71 (94.7%)	N.S.	
	有	125	105 (84.0%)		98	88 (89.8%)		
	内 訳	呼吸器	76	68 (89.5%)	—	77	69 (89.6%)	—
		アレルギー系	44	36 (81.8%)		24	21 (87.5%)	
入 院 ・ 外 来	外 来	161	142 (88.2%)	N.S.	142	130 (91.5%)	N.S.	
	入 院	44	34 (77.3%)		31	29 (93.5%)		
	不明	2	2 (100.0%)		—	—		—

N.S. : 有意差なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

モンテルカストナトリウム

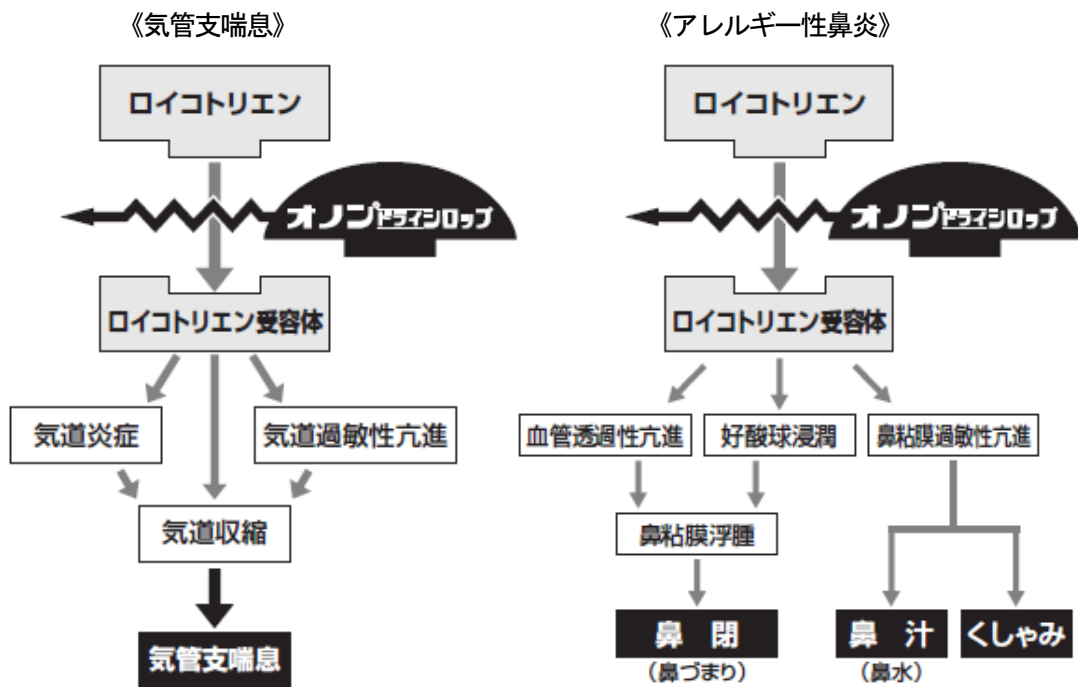
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は気管支喘息の基本的病態形成に深く関与しているロイコトリエンの受容体を選択的に結合してその作用に拮抗し、気道収縮反応、気道の血管透過性亢進、気道粘膜の浮腫及び気道過敏性の亢進を抑制し、気管支喘息患者の臨床症状及び肺機能を改善させる。

また、本剤は鼻閉、鼻汁、くしゃみを三大主徴とするアレルギー性鼻炎の特徴的病態の成立に重要な役割を演じていることが示唆されているロイコトリエンの受容体を選択的に結合してその作用に拮抗し、鼻腔通気抵抗上昇、好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫、鼻粘膜過敏性を抑制し、さらに鼻粘膜過敏性抑制作用を介して間接的に、ヒスタミン、アセチルコリン及びその他の非特異的な刺激によるくしゃみや鼻汁等の臨床症状を改善する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗作用

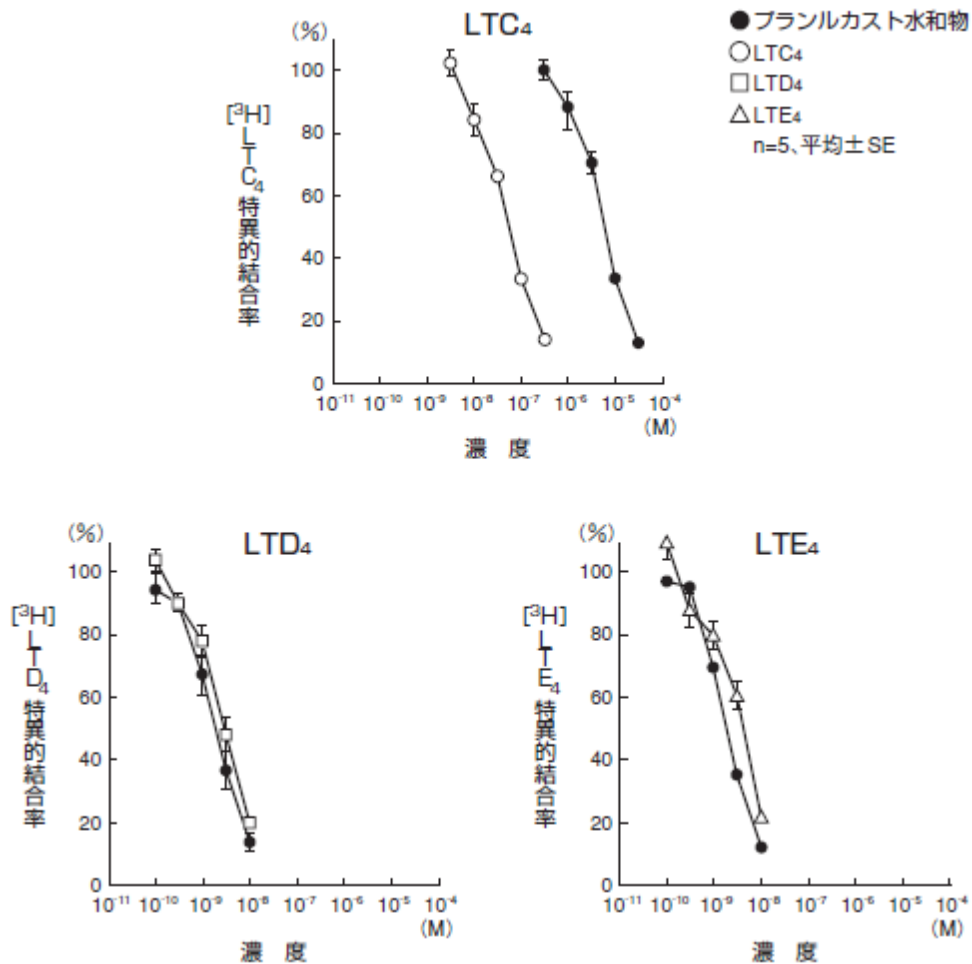
成熟モルモット肺膜分画及び成熟モルモット鼻粘膜膜分画において、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>の受容体に選択的に結合してその作用に拮抗する。また、ヒスタミン、アセチルコリン及びセロトニン等には拮抗作用を示さず、アラキドン酸代謝酵素にもほとんど影響を与えない (*in vitro*)。<sup>18,19)</sup>

幼若及び成熟モルモット肺膜分画のLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>の受容体に選択的に結合してその作用に拮抗し、その阻害定数値は両動物間ではほぼ同程度であった (*in vitro*)。<sup>20)</sup>

ロイコトリエン受容体拮抗作用 (*in vitro*)

	プランルカスト水和物 濃度	Ki 値 (nM)		
		LTC <sub>4</sub>	LTD <sub>4</sub>	LTE <sub>4</sub>
幼若モルモット肺膜分画	10 <sup>-10</sup> ~3×10 <sup>-5</sup> M	5460 ± 740	1.21 ± 0.42	1.21 ± 0.11
成熟モルモット肺膜分画	10 <sup>-10</sup> ~3×10 <sup>-5</sup> M	5070 ± 1060	1.08 ± 0.34	0.97 ± 0.11

平均値 ± 標準偏差



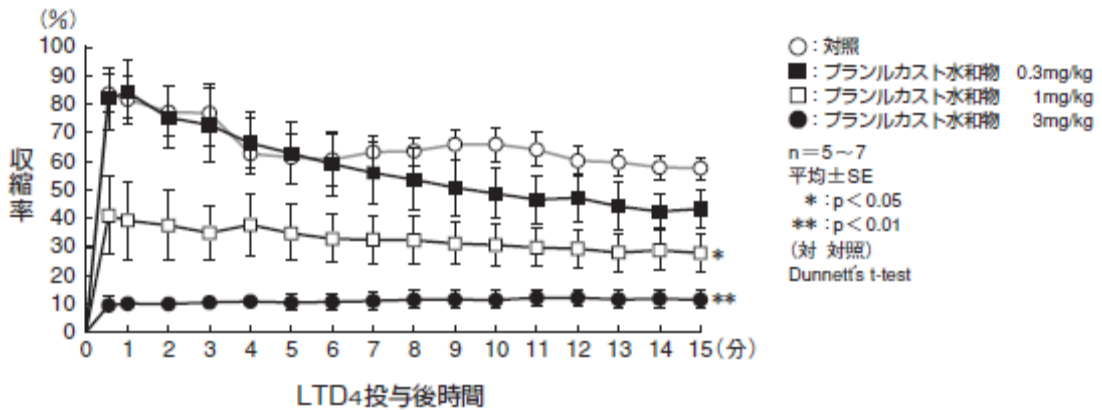
ロイコトリエン受容体拮抗作用 (*in vitro*) <sup>21)</sup>

試験方法

幼若モルモット肺より LT 受容体を含む膜分画を調製し、[<sup>3</sup>H] LTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub> 及びプランルカスト水和物と 25°C、30 分間インキュベートした後、結合した [<sup>3</sup>H] LT を分離し、液体シンチレーションカウンターで測定した。

## 2) 気道収縮抑制作用

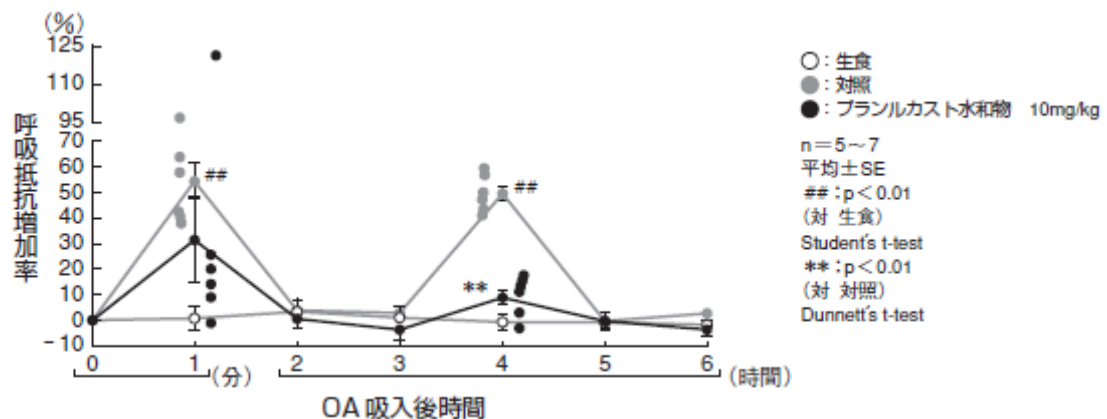
- ①成人気管支喘息患者にカプセル剤を経口投与すると、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>吸入による気道収縮反応を抑制する。<sup>22)</sup>
- ②成人気管支喘息患者にカプセル剤を経口投与すると、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制する。<sup>22)</sup>
- ③成人気管支攣縮型喘息患者の気道収縮反応を抑制する。<sup>23)</sup>
- ④幼若及び成熟の感作モルモットの抗原誘発気道収縮を経口投与で抑制する。<sup>20,24)</sup>
- ⑤幼若及び成熟のモルモット、ヒトの摘出気道平滑筋のLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>による収縮を抑制する (*in vitro*)。<sup>18,25)</sup>



ロイコトリエンD<sub>4</sub>による気道収縮に対する抑制作用 (幼若モルモット) <sup>20)</sup>

### 試験方法

幼若モルモットの気管にカニューレを挿入し、圧トランスデューサーを接続して気道収縮反応を測定した。結果は気道を完全に閉塞して得られる最大通気圧に対する百分率で表した。各種濃度のبرانلکاست水和物はLTD<sub>4</sub>静脈内投与1時間前に経口投与した。



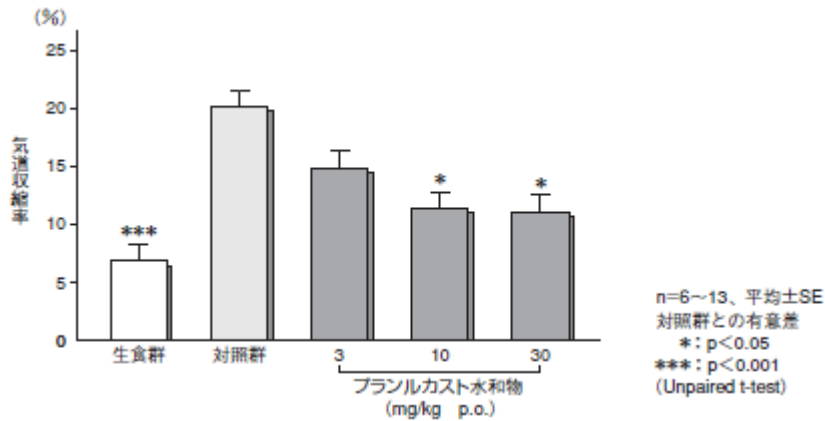
即時型及び遅発型の気道収縮反応に対する抑制作用 (幼若モルモット) <sup>20)</sup>

### 試験方法

卵白アルブミン (OA) 感作幼若モルモットに二相性の喘息反応を惹起し、呼吸抵抗 (Rrs) を算出した。結果は卵白アルブミン吸入前の Rrs 値に対する変化率 (%) で表した。برانلکاست水和物は卵白アルブミン吸入1時間前に経口投与した。

### 3) 気道過敏性抑制作用

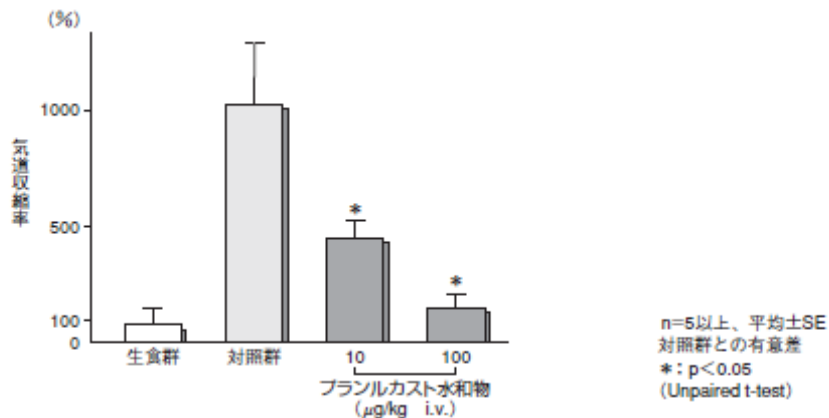
- ①成人気管支喘息患者にカプセル剤を経口投与すると、メサコリンに対する気道過敏性を改善する。<sup>26)</sup>
- ②成熟モルモットの抗原吸入によるアセチルコリン又はヒスタミンの気道過敏性の亢進を経口投与で、また LT によるヒスタミンの気道過敏性の亢進を静脈内投与で抑制する。<sup>24,27,28)</sup>



#### 卵白アルブミン吸入による気道過敏性に対する抑制作用 (成熟モルモット) <sup>24)</sup>

##### 試験方法

卵白アルブミン感作成熟モルモットに抗原吸入を行い、4 時間後にアセチルコリンによる気道収縮を測定した。プラニルカスト水和物は抗原吸入 1 時間前に経口投与した。



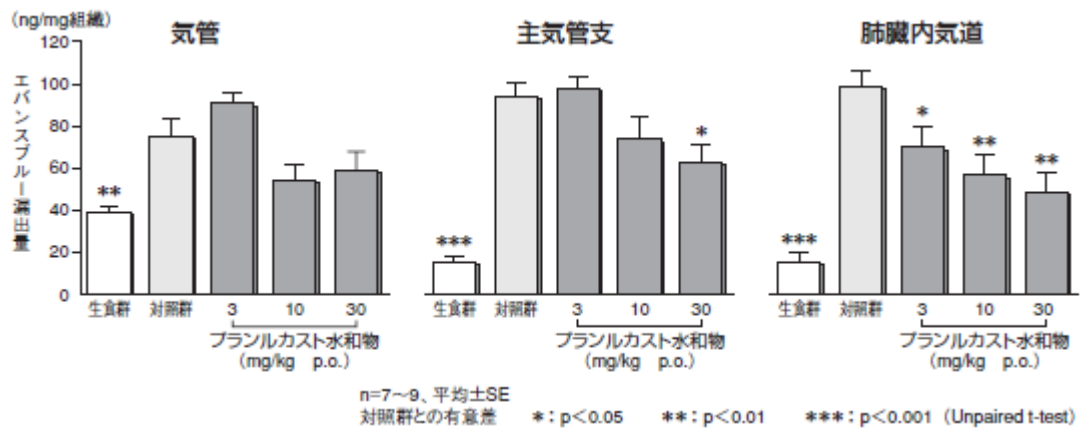
#### ロイコトリエン D<sub>4</sub>による気道過敏性に対する抑制作用 (成熟モルモット) <sup>28)</sup>

##### 試験方法

成熟モルモットに LTD<sub>4</sub> 3 μg/kg を静脈内投与し、投与前後でヒスタミン 1.8 μg/kg の静脈内投与による気道収縮を測定した。LT 又は生理食塩液投与前のヒスタミンに対する気道収縮を 100%として、投与後の気道収縮の比を求め、気道過敏性の指標とした。プラニルカスト水和物は LTD<sub>4</sub> 投与 30 分前に静脈内投与した。

4) 気道の血管透過性及び粘膜浮腫の抑制作用 (抗炎症作用)

①成熟モルモットの抗原誘発による気道の血管透過性の亢進を経口投与で抑制する。<sup>29)</sup>

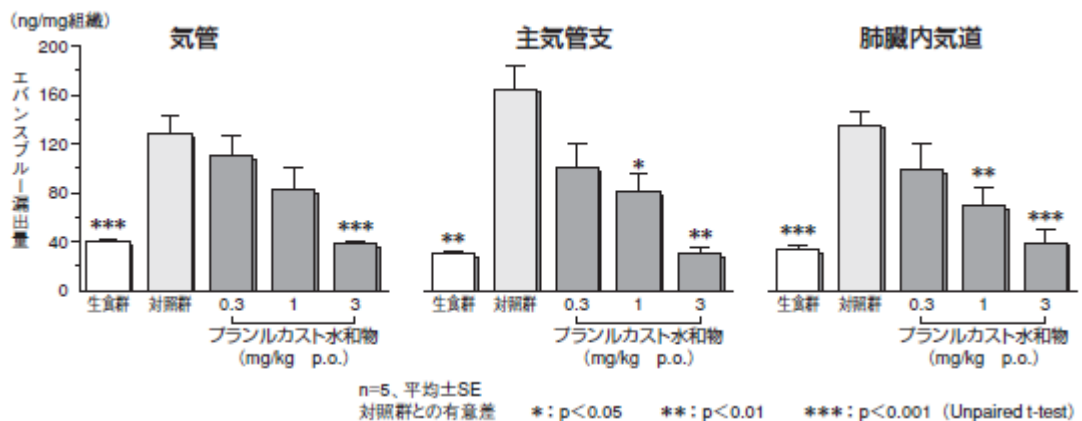


卵白アルブミン誘発による血管透過性亢進に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作成熟モルモットにエバンスブルーを含む卵白アルブミンを静脈内投与し、10分後に肺と気道を摘出してエバンスブルーの漏出を指標として血管透過性を調べた。プラシルカスト水和物は卵白アルブミン投与の1時間前に経口投与した。

②モルモットの LTD<sub>4</sub>による気道の血管透過性の亢進を経口投与で抑制する。<sup>30)</sup>

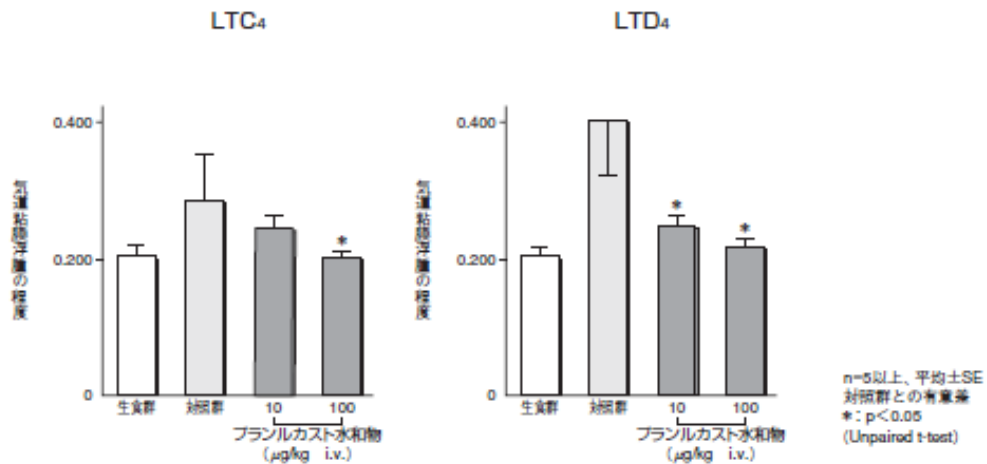


ロイコトリエン D<sub>4</sub>による血管透過性亢進に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

成熟モルモットに LTD<sub>4</sub> 2 μg/kg を静脈内投与し、10分後に肺と気道を摘出してエバンスブルーの漏出を指標として血管透過性を調べた。プラシルカスト水和物は LTD<sub>4</sub> 投与の1時間前に経口投与した。

③成熟モルモットの LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>による気道粘膜の浮腫形成を静脈内投与で抑制する。<sup>28)</sup>



気道粘膜の浮腫形成に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

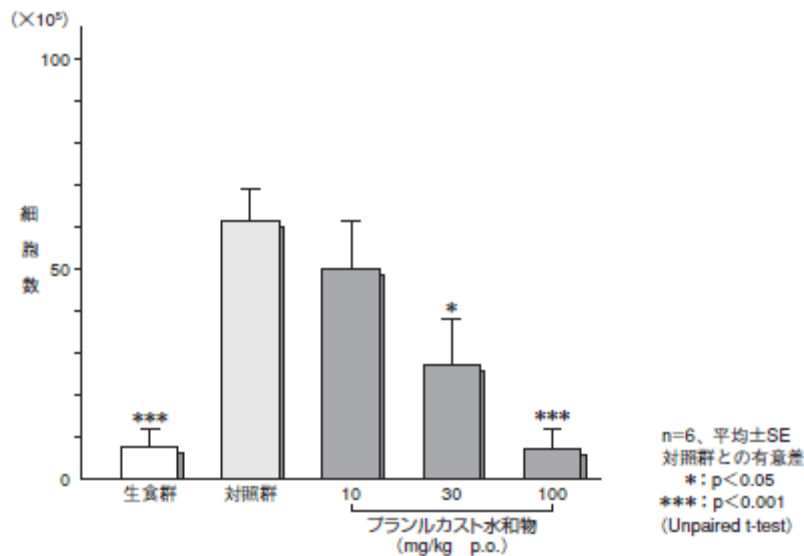
成熟モルモットに LTC<sub>4</sub> 又は D<sub>4</sub> 3 μg/kg を静脈内投与し、気道粘膜浮腫形成に対する作用を調べた。プラフルカスト水和物は LTC<sub>4</sub> 又は D<sub>4</sub> 投与 30 分前に静脈内投与した。

$$\text{気道粘膜浮腫の程度} = \frac{A_0 - A_1}{A_0}$$

- A<sub>0</sub>: 気管支断面積
- A<sub>1</sub>: 気管支の気道の断面積
- A<sub>0</sub>-A<sub>1</sub>: 気管支で気道以外の占める面積



④成熟モルモットの抗原誘発による気管支肺胞洗浄液中への好酸球浸潤を経口投与で抑制する。<sup>24)</sup>



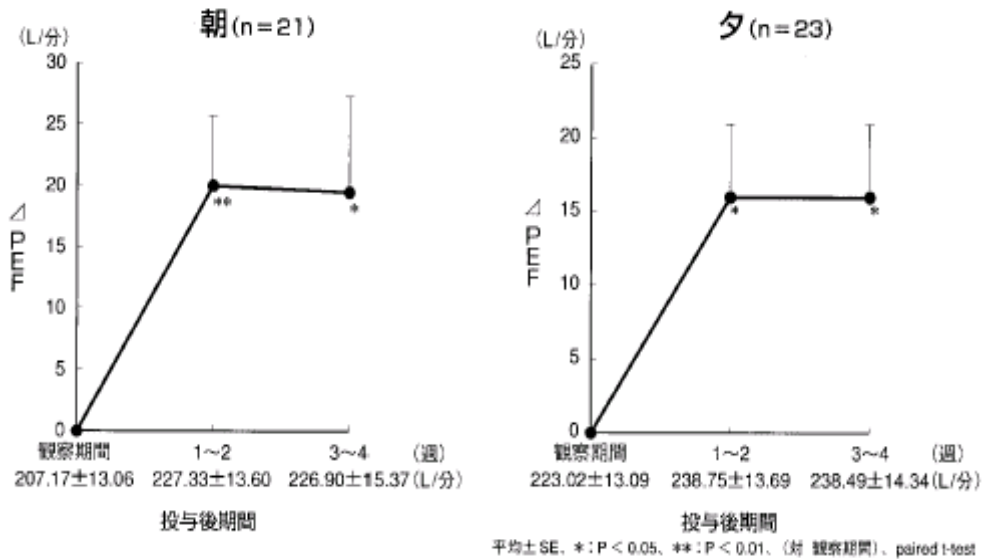
気管支肺胞洗浄液中への好酸球浸潤に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作成熟モルモットに卵白アルブミンを吸入させ、24 時間後、気管支肺胞洗浄液中への好酸球数を測定した。プラフルカスト水和物は卵白アルブミン吸入 1 時間前と 6 時間後に経口投与した。

5) 肺機能の改善作用

- ①成人気管支喘息患者にカプセル剤を経口投与すると、努力性呼気1秒量及び最大呼気流量を改善する。<sup>31,32)</sup>
- ②小児気管支喘息患者に本剤を経口投与すると、最大呼気流量を改善する。<sup>1)</sup>



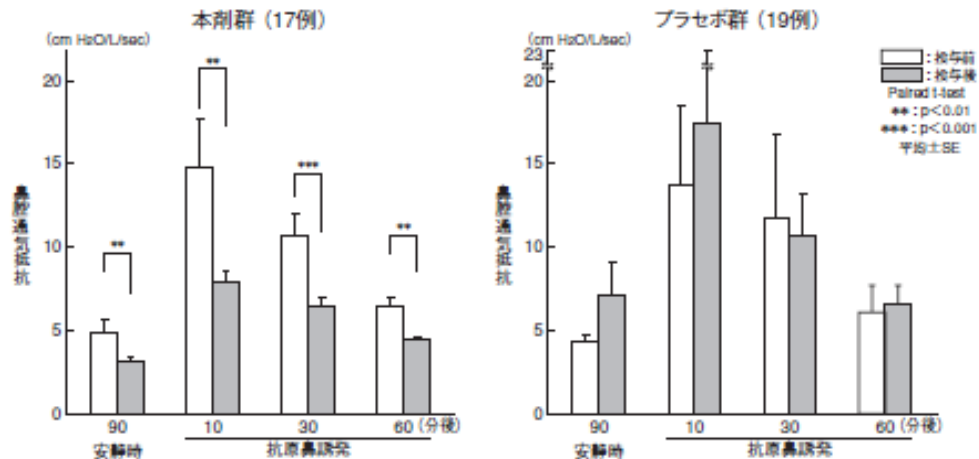
肺機能 (ピークフロー値) の改善効果 (小児気管支喘息患者)

試験方法

小児気管支喘息患者を対象に、2週間の観察期間の後、本剤 70mg/kg/日を1日2回朝食後及び夕食後に4週間内服した。ピークフロー値は、ピークフローメーターを用いて朝、夕に測定した。

6) 鼻腔通気抵抗上昇抑制作用

- ①成人通年性アレルギー性鼻炎患者にカプセル剤を経口投与すると、抗原鼻誘発による鼻腔通気抵抗の上昇を抑制する。<sup>33)</sup>

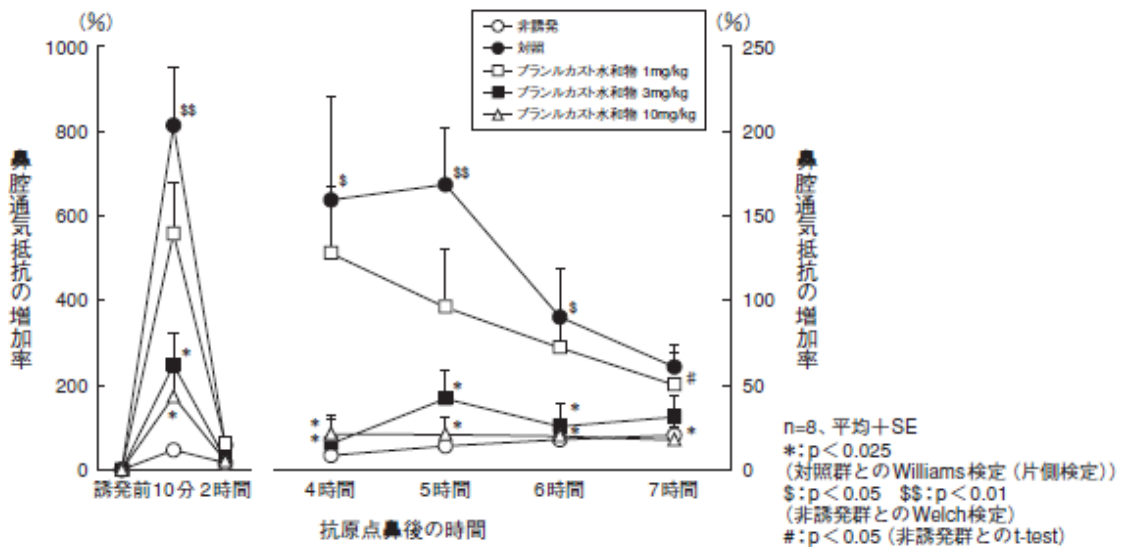


鼻腔通気抵抗上昇抑制効果 (成人通年性鼻アレルギー患者)

試験方法

成人通年性鼻アレルギー患者 36 例を対象に、カプセル剤投与群 (1回 225mg、1日2回朝食後及び夕食後に内服、1日量 450mg) とプラセボ群にハウスダスト抗原鼻誘発試験を行った。1回目の抗原鼻誘発試験後にカプセル剤及びプラセボを7日間内服させ、2回目の誘発試験を行い、鼻腔通気抵抗の変化を測定した。

②幼若及び成熟の感作モルモットの抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇を経口投与で抑制する。<sup>34,35)</sup>

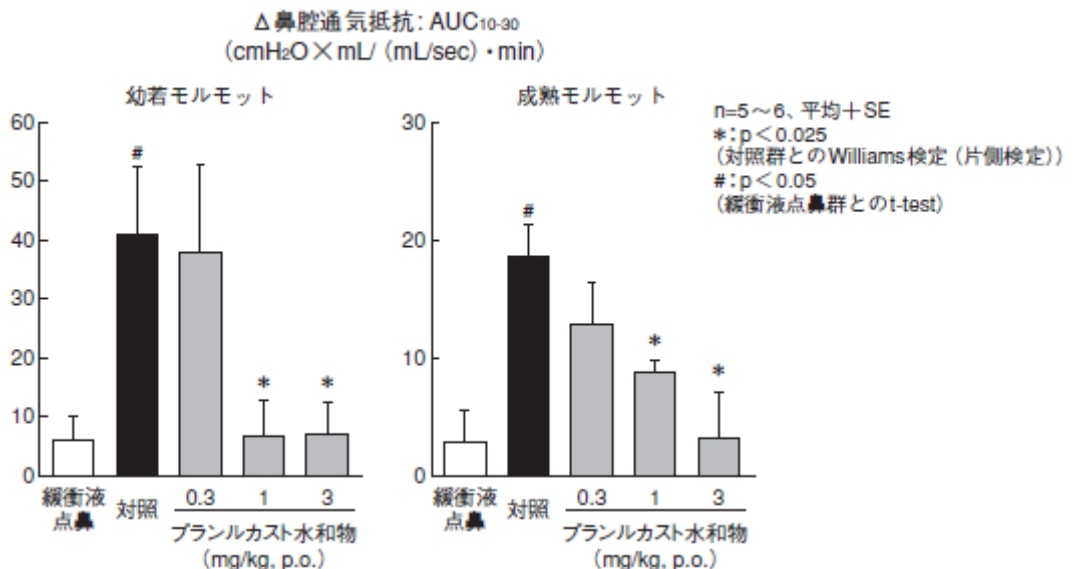


鼻腔通気抵抗上昇に対する抑制作用 (幼若モルモット) <sup>35)</sup>

試験方法

卵白アルブミン感作幼若モルモット (4 週齢) を用い、感作 14 日後に 1mg の卵白アルブミン又は生理食塩液を 20  $\mu$ L ずつ両鼻腔に点鼻し、ダブルフロープレステチモグラフ法を用いて点鼻 10 分後、2、4、5、6 及び 7 時間後の鼻腔通気抵抗を測定した。鼻腔通気抵抗の増加率は点鼻前における抵抗値から算出した。プランルカスト水和物は抗原点鼻の 1 時間前に経口投与した。

③幼若及び成熟のモルモットのLTD<sub>4</sub>による鼻腔通気抵抗の上昇を経口投与で抑制する。<sup>36)</sup>



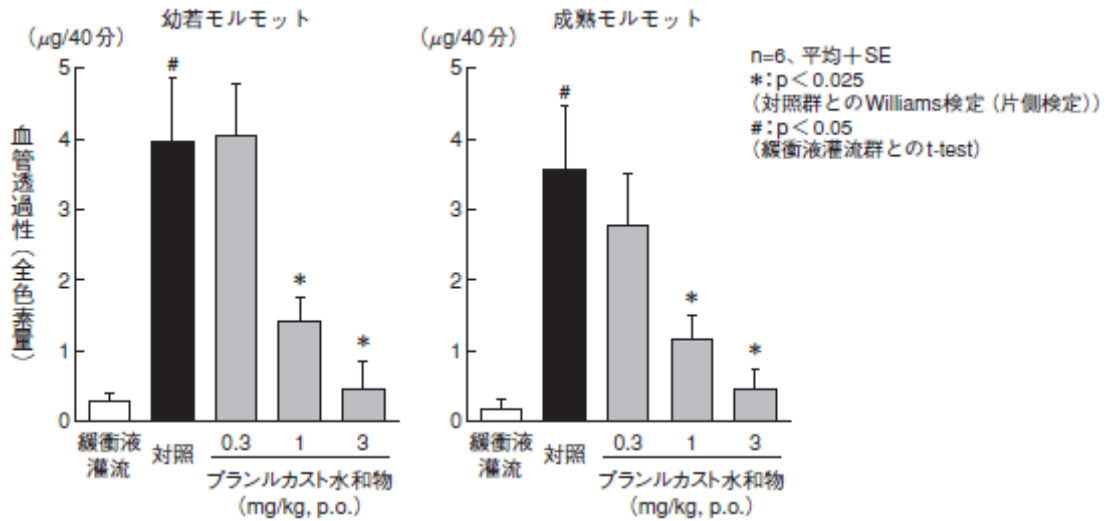
ロイコトリエン D<sub>4</sub> 誘発鼻腔通気抵抗の上昇に対する抑制作用 (幼若及び成熟モルモット)

試験方法

意識下の幼若 (3 週齢) 及び成熟 (7 週齢) モルモットに LTD<sub>4</sub> (5  $\mu$ g) 又は緩衝液を 20  $\mu$ L ずつ両鼻腔に点鼻し、ダブルフロープレステチモグラフ法を用いて点鼻 10、20 及び 30 分後の鼻腔通気抵抗を測定した。プランルカスト水和物は LTD<sub>4</sub> 又は緩衝液の点鼻 1 時間前に経口投与した。

7) 鼻粘膜の血管透過性抑制作用

① 幼若及び成熟のモルモットのLTD<sub>4</sub>による血管透過性の亢進を経口投与で抑制する。<sup>37)</sup>

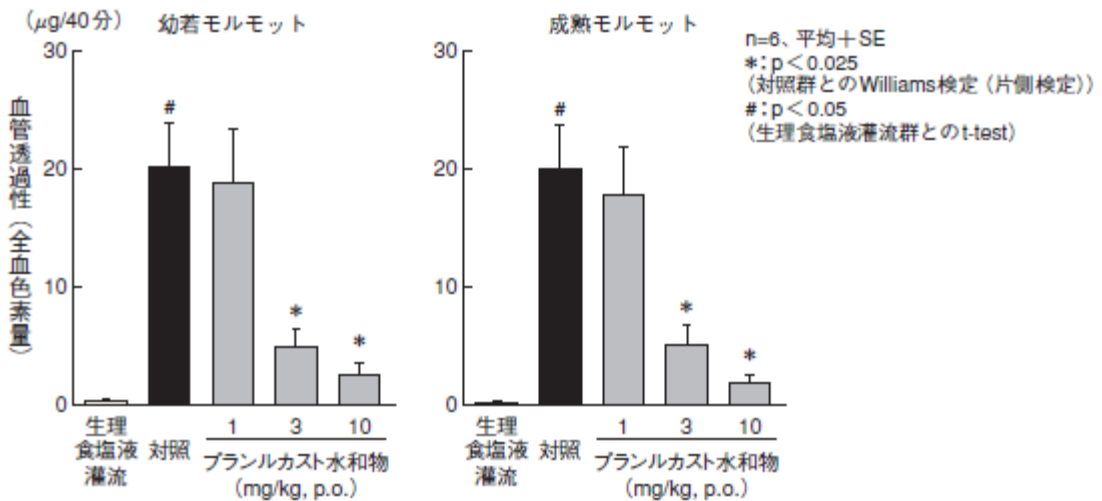


ロイコトリエンD<sub>4</sub>誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する作用 (幼若及び成熟モルモット)

試験方法

幼若 (3 週齢) 及び成熟 (7 週齢) モルモットの鼻腔内を LTD<sub>4</sub> (0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で 10 分間灌流し、さらに鼻腔内を灌流液で 30 分間灌流して灌流液を回収した。灌流液中のエバンスブルーの漏出を指標として血管透過性を調べた。プラフルカスト水和物は LTD<sub>4</sub> 投与の 1 時間前に経口投与した。

② 幼若及び成熟のモルモットの抗原誘発による血管透過性の亢進を経口投与で抑制する。<sup>37)</sup>



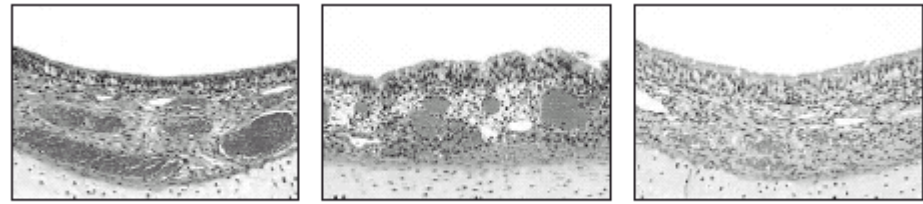
抗原誘発内因性 cysLTs 関与の鼻粘膜血管透過性亢進に対する作用 (幼若及び成熟モルモット)

試験方法

幼若 (4 週齢) 及び成熟 (7 週齢) 卵白アルブミン感作成熟モルモットを用い、感作 14~20 日後に鼻腔内を 0.01w/v%OVA 又は生理食塩液で 10 分間灌流し、さらに鼻腔内を生理食塩液で 30 分間灌流して灌流液を回収した。灌流液中のエバンスブルー濃度を吸光光度法にて算出し、エバンスブルーの総漏出色素量を鼻粘膜血管透過性の指標とした。プラフルカスト水和物は OVA 又は生理食塩液による鼻腔内灌流開始 1 時間前に経口投与した。

8) 好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫の抑制作用

①成熟の感作モルモットの抗原誘発による好酸球浸潤を伴う鼻粘膜の浮腫を経口投与で抑制する。<sup>34)</sup>

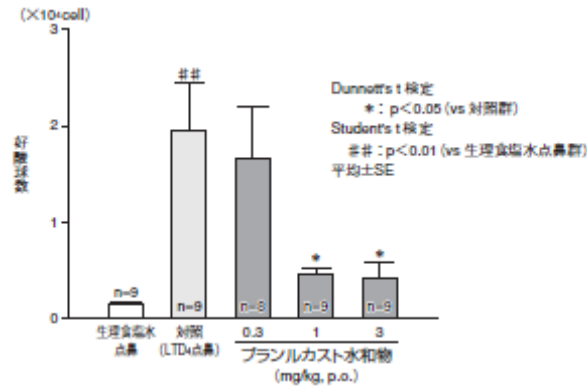


鼻粘膜浮腫の抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作成熟モルモットを用い、卵白アルブミン (OVA : 0.1~1%、各 40  $\mu$ L) を両鼻腔に連続点鼻 (感作 22、24、27、31 及び 36 日目) した。41 日目に 1%卵白アルブミンを点鼻し、4 時間後に鼻粘膜組織を採取し、ヘマトキシリン・エオジン染色切片の病理組織所見を顕微鏡下で観察した。ブランルカスト水和物は各抗原点鼻の 1 時間前に経口投与した。

②成熟モルモットの LTD<sub>4</sub> による鼻腔内好酸球浸潤を経口投与で抑制する。<sup>19)</sup>



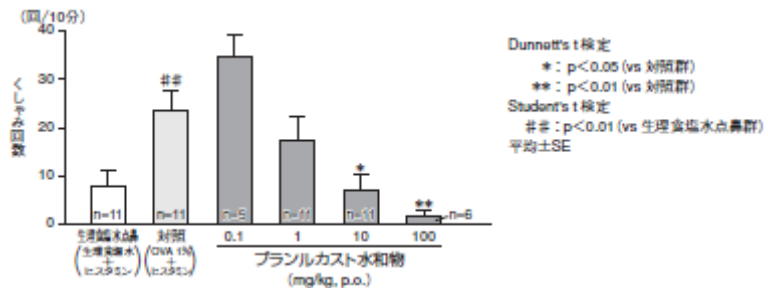
ロイコトリエン D<sub>4</sub> による鼻腔内好酸球浸潤に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

成熟モルモットに LTD<sub>4</sub> (3  $\mu$ g/site) を点鼻し、8 時間後に鼻腔内洗浄を行った。浸潤細胞の塗抹標本を作製後、メイ・ギムザ染色を用いて好酸球数を測定した。ブランルカスト水和物は LTD<sub>4</sub> 点鼻 1 時間前に経口投与した。

9) 鼻粘膜過敏性抑制作用

①成熟の感作モルモットの抗原誘発によるヒスタミンに対するくしゃみ反応の増強を経口投与で抑制する。<sup>38)</sup>

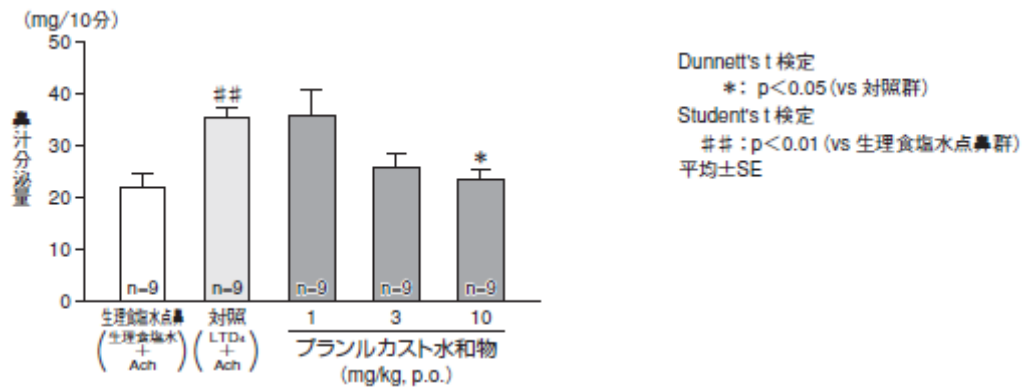


抗原誘発によるくしゃみ反応亢進に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作成熟モルモットを用い、感作 21 日後に抗原 (1%) を各 40  $\mu$ L ずつ両鼻腔に点鼻し、1 時間後にヒスタミン (0.3mg/40  $\mu$ L) を各 20  $\mu$ L ずつ両鼻腔に点鼻。ヒスタミン点鼻後、10 分間くしゃみの発現回数を測定した。ブランルカスト水和物は抗原点鼻 1 時間前に経口投与した。

②成熟モルモットの LTD<sub>4</sub>による鼻汁分泌反応の亢進を経口投与で抑制する。38)

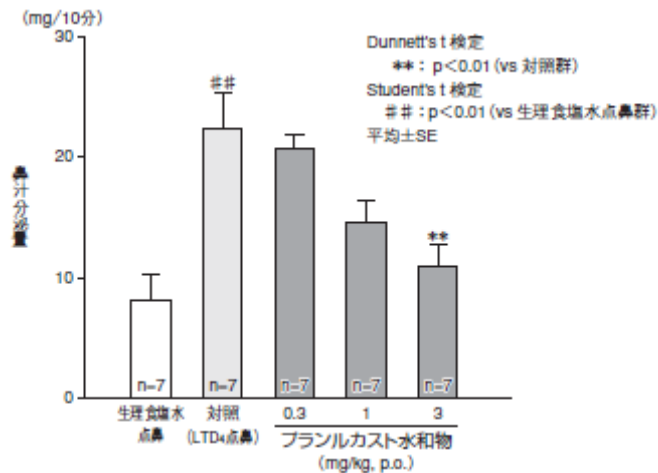


ロイコトリエン D<sub>4</sub>による鼻汁分泌反応亢進に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

成熟モルモットに LTD<sub>4</sub> (10 μg/site) を、その 1 時間後にアセチルコリン (1mg/site) を両鼻腔に点鼻して、鼻汁分泌亢進を誘発した。アセチルコリン点鼻後、10 分間鼻汁分泌量を測定した。プランルカスト水和物は抗原点鼻 1 時間前に経口投与した。

③成熟モルモットの LTD<sub>4</sub>による鼻汁分泌量の増加を経口投与で抑制する。19)



ロイコトリエン D<sub>4</sub>による鼻汁分泌量に対する抑制作用 (成熟モルモット)

試験方法

成熟モルモットを麻酔し、気道を切断後肺側及び鼻側に気道カニューレを挿入した後、LTD<sub>4</sub> (1 μg/site) を点鼻し、10 分間鼻汁分泌量を測定した。プランルカスト水和物は LTD<sub>4</sub>点鼻 1 時間前に経口投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

薬理試験におけるモルモットの有効血漿中濃度より100ng/mL以上と推定される。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

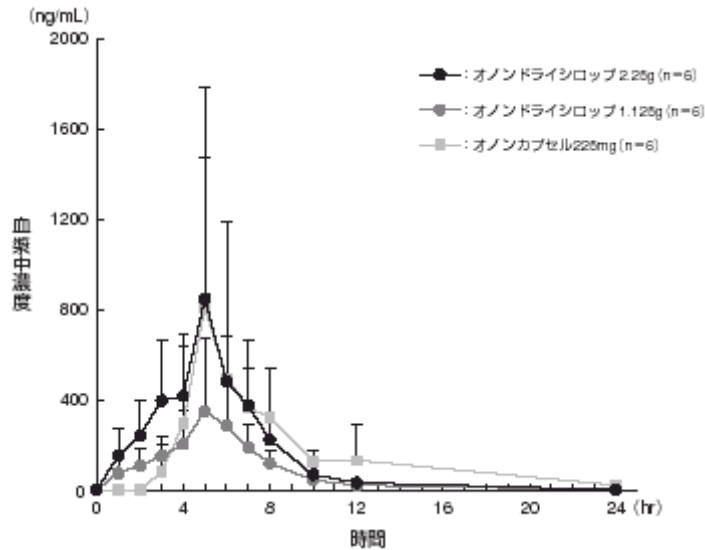
健康成人6例に本剤2.25g（プラシルカスト水和物225mg含有）を食後に単回経口投与すると、血漿中薬物濃度は約5時間で最高に達し、その濃度は859ng/mLで、血漿中半減期は約1.5時間であり、AUCは3,487ng・hr/mLである。<sup>5)</sup>

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
5.17±0.41	859±650	3487±1807	1.48±0.30

平均値±標準偏差

#### ドライシロップ剤とカプセル剤での吸収比較試験

健康成人6例に本剤1.125g、2.25g（プラシルカスト水和物として112.5mg、225mg）及びカプセル剤225mgを単回経口投与（食後30分）した結果、両製剤の薬物動態パラメータの各指標は下表のとおりであり、吸収性に差がないことが示された。<sup>5)</sup>



剤型	ドライシロップ剤		カプセル剤
	225mg	112.5mg	225mg
プラシルカスト水和物として			
Tmax (hr)	5.17±0.41	5.50±0.84	8.00±3.23
Cmax (ng/mL)	859±650	383±314	929±885
AUC (ng・hr/mL)	3487±1807	1696±1006	3903±1873
T <sub>1/2</sub> (hr) *1	1.48±0.30	1.65±0.39	1.28±0.09*2

平均値±標準偏差

\*1: Tmax から投与12時間後までの間で算出。

\*2: n=4 (6例中2例は消失相が得られず算出できなかった。)

2) 小児気管支喘息患者

3～14 歳の小児気管支喘息患者 22 例に本剤 70mg/kg/日（プラシルカスト水和物として 7mg/kg/日）を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に最長 8 週間投与し、使用開始 1 週間以降の任意の時点で投与後 1～3 時間、4～6 時間、8～10 時間の血漿中薬物濃度を測定すると、血漿中薬物濃度は 1～3 時間で最高に達し、その後経時的に減少した。また、7 歳未満（幼児期）と 7 歳以上（学童期）に分けた薬物濃度の推移を下表に示した。<sup>15)</sup>

小児気管支喘息患者の薬物濃度 (ng/mL) の推移

	1～3 時間	4～6 時間	8～10 時間
全 例 (22 例)	472±324	305±192	64±27
7 歳未満 (幼児期)	477±114	310±161	68±32
7 歳以上 (学童期)	466±497	299±226	60±22

平均値±標準偏差

3) 年齢、男女間での血漿中薬物濃度の比較 (外国人データ：カプセル剤)

若年者 (19 例、平均年齢 30 歳) と高齢者 (18 例、平均年齢 70.4 歳) に夜間絶食を行い、軽い朝食の後カプセル剤 300mg を経口投与し薬物動態を比較した。AUC と Cmax は若年者群と高齢者群で有意な差はなく、Tmax は両群とも平均 4.5 時間であった。若年者の男女、高齢者の男女における薬物動態パラメータの各指標を下表に示した。<sup>39)</sup>

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
若年者	4.5	673±418	1915±1189	1.63±0.47
若年者 (男性)	4.5	714±551	1886±1542	1.45±0.37
若年者 (女性)	4.5	628±218	1947± 709	1.82±0.52
高齢者	4.5	632±372	1859± 973	2.67±2.29
高齢者 (男性)	4.5	594±258	1688± 672	3.28±3.53
高齢者 (女性)	4.5	670±474	2030±1222	2.28±1.20

平均値±標準偏差、Tmax のみ中央値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔食事の影響〕

食前、食後及び絶食時単回投与の血漿中薬物濃度 (カプセル剤)

健康成人男子 3 例にカプセル剤 300mg を絶食時、食前 (30 分)、食後 (30 分) に単回経口投与した場合の血漿中薬物濃度を比較した。半減期はほぼ同じであったが、食後投与では最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) の遅延、最高血漿中濃度 (Cmax)、薬物血漿中濃度推移曲線下面積 (AUC) の増加が認められた。<sup>4)</sup>

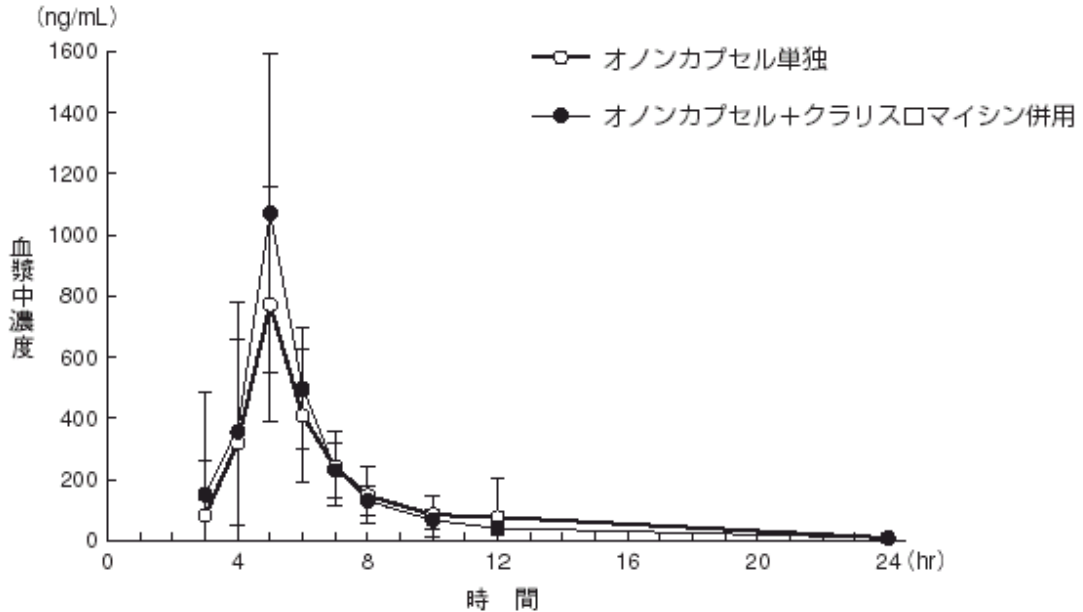
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
絶食時 (300 mg)	3.0±1.0	427.2± 45.8	1464.5±167.5	1.13±0.28
食前投与 (300 mg)	1.3±0.6	667.7±210.1	1650.7±510.4	1.09±0.05
食後投与 (300 mg)	5.3±0.6	691.3±110.6	2206.5±428.7	1.46±0.12

平均値±標準偏差

〔併用薬の影響〕

1) クラリスロマイシンとの併用試験 (カプセル剤)

健康成人男性 15 例に対して、クラリスロマイシン 200mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与し、投与 7 日目にカプセル剤 225mg を経口投与したとき、カプセル剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 1.17 倍及び 1.06 倍であった。<sup>40)</sup>



薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
オノン®カプセル	5.0	937±408	2870±1060	5.0±1.2
オノン®カプセル +クラリスロマイシン	5.0	1090±500	3060±1070	5.0±0.6

平均値±標準偏差、Tmax のみ中央値

また、カプセル剤併用時 (投与 7 日目) のクラリスロマイシンの Cmax 及び AUC は単独投与時 (投与 5 日目) の 1.20 倍及び 1.13 倍であった。<sup>40)</sup>

2) テオフィリンの体内動態に及ぼす本剤の影響 (カプセル剤)

テオフィリン 200~400mg/日を 4 週間以上服用している外来患者のテオフィリンの血中濃度を測定し、さらにカプセル剤 450mg/日を 4~8 週間併用した後に同様に測定した。カプセル剤投与前のテオフィリンの血中濃度は 7.03~11.91 μg/mL、投与後は 7.31~11.16 μg/mL と大きな変化は認められなかった。カプセル剤投与前後における体内動態パラメータの比較では、分布容積が 0.442L/kg から 0.444L/kg とわずかに増加したのみであり、クリアランス、ラグタイム、半減期、最大・平均・最小血中濃度に有意な差は認められなかった。<sup>41)</sup>

〈参考〉

動物における薬物相互作用

カニクイザルに、CYP3A4 に強い阻害作用を有するケトコナゾール 100mg/kg とプラシルカスト水和物 300mg/kg を併用経口投与すると、プラシルカスト水和物の Cmax は 1,258ng/mL と単独投与時 446ng/mL の 2.8 倍を示した。同様に併用投与時のプラシルカスト水和物の AUC は 11,201ng·hr/mL で、単独投与時 5,647ng·hr/mL の 2 倍を示した。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

小児の気管支喘息患者 22 例及びアレルギー性鼻炎患者 76 例の計 98 例（計 192 時点）の血漿中濃度を解析対象として、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、NONMEM による母集団薬物動態（PPK）解析を行った。<sup>42)</sup>

〈参考〉

母集団薬物動態（PPK）解析において、疾患の違いは経口クリアランス（CL/F）に有意な影響を及ぼさないと考えられたことから、アレルギー性鼻炎患児（一般臨床試験<sup>12)</sup> 76 例及び気管支喘息患児（市販後臨床試験<sup>15)</sup> 22 例を併合して得られた血漿中濃度の年齢層別（3～9 歳及び 10～14 歳）データについて、健康成人男性を対象にカプセル剤を単回投与した 2 試験<sup>45)</sup>の併合データと比較した。

成人にカプセル剤 225mg/回を投与したときと比べ、小児に本剤 5.6～8.3mg/kg/日（分 2）を投与したとき、 $T_{1/2}$ はいずれも約 2 時間であり、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。

患児及び健康成人男性に経口投与した時の薬物動態パラメータ

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

### (2) 吸収速度定数

小児の気管支喘息患者 22 例及びアレルギー性鼻炎患者 76 例の計 98 例（計 192 時点）の母集団薬物動態（PPK）解析により求めた吸収速度定数（ $k_a$ ）は  $0.493hr^{-1}$  であった。<sup>42)</sup>

### (3) 消失速度定数

健康成人 6 例に本剤を食後にプラシルカスト水和物として 225mg 経口投与した場合の血漿中半減期は約 1.5 時間であった。<sup>5)</sup>

### (4) クリアランス

- ①小児気管支喘息患者 22 例と健康成人 6 例の 2 試験（計 175 時点）の母集団薬物動態（PPK）解析により求めた成人の経口クリアランス（CL/F）は  $1.14L/hr/kg$ 、小児の CL/F は  $1.81L/hr/kg$  であり、小児の方が成人より 1.59 倍大きかった。<sup>43)</sup>
- ②小児の気管支喘息患者 22 例及びアレルギー性鼻炎患者 76 例の計 98 例（計 192 時点）の母集団薬物動態（PPK）解析により求めた年齢別の経口クリアランス（CL/F）は、3 歳児  $1.77L/hr/kg$ 、7 歳児  $1.47L/hr/kg$ 、14 歳児  $0.944L/hr/kg$  と加齢に伴い低下した。<sup>42)</sup>

### (5) 分布容積

小児の気管支喘息患者 22 例及びアレルギー性鼻炎患者 76 例の計 98 例（計 192 時点）の母集団薬物動態（PPK）解析により求めたみかけの分布容積（ $V_d/F$ ）は  $2.01L/kg$  であった。<sup>42)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

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

#### (2) パラメータ変動要因

- 1) 小児気管支喘息患者（市販後臨床試験<sup>15)</sup>：7mg/kg/日、1日2回最大8週間投与）22例と健康成人（吸収比較試験<sup>5)</sup>：225mg、112.5mgを1週間の休薬期間において朝食後に単回経口投与）6例の2試験（計175時点）の血漿中濃度を解析対象として、母集団薬物動態（PPK）解析を行った。NONMEMによるPPK解析には、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。

吸収速度定数（ka）は0.493hr<sup>-1</sup>、みかけの分布容積（Vd/F）は1.53L/kg、成人の経口クリアランス（CL/F）は1.14L/hr/kg、小児のCL/Fは1.81L/hr/kgであり、CL/Fは小児の方が成人より1.59倍大きかった。これは体重当たりの肝重量の割合が、小児では成人より高いためではないかと推察された。<sup>43)</sup>

- 2) 小児の気管支喘息患者（市販後臨床試験<sup>15)</sup>：7mg/kg/日、1日2回最大8週間投与）22例とアレルギー性鼻炎患者（一般臨床試験<sup>12)</sup>：5.6～8.3mg/kg/日、1日2回最大20週間投与）76例の2試験（計192時点）の血漿中濃度を解析対象として、母集団薬物動態（PPK）解析を行った。NONMEMによるPPK解析には、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、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、テオフィリンの併用との関係性を評価した。<sup>42)</sup>

母集団パラメータ	推定値（95%信頼区間）		個体間変動
経口クリアランス※ (L/hr/kg)	$\theta_1$	0.869 (0.699～1.04)	19.7%
	$\theta_5$	0.0753 (0.0489～0.102)	
見かけの分布容積 (L/kg)	2.01 (1.66～2.36)		—
吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	0.493 (Fixed)		—
吸収のラグタイム (hr)	0.788 (0.686～0.890)		—
個体内変動	48.4%		—

※：経口クリアランス (L/hr/kg) =  $\theta_1 + (15 - \text{年齢}) \times \theta_5$

本剤の経口クリアランス（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、年齢別のCL/Fは、3歳児1.77L/hr/kg、7歳児1.47L/hr/kg、14歳児0.944L/hr/kgと推定され、加齢に伴い低下した。これは体重当たりの肝重量の割合が、小児でも加齢に伴い低下することが原因と推察された。その他の共変量は本剤のPK薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

## 4. 吸収

### (1) 吸収部位

該当資料なし

〈参考〉

雄ラットの十二指腸、空腸、回腸及び大腸を結紮して作成した消化管ループ内にプラナルカスト水和物を 30mg/kg 注入し、門脈血漿中未変化体濃度を測定した。その結果、十二指腸から大腸上部までいずれの部位においても吸収されたが、特に十二指腸でよく吸収され、その未変化体濃度は空腸及び回腸の 2 倍であった。また、胸管にカニューレを挿入した雄ラットに <sup>14</sup>C-プラナルカスト水和物を 2mg/kg 経口投与したとき、投与 24 時間後までにリンパ液中に投与量の 1%の放射能が移行した。<sup>14</sup>C-プラナルカスト水和物の経口投与の吸収率は 5%程度であったことから、消化管から吸収されたプラナルカスト水和物の約 20%はリンパ経路、約 80%は門脈経路によるものと推察された。<sup>44)</sup>

### (2) 吸収率（カプセル剤）

健康成人 5 例にカプセル剤 225mg を食後に単回経口投与した場合、尿中には投与量の 0.24%が、糞中には代謝物として 12.3%が排泄されたことから、吸収率は投与量の 12.5%以上と推察された。また、同一の健康成人 3 例にカプセル剤 300mg を絶食時、食前（30 分）、食後（30 分）単回経口投与した場合の血漿中薬物濃度の比較より、本剤は食後投与が望ましいと考えられた。<sup>4)</sup>

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉

幼若イヌにプラナルカスト水和物 8mg/kg を経口投与後の AUC と、4mg/kg を静脈内投与後の AUC をもとにして求めたバイオアベイラビリティは、3 カ月齢、5 カ月齢及び 1 年齢でそれぞれ 3.9%、3.1%及び 2.1%であった。<sup>45)</sup>

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

幼若ラットに<sup>14</sup>C-プラナルカスト水和物を2mg/kg経口投与したとき、脳内の濃度は大脳では検出されず、小脳では血漿の約1/10（投与1時間後）で24時間後にはみられなかった。<sup>46)</sup>

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 20 日目のラットに <sup>14</sup>C-プラナルカスト水和物を 2mg/kg 経口投与したとき、投与 3 時間後に胎盤に 22.3ng eq./g と分布を認めたが、胎児への移行は検出限界以下であり、胎児腎臓の放射能は 1.4ng eq./g であった。<sup>44)</sup>

	臓器・組織内濃度 (ng eq./g or mL)						
	血漿	血液	胎盤	羊水	胎児	胎児肝臓	胎児腎臓
3 時間後	63.9±43.6	36.3±30.4	22.3±14.7	N.D.	N.D.	N.D.	1.4±3.7
24 時間後	0.2±0.4	3.8±5.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

平均値±標準偏差 (n=3)、N.D. : 検出限界以下

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

出産 10 日前後のラットに  $^{14}\text{C}$ -プラシチン水和物を  $2\text{mg/kg}$  経口投与したときの乳汁中への放射能の移行を下表に示した。<sup>44)</sup>

	血漿・乳汁中放射能濃度 (ng eq/mL)			
	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
血 漿	47.4±35.3	37.3±19.7	4.3±3.8	N.D.
乳汁中	N.D.	3.8± 6.6	N.D.	N.D.

平均値±標準偏差 (n=3)、N.D. : 検出限界以下

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

幼若ラットに  $^{14}\text{C}$ -プラシチン水和物を  $2\text{mg/kg}$  経口投与したとき、大部分の臓器及び組織では投与 3~6 時間後に最高濃度に達した。血漿中よりも高濃度に分布が認められたのは消化管を除いて、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節であり、その他の臓器及び組織ではいずれも血漿中濃度以下であった。投与 24 時間後には大部分の臓器及び組織で放射能が検出されなくなり、投与量のほとんどが糞中に回収された。投与 24 時間後に認めた臓器及び組織の放射能も、投与 72 時間後にはほぼ消失し、残留性のある臓器及び組織は認められなかった。<sup>46)</sup>

### (6) 血漿蛋白結合率

#### 1) 血清蛋白結合率

本剤の *in vitro* における蛋白結合率 (限外濾過法) は、ヒト血清に対しては 99.7~99.8%、ヒト血清アルブミン (HSA) には 99.7%、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白 ( $\alpha_1$ -AG) には 97.5~98.0% であった。また、ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -プラシチン水和物を経口投与後の血漿中放射能は、エタノールで除蛋白すると完全にエタノール層に回収されることから、蛋白との結合様式は可逆的結合と推測された。<sup>47)</sup>

#### 2) 蛋白結合部位の推定

ヒト血清に  $^3\text{H}$ -プラシチン水和物を添加し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により求めたヒト血清結合蛋白はアルブミンであった。本剤とアルブミンとの結合部位は、蛍光スペクトル法において HSA 分子上の U site (Site I、ワルファリンサイト) と推測された。<sup>47)</sup>

#### 3) 蛋白結合に基づく相互作用の検討

本剤のヒト血清蛋白との結合率は 99% 以上と高く、血清蛋白からの追い出し効果による薬物相互作用を生じることが懸念されたため、臨床上併用される可能性が高い薬剤としてテオフィリン、サルブタモール、インドメタシン、アゼラスチン、オキサトミド、トラニラスト、テルフェナジン、レピリナスト (活性代謝物 MY-1250 を使用)、プレドニゾン、ジアゼパム及び結合部位が同じと推測されるワルファリンとの相互作用の可能性について *in vitro* で検討を行なった。その結果、本剤の蛋白結合率は各薬剤の共存によって影響を受けず、また、各薬剤の蛋白結合率にも影響を与えなかった。<sup>47,48)</sup>

薬剤の組み合わせ	本剤濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	他剤濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	蛋白結合率 (%)	
			本剤	他剤
本剤	0.60	—	99.8 $\pm$ 0.0	—
テオフィリン	—	20.0	—	60.5 $\pm$ 3.9
本剤+テオフィリン	0.60	20.0	99.7 $\pm$ 0.0	58.3 $\pm$ 4.2
本剤	0.60	—	99.7 $\pm$ 0.1	—
サルブタモール	—	50.0	—	12.9 $\pm$ 0.7
本剤+サルブタモール	0.60	50.0	99.7 $\pm$ 0.1	14.8 $\pm$ 1.0
本剤	0.60	—	99.8 $\pm$ 0.1	—
インドメタシン	—	100.0	—	99.7 $\pm$ 0.4
本剤+インドメタシン	0.60	100.0	99.7 $\pm$ 0.1	99.7 $\pm$ 0.3
本剤	0.60	—	99.7 $\pm$ 0.1	—
アゼラスチン	—	30.0	—	89.4 $\pm$ 1.0
本剤+アゼラスチン	0.60	30.0	99.7 $\pm$ 0.0	89.4 $\pm$ 4.7
本剤	0.60	—	99.7 $\pm$ 0.0	—
オキサトミド	—	2.5	—	99.0 $\pm$ 0.0
本剤+オキサトミド	0.60	2.5	99.7 $\pm$ 0.0	99.0 $\pm$ 0.0
本剤	0.60	—	99.7 $\pm$ 0.0	—
トラニラスト	—	60.0	—	99.9 $\pm$ 0.0
本剤+トラニラスト	0.60	60.0	99.7 $\pm$ 0.0	99.9 $\pm$ 0.0
本剤	0.60	—	99.7 $\pm$ 0.0	—
テルフェナジン	—	5.0	—	99.2 $\pm$ 0.2
本剤+テルフェナジン	0.60	5.0	99.8 $\pm$ 0.0	99.4 $\pm$ 0.2
本剤	0.60	—	99.8 $\pm$ 0.0	—
MY-1250*	—	4.0	—	98.6 $\pm$ 0.3
本剤+MY-1250	0.60	4.0	99.8 $\pm$ 0.0	98.7 $\pm$ 0.3
本剤	0.60	—	99.5 $\pm$ 0.1	—
プレドニゾロン	—	10.0	—	66.2 $\pm$ 3.0
本剤+プレドニゾロン	0.60	10.0	99.4 $\pm$ 0.1	64.5 $\pm$ 1.7
ジアゼパム	—	10.0	—	99.1 $\pm$ 0.2
本剤+ジアゼパム	0.60	10.0	99.4 $\pm$ 0.1	98.7 $\pm$ 0.4
ワルファリン	—	10.0	—	99.4 $\pm$ 0.1
本剤+ワルファリン	0.60	10.0	99.5 $\pm$ 0.1	99.3 $\pm$ 0.4

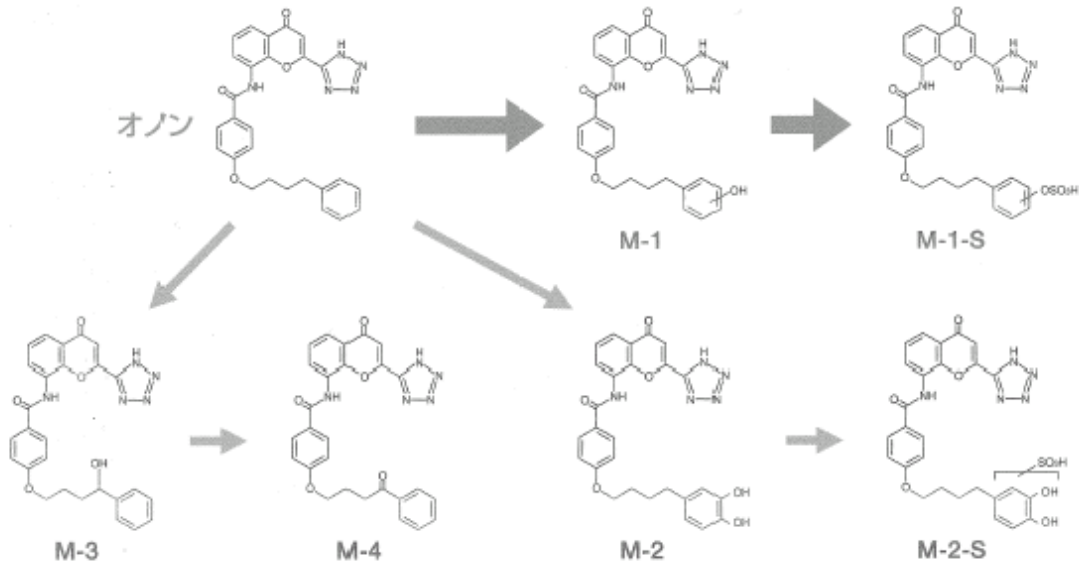
平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3)

\* : レピリナストの活性代謝物

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤の代謝物には末端位のベンゼン環が水酸化された M-1、M-2 の他に、末端位のベンゼン環のベンジル位が水酸化された M-3、さらに M-3 がケトン体に酸化された M-4 が少量存在する。主要代謝物である M-1 は血漿中ではほとんど検出されず、大部分が硫酸抱合体 (M-1-S) として存在した。同様に M-2 も硫酸抱合体 (M-2-S) として存在した。<sup>49)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

本剤のヒトにおける主代謝経路は水酸化であり、本剤を NADP 存在下で各種ヒト P450 分子種発現系ミクロソームと反応させたとき、CYP3A4 及び CYP2C8 でのみ代謝が認められたが、CYP2C8 による代謝活性は CYP3A4 の 1/10 以下であり、本剤は主として CYP3A4 で代謝されると推測された。<sup>50)</sup>

〈参考〉

#### 肝薬物代謝酵素系に対する作用

①本剤の各種 P450 分子種への阻害作用をヒト P450 発現系ミクロソームを用いて検討したところ、本剤 1  $\mu$ M では CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2D6 の代謝活性にはほとんど影響しなかったが、CYP2C9 と CYP3A4 にはほぼ同程度の阻害を示した。しかし、CYP3A4 に対する  $K_i$  値は 4.1  $\mu$  mol/L で、本剤の臨床用量では CYP3A4 又は CYP2C9 で代謝される薬剤と併用された場合でも影響しないと予想された。<sup>50)</sup>

②雄ラットにプラシラカスト水和物を 100、300 及び 1,000mg/kg の用量で 1 日 1 回、15 日間反復経口投与し、体重 100g 当たりの肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P-450 及びチトクローム b<sub>5</sub> 含量、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、1,000mg/kg 投与群の肝重量が 1.08 倍と若干増加した以外は、蛋白量、薬物代謝酵素活性に影響は認められなかった。<sup>51)</sup>

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

①本剤の代謝物 M-1 及び M-2 の *in vitro* での <sup>3</sup>H-LTD<sub>4</sub> に対する拮抗作用は、本剤の約 1/40、1/220 であった。また、*in vivo* でのモルモットの LTD<sub>4</sub> による気道収縮に対する抑制作用はいずれも 1/15 以下と弱く、薬効への M-1 及び M-2 の寄与は少ないと考えられた。<sup>52)</sup>

②同様に本剤の代謝物 M-3 及び M-4 の *in vitro* での  $^3\text{H-LTD}_4$  に対する拮抗作用は、本剤の約 1/2、1/40 であり、*in vivo* ではそれぞれ 1/6 及び 1/30 以下であった。本剤の臨床投与時の M-3 及び M-4 の血中濃度は本剤の約 1/4 であり、薬効への M-3 及び M-4 の寄与は少ないと考えられた。<sup>53)</sup>

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路 (カプセル剤)

尿中排泄率は投与量の 0.24% と低く、主として糞中に排泄される。<sup>4)</sup>

### (2) 排泄率 (カプセル剤)

健康成人 5 例にカプセル剤 225mg を食後に経口投与後の尿中・糞中排泄率<sup>4)</sup>

検体	累積排泄率 (投与量に対する%)			
	未変化体	M-1	M-2	合計
尿	0.01±0.00	0.12±0.03	0.11±0.03	0.24±0.05
糞	86.6±7.8	6.6±1.1	5.7±1.8	98.9±7.3

平均値±標準偏差

### (3) 排泄速度 (カプセル剤)

健康成人 5 例にカプセル剤 225mg を食後に単回投与すると、投与 72 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 0.24% 及び 98.9% が排泄される。血漿中、尿中及び糞中の主代謝物は水酸化体である。<sup>4)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

活性代謝物の速度論的パラメータ (カプセル剤)

健康成人男子 6 例にカプセル剤 225mg 経口投与後の血漿中濃度<sup>49)</sup>

	ONO-1078	M-3	M-4
Cmax (ng/mL)	709±754	164±191	186±212
Tmax (hr)	7±3	8±2	8±2
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	2710±1798	693±734	889±908

平均値±標準偏差

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。本剤投与によるショック、アナフィラキシー様症状の報告もあるので、本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、本剤の投与は避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈気管支喘息〉

- 8.1 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.2 本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。

##### 〈効能共通〉

- 8.3 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- 8.4 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時にChurg-Strauss症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。
- 8.5 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。
- 8.6 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。特に、小児の通年性アレルギー性鼻炎については、臨床試験において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったため、患者の状態を観察し、有益性が認められない場合には漫然と投与しないこと。[17.1.6参照]
- 8.7 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

(解説)

- 8.1 本剤はその薬理作用 (cysLTs受容体拮抗作用) から、気管支拡張剤、ステロイド剤等とは異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないことから注意を喚起した。
- 8.2 本剤はすでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤、ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤の併用によりステロイド維持量を減量し得た患者において、本剤の投与を中止した場合には、本剤併用による上乗せ効果がなくなることによって原疾患が再発するおそれがあることから注意を喚起した。
- 8.4 Churg-Strauss症候群は現在好酸球性多発血管炎性肉芽腫症といわれ、中・高年の喘息患者に稀 (100万人当たり数十例) に発症する。ロイコトリエン拮抗剤の効果の1つとして経口ステロイド剤の減量が報告されているが、経口ステロイド剤を減量・中止することにより、今までステロイド剤によって抑えられていたChurg-Strauss症候群が発現する可能性があるため、因果関係は明確にされていないが、ロイコトリエン拮抗剤を使用する際の一般的な注意喚起として1999年8月に設定した。
- 8.5 海外において、ロイコトリエン拮抗剤及び阻害剤 (montelukast, zafirlukast, zileuton\*) で報告されているうつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状について、FDAは「因果関係は明らかではなく、確定的な結論には至っていない」としながらも、使用上の注意の項に精神神経系障害の有害事象の追記を製造販売業者に要請し、上記3剤の添付文書が2009年8月に改訂された。以上のことを踏まえ、国内でもロイコトリエン拮抗剤を使用する際の一般的な注意喚起として2010年3月に設定した。  
\* : 国内未承認の5-リポキシゲナーゼ (ロイコトリエン合成酵素) 阻害剤
- 8.6 気管支喘息の二重盲検比較試験及び長期投与試験において、本剤の改善効果は投与1~2週から現れ、投与4週まで経時的に上昇した。本剤を4週間投与して効果が認められない場合は漫然と投与せず、他の治療への変更も考慮すること。また、アレルギー性鼻炎では、通年性アレルギー性鼻炎患者に対する第Ⅱ相二重盲検比較試験②及び季節性アレルギー性鼻炎患者 (通年性アレルギー性鼻炎合併例を含む) に対する第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験①において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったことから、特に通年性アレルギー性鼻炎について注意を喚起した。
- 8.7 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤を投与する際は、保護者に対して患者の状態を十分に観察するよう指導すること。

(参考)

#### Churg-Strauss 症候群

Churg-Strauss 症候群 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) とは、「気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が先行し (prodromic phase)、これらの治療薬糖質コルチコイド (副腎皮質ステロイド) の減量による再燃を繰り返すうちに、末梢血の著明な好酸球増加を伴って (eosinophilic phase)、発熱、体重減少などの全身症状、多発性単神経炎による手袋・靴下型の知覚障害、運動障害、虚血性腸炎による腹痛や下血、皮膚血管炎による紫斑などの血管炎症状が出現する (vasculitic phase) というのが典型的経過である。」<sup>54)</sup>

本剤を含むロイコトリエン拮抗薬との関連性は不明であり、小児期の発症は稀である。初発症状として、喘息の悪化、発熱、体重減少、関節痛や筋力低下、多発性単神経炎、出血斑等が認められ、経過中、炎症反応の亢進 (好酸球増多: 2,000/mm<sup>3</sup>以上、白血球増多、高IgE血症: 600U/mL以上、CRP陽性、赤沈亢進等) が認められている。治療にはプレドニゾロンの経口投与、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬の投与等が行われる。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。

(解説)

長期のステロイド剤使用によって副腎皮質機能が低下していることも考えられ、ステロイド剤の減量をはかる場合には、喘息発作の状態を見ながら徐々に行うのが望ましいことから注意を喚起した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-プランルカスト水和物を2mg/kg経口投与したとき胎児への移行は検出限界以下であり(「VII. 5. 分布 (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照)、また、ラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形性を含む胎児への危険性は認められなかった(「IX. 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)が、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を検討すること。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

出産10日前後のラットに<sup>14</sup>C-プランルカスト水和物を2mg/kg経口投与したとき、3時間後の乳汁中の放射能は3.8ng eq./mLであった(「VII. 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照)が、授乳婦には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

①臨床試験において、1歳未満の患者（低出生体重児、新生児、乳児）は投与対象から除外されていた。〈気管支喘息〉の市販後調査で1歳未満の患者への使用症例数は、使用成績調査<sup>13)</sup>で14例、長期使用に関する特別調査<sup>14)</sup>で10例の計24例であった。副作用は急性白血病が1例報告されているが、この症例は生後9カ月より本剤の服用を始め、使用開始466日後（当時2歳）に定期的血液検査で芽球49%と急性白血病の所見を認めたものである。報告医も「定期的血液検査で偶然白血病の所見を認めた。おそらく自然発症と考えられるが因果関係は不明である。」と述べており、寛解導入療法等により軽快した症例である。

なお、〈気管支喘息〉の長期使用に関する特別調査及びその後の追跡調査により、5歳以上の患者の本剤使用前と使用開始365日後、3年後の身長及び体重の推移を標準偏差スコア（SDS）を用いて検討した。その結果、本剤使用開始後の発育状態はおおむね良好であり、使用開始365日後の身長及び体重とも全国平均と比較して同等又はそれ以上の伸びを認めた。3年後の身長及び体重についても同様であった。<sup>14)</sup>

②1歳未満の小児（乳児）を対象に実施した再審査終了時以降の〈気管支喘息〉使用実態調査において、レトロスペクティブ調査<sup>16)</sup>での改善率86.0%（178/207例）及びプロスペクティブ調査<sup>17)</sup>での改善率91.9%（159/173例）は、0～15歳未満の患者を対象にした〈気管支喘息〉使用成績調査<sup>13)</sup>での改善率87.8%（834/950例）とほぼ同様であった。また、レトロスペクティブ、プロスペクティブ両調査とも、背景要因別の検討では背景による影響は認められなかった（「V. 5. 臨床成績 (7) その他」の項参照）。

一方、副作用発現率はレトロスペクティブ調査2.3%（5/219例）、プロスペクティブ調査0.0%（0/184例）及び両調査併せて1.2%（5/403例）であり、〈気管支喘息〉使用成績調査では1.9%（19/991例）であった。また、レトロスペクティブ、プロスペクティブ両調査とも、長期投与による副作用発現率の増加や遅延性の副作用の発現は認められなかった。<sup>16,17)</sup>

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。本剤の場合、小児用製剤ではあるが、高齢者へ投与される可能性があり得るので、薬剤を使用する上での一般的な注意喚起として設定した。

なお、本剤の市販後調査では 65 歳以上の高齢者の報告はなかったが、カプセル剤の市販後調査で 65 歳以上の高齢者の割合は、気管支喘息では 33.4% (1,499/4,491 例)、アレルギー性鼻炎では 15.1% (564/3,728 例) であり、総計で 25.1% (2,063/8,219 例) であった。下表に示すように、気管支喘息、アレルギー性鼻炎及び総計とも副作用発現率に高齢者と非高齢者の間で有意な差はなかった。なお、これら的高齢者の 86%以上が 1 日平均使用量 450mg 投与群であった。

年齢	気管支喘息				アレルギー性鼻炎				総計			
	症例数	副作用例数	副作用発現率	$\chi^2$ 検定	症例数	副作用例数	副作用発現率	$\chi^2$ 検定	症例数	副作用例数	副作用発現率	$\chi^2$ 検定
65 歳以上	1499	44	2.9%	N.S.	564	24	4.3%	N.S.	2063	68	3.3%	N.S.
65 歳未満	2992	95	3.2%		3164	95	3.0%		6156	190	3.1%	
計	4491	139	3.1%		3728	119	3.2%		8219	258	3.1%	

N.S. : 有意差なし

また、外国人のデータではあるが、若年者 (19 例、平均年齢 30 歳) と高齢者 (18 例、平均年齢 70.4 歳) にカプセル剤 300mg を経口投与し薬物動態を比較した試験で、AUC と Cmax は若年者群と高齢者群で有意な差はなく、Tmax の平均値は両群で同じ値であったという報告 (「VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 3 年齢、男女間での血漿中薬物濃度の比較」の項参照) もあり、高齢者への投与については特に問題は示唆されていない。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A4 によって代謝される薬剤	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤は <i>in vitro</i> 試験で CYP3A4 により代謝され、これらの薬剤の代謝を競合的に阻害するとの報告がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<i>in vitro</i> 、 <i>in vivo</i> 試験でこれらの薬剤により本剤の代謝が阻害されるとの報告がある。

(解説)

本剤のヒトにおける主代謝経路は水酸化であり、ヒト P450 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、本剤は主として CYP3A4 で代謝され、また CYP3A4 を競合的に阻害した（「VII. 6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率」の項参照）。また、*in vivo* 試験（カニクイザル）で、CYP3A4 に強い阻害作用を有するケトコナゾールとの併用により本剤の血中濃度が上昇（C<sub>max</sub> が 2.8 倍、AUC が 2 倍）するとの報告がある。

以上のことから、併用により血中濃度が上昇する可能性がある薬剤、又は本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある薬剤について注意を喚起した。

なお、健康成人男性に CYP3A4 阻害作用を有するクラリスロマイシンをオノン®カプセルと併用した試験において、オノン®カプセルの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 1.17 倍及び 1.06 倍であったとの報告もある（「VII. 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

〈参考〉

#### 〈気管支喘息〉使用成績調査での検討

〈気管支喘息〉での使用成績調査において「CYP3A4 により代謝される薬剤又は CYP3A4 を阻害する薬剤が併用された群」と「非併用群」における副作用発現状況について検討した。安全性解析対象症例 991 例において、各群での副作用発現率に有意な差は認められなかった。<sup>13)</sup>

該当併用薬の有無	症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	χ <sup>2</sup> 検定	副作用発現件数		
				軽微	中等度	重篤
無	77/991(7.8)	1(1.3)	N.S.	1	0	0
有	914/991(92.2)	18(2.0)		11	7	2

N.S. : 有意差なし

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.2 白血球減少（頻度不明）

白血球減少（初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

###### 11.1.3 血小板減少（頻度不明）

血小板減少（初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

###### 11.1.4 肝機能障害

黄疸、AST・ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。

###### 11.1.5 間質性肺炎、好酸球性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増加等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

###### 11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

(解説)

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー

カプセル剤及びドライシロップ剤の市販後においてショック、アナフィラキシーが報告されており、初回服用時に発現した症例もある。転帰については、ほとんどの症例で発現当日もしくは翌日までに回復・軽快している。初発症状は発疹が多く、臨床症状として呼吸困難や血圧低下、意識消失等が認められているので、このような症状・所見が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.2 白血球減少

カプセル剤及びドライシロップ剤の市販後において重篤な白血球減少が報告されている。多くが投与開始3ヵ月以内に発現しており、初発症状として、発熱、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振、呼吸困難等が認められている。転帰については、本剤の投与中止により回復・軽快している。本剤投与後に白血球数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において白血球減少は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.3 血小板減少

カプセル剤及びドライシロップ剤の市販後において重篤な血小板減少が報告されている。多くが投与開始半年以内に発現しており、検査により判明した症例が多いが、初発症状として、出血斑等の出血傾向が認められた症例もある。転帰については、本剤の投与中止により、多くの症例で回復・軽快している。本剤投与後、紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向や血小板数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において血小板減少は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.4 肝機能障害

カプセル剤及びドライシロップ剤の市販後において重篤な肝機能障害が報告されている。多くが投与開始半年以内に発現しており、初発症状として、倦怠感、悪心、食欲不振、黄疸等が認められている。転帰については、本剤の投与中止により、ほとんどの症例で回復・軽快している。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において肝機能異常は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.5 間質性肺炎、好酸球性肺炎

カプセル剤の市販後において重篤な間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されている。投与開始から発現までの期間に一定の傾向は認められず、間質性肺炎の初発症状として呼吸困難等、臨床所見として胸部 X 線異常が、また好酸球性肺炎の初発症状として発熱、咳嗽等、臨床所見として胸部 X 線異常が認められている。転帰については、本剤の投与中止により回復・軽快しているが、後遺症として肺に陰影が残存した症例もある。本剤投与後、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において肺に病理学組織学的な異常は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.6 横紋筋融解症

カプセル剤及びドライシロップ剤の市販後において重篤な横紋筋融解症が報告されている。多くが投与開始3ヵ月以内に発現しており、初発症状として、筋肉痛、脱力感等が認められ、CK が上昇しており、中には、腎機能障害が認められた症例もある。転帰については、本剤の投与中止により、ほとんどの症例で回復・軽快している。本剤投与後、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中ミオグロビン上昇等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において CK 上昇は認められておらず、発症機序は不明である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹等	多形滲出性紅斑、 そう痒等	
精神神経系	眠気	めまい、けいれん、 興奮、頭痛	不眠、しびれ、ふるえ、不安、 味覚異常
消化器	嘔気、嘔吐、 下痢	胃部不快感、腹痛、 便秘、口内炎	食欲不振、胸やけ、腹部膨満感、 舌炎、舌しびれ
循環器		潮紅	不整脈（頻脈・心房細動・期外 収縮等）、動悸
肝 臓	AST・ALT の 上昇等	ビリルビン上昇	アルカリホスファターゼ上昇
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、四肢痛、 こわばり、CK 上昇
泌尿器	尿潜血、蛋白尿	頻尿、BUN 上昇	尿量減少、排尿障害
その他		出血、発熱、 咽喉頭異常感、好酸 球増多、尿沈渣陽性	胸部絞扼感、浮腫、脱毛、倦怠感、 生理不順、乳房腫脹・硬結、 乳房痛、女性化乳房、トリグリセ リド上昇、口渇、耳鳴

注)：発現頻度は使用成績調査を含む。

(解説)

〈気管支喘息〉の臨床試験及び市販後調査（使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験）に加えて、〈アレルギー性鼻炎〉の臨床試験及び製造販売後調査において報告された主な副作用（臨床検査値の異常を含む）を再集計し、「その他の副作用」として記載した。

◆副作用頻度一覧表等

(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.13.1 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

〈気管支喘息〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	320例	1444例	1764例
副作用発現症例数 (%)	18例 (5.63)	34例 (2.35)	52例 (2.95)
副作用発現件数	26件	40件	66件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
眼障害	1例 (0.31)	—	1例 (0.06)
流涙増加	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
胃腸障害	7例 (2.19)	5例 (0.35)	12例 (0.68)
悪心 (嘔気)	5件 (1.56)	3件 (0.21)	8件 (0.45)
嘔吐	2件 (0.63)	—	2件 (0.11)
下痢	2件 (0.63)	—	2件 (0.11)
腹痛	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
便秘	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
麻痺性イレウス	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	1例 (0.07)	1例 (0.06)
発熱	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
肝胆道系障害	—	3例 (0.21)	3例 (0.17)
肝機能異常	—	3件 (0.21)	3件 (0.17)
臨床検査	5例 (1.56)	7例 (0.48)	12例 (0.68)
AST (GOT) 増加	3件 (0.94)	—	3件 (0.17)
ALT (GPT) 増加	3件 (0.94)	—	3件 (0.17)
血中コレステロール増加	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
血中免疫グロブリンE増加	—	4件 (0.28)	4件 (0.23)
好酸球数増加	1件 (0.31)	1件 (0.07)	2件 (0.11)
血小板数増加	—	2件 (0.14)	2件 (0.11)
尿中血陽性	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
代謝及び栄養障害	1例 (0.31)	—	1例 (0.06)
食欲亢進	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	—	1例 (0.07)	1例 (0.06)
急性白血病	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
神経系障害	2例 (0.63)	8例 (0.55)	10例 (0.57)
小脳性運動失調	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
てんかん	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
痙攣	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
浮動性めまい	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
頭痛	—	3件 (0.21)	3件 (0.17)
傾眠 (眠気)	2件 (0.63)	2件 (0.14)	4件 (0.23)
精神障害	—	1例 (0.07)	1例 (0.06)
激越	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)

	承認時	市販後調査	合 計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
腎及び尿路障害	2例 (0.63)	—	2例 (0.11)
血 尿	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
蛋白尿	1件 (0.31)	—	1件 (0.06)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	4例 (0.28)	4例 (0.23)
上気道の炎症	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
口腔咽頭痛	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
咳 嗽	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
喘息発作重積	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
皮膚及び皮下組織障害	2例 (0.63)	7例 (0.48)	9例 (0.51)
発 疹	1件 (0.31)	2件 (0.14)	3件 (0.17)
蕁麻疹	1件 (0.31)	3件 (0.21)	4件 (0.23)
そう痒症	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
多形紅斑	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)
点状出血	—	1件 (0.07)	1件 (0.06)

(再審査終了時の集計であり、「承認時」は第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験より集計した)

〈参考：1歳未満の小児（乳児）を対象に実施した再審査終了時以降の使用実態調査〉

1歳未満の小児（乳児）を対象にレトロスペクティブ<sup>16)</sup>及びプロスペクティブ<sup>17)</sup>に実施したオノン<sup>®</sup>ドライシロップ10%使用実態調査における副作用発現率は次の通りである。

(注) 下表のみ MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.11.0 で作成した。

	レトロスペクティブ	プロスペクティブ	合 計
調査症例数	219例	184例	403例
副作用発現症例数 (%)	5例 (2.28)	0例 (0.00)	5例 (1.24)
副作用発現件数	5件	0件	5件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
胃腸障害	1例 (0.46)	—	1例 (0.25)
下 痢	1件 (0.46)	—	1件 (0.25)
肝胆道系障害	1例 (0.46)	—	1例 (0.25)
肝機能異常	1件 (0.46)	—	1件 (0.25)
神経系障害	3例 (1.37)	—	3例 (0.74)
痙 攣	1件 (0.46)	—	1件 (0.25)
熱性痙攣	2件 (0.91)	—	2件 (0.50)

(調査期間：2007年2月～2008年1月)

〈アレルギー性鼻炎〉

		承認時	
安全性評価対象例数		669 例	
副作用発現例数 (%)		40 例 (5.98)	
副作用発現件数		53 件	
副作用の種類	発現件数 (%)	副作用の種類	発現件数 (%)
<b>胃腸障害</b>	13 例 (1.94)	血中カリウム増加	1 件 (0.15)
悪 心	2 件 (0.30)	ヘマトクリット減少	1 件 (0.15)
嘔 吐	2 件 (0.30)	ヘモグロビン減少	1 件 (0.15)
下 痢	8 件 (1.20)	好酸球百分率増加	1 件 (0.15)
腹 痛	2 件 (0.30)	血中尿素増加	3 件 (0.45)
腹部不快感	1 件 (0.15)	尿中ウロビリノーゲン増加	1 件 (0.15)
口内炎	1 件 (0.15)	尿沈渣陽性	3 件 (0.45)
<b>一般・全身障害及び 投与部位の状態</b>	2 例 (0.30)	尿中蛋白陽性	6 件 (0.90)
発 熱	1 件 (0.15)	尿中白血球陽性	1 件 (0.15)
熱 感	1 件 (0.15)	尿中赤血球陽性	3 件 (0.45)
		尿中血陽性	7 件 (1.05)
<b>臨床検査</b>	26 例 (3.89)	<b>腎及び尿路障害</b>	1 例 (0.15)
AST (GOT) 増加	2 件 (0.30)	頻 尿	1 件 (0.15)
ALT (GPT) 増加	2 件 (0.30)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	1 例 (0.15)
血中ビリルビン増加	1 件 (0.15)	発 疹	1 件 (0.15)

(効能追加承認時の集計であり、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験、一般臨床試験より集計した)

使用成績調査 (アレルギー性鼻炎)

収集した 970 例から計 213 例 (初回処方以降来院なし 202 例、未登録 6 例、登録期間外登録 3 例、本剤未使用 2 例) を除外した 757 例を安全性解析対象症例とした。757 例における副作用は認められなかった。

(2) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〈気管支喘息〉

市販後の使用成績調査 991 例<sup>13)</sup>、長期使用に関する特別調査 430 例<sup>14)</sup>における背景別副作用発現率は次の通りである。

		使用成績調査			特別調査			
		調査 症例数	副作用発 現症例数	$\chi^2$ 検定	調査 症例数	副作用発 現症例数	$\chi^2$ 検定	
総 計		991	19 (1.9%)	—	430	13 (3.0%)	—	
性 別	男	645	16 (2.5%)	N.S.	289	10 (3.5%)	N.S.	
	女	346	3 (0.9%)		141	3 (2.1%)		
年 齢	1 歳未満	14	0 (0.0%)	N.S.	10	1 (10.0%)	N.S.	
	1～7 歳未満	719	13 (1.8%)		287	8 (2.8%)		
	7～15 歳未満	258	6 (2.3%)		133	4 (3.0%)		
過 敏 体 質	無	983	19 (1.9%)	N.S.	59	3 (5.1%)	N.S.	
	有	8	0 (0.0%)		344	10 (2.9%)		
	不 明	0	0 (—)		—	27		0 (0.0%)
既往歴	無	471	5 (1.1%)	N.S.	202	8 (4.0%)	N.S.	
	有	499	14 (2.8%)		209	5 (2.4%)		
	不 明	21	0 (0.0%)		—	19		0 (0.0%)
合併症	無	605	10 (1.7%)	N.S.	235	7 (3.0%)	N.S.	
	有	381	9 (2.4%)		188	6 (3.2%)		
	不 明	5	0 (0.0%)		—	7		0 (0.0%)
	内 訳	呼吸器	57	1 (1.8%)	—	16	2 (12.5%)	—
	アレルギー系	327	7 (2.1%)	—	172	3 (1.7%)	—	
投与前 重症度	軽 症	397	8 (2.0%)	N.S.	119	2 (1.7%)	N.S.	
	中等症	520	7 (1.3%)		269	10 (3.7%)		
	重 症	58	3 (5.2%)		37	1 (2.7%)		
	不 明	16	1 (6.3%)		—	5		0 (0.0%)
病 態 時 期	寛解期	98	1 (1.0%)	N.S.	67	4 (6.0%)	N.S.	
	急性期	564	9 (1.6%)		230	3 (1.3%)		
	慢性増悪期	246	5 (2.0%)		116	6 (5.2%)		
	不 明	83	4 (4.8%)		—	17		0 (0.0%)
病型 I	アトピー型	681	14 (2.1%)	N.S.	329	12 (3.6%)	N.S.	
	非アトピー型	178	1 (0.6%)		61	1 (1.6%)		
	不 明	132	4 (3.0%)		—	40		0 (0.0%)
病型 II	発作型	648	12 (1.9%)	N.S.	322	10 (3.1%)	N.S.	
	慢性型	254	6 (2.4%)		97	2 (2.1%)		
	不 明	89	1 (1.1%)		—	11		1 (9.1%)
病型 III	季節型	200	4 (2.0%)	N.S.	74	4 (5.4%)	N.S.	
	季節型+非季節型	179	1 (0.6%)		103	4 (3.9%)		
	非季節型	457	10 (2.2%)		199	4 (2.0%)		
	不 明	155	4 (2.6%)		—	54		1 (1.9%)
併用薬	無	14	0 (0.0%)	N.S.	7	0 (0.0%)	N.S.	
	有	977	19 (1.9%)		423	13 (3.1%)		
	内 訳	ステロイド剤	83	3 (3.6%)	—	99	6 (6.1%)	—
		気管支拡張剤	960	19 (2.0%)		414	13 (3.1%)	
		抗アレルギー剤	305	10 (3.3%)		240	6 (2.5%)	

N.S. : 有意差なし

〈アレルギー性鼻炎〉

該当資料なし

**9. 臨床検査結果に及ぼす影響**

設定されていない

**10. 過量投与**

設定されていない

**11. 適用上の注意**

設定されていない

**12. その他の注意**

**(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

**(2) 非臨床試験に基づく情報**

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>55)</sup>

##### 1) 一般症状、中枢神経系及び体性神経系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般症状及び行動 (多次元観察)	ラット (5)	300、1000、3000 mg/kg (経口)	影響なし
麻酔作用 (ペントバルビタール麻酔)	マウス (10)		影響なし
痙攣作用			
電撃痙攣	マウス (10)	300、1000、3000 mg/kg (経口)	影響なし
ストリキニーネ痙攣			影響なし
ピクロトキシン痙攣			影響なし
自発運動 (Animex法)	マウス (5×4群)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	影響なし
鎮痛作用			
酢酸writhing法	マウス (10)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	影響なし
Haffner法			影響なし
体温			
正常体温	ラット (10)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	影響なし
発熱体温	ラット (7~9)		影響なし
筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス (10)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	影響なし
自発脳波 (慢性電極)	ウサギ (3)	300、1000mg/kg (経口)	影響なし

2) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸及び結腸			
単独作用	モルモット (6)	$1 \times 10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	回腸： $1 \times 10^{-5}$ mol/Lで自発運動抑制傾向 結腸： $1 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ mol/Lで軽度の弛緩
アセチルコリン収縮		$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ $1 \times 10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	回腸： $1 \times 10^{-5}$ mol/Lで軽度抑制 結腸：影響なし
摘出気管筋			
単独作用	モルモット (5)	$1 \times 10^{-10} \sim 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
ヒスタミン収縮	モルモット (5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
セロトニン収縮	モルモット (8)	$1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-5}$ mol/Lで軽度抑制
イソプロテレノール弛緩	モルモット (5)	$1 \times 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
生体位子宮運動	麻酔ラット (3~4)	300、1000mg/kg (十二指腸内)	影響なし

3) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸、血圧、心拍数、 総頸動脈血流量、大腿 動脈血流量、心電図	麻酔イヌ (5~6)	3、10、30mg/kg (静脈内)	呼吸：影響なし 血圧：10、30mg/kgでそれぞれ約30、60 mmHgの用量依存的な血圧下降を 示し、投与5~10分後には回復 心拍数：10、30mg/kgでそれぞれ約20、 70beats/分の用量依存的な心拍数の 減少を示し、投与10分後には回復 総頸動脈血流量：10、30mg/kgで用量依 存的な血流量減少 大腿動脈血流量：10、30mg/kgで用量依 存的な血流量減少 心電図：10、30mg/kgで軽度なR波の低下、 30mg/kgで軽度なPR時間の延長、 これらの変化は投与3分後には回復
血圧下降作用	麻酔イヌ (3)	10mg/kg (静脈内)	アトロピン、プロプラノロール、ジフェン ヒドラミンの前処置で影響なし
呼吸、血圧、心拍数	麻酔ラット (4)	100、1000mg/kg (十二指腸内)	影響なし
摘出血管			
単独作用 (胸部大動 脈、腸間膜動脈)	ウサギ (5)	$1 \times 10^{-10} \sim 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
ノルアドレナリン収縮 (胸部大動脈)			影響なし
摘出心房			
単独作用	ウサギ (5)	$1 \times 10^{-10} \sim 10^{-5}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
アドレナリンの 陽性変力、変時作用		$1 \times 10^{-5}$	影響なし
アセチルコリンの 陰性変力、変時作用		mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし

#### 4) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
腸管輸送能 (炭末法)	マウス (10)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	影響なし
胃液分泌 (幽門結紮)	ラット (10)	30、100、300、 1000mg/kg (十二指腸内)	100～1000mg/kgで胃液量及び酸排泄量 の抑制
唾液分泌	麻酔ラット (5)		影響なし
胆汁分泌	麻酔ラット (5～6)		影響なし

#### 5) 水及び電解質代謝に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
尿量及び尿中電解質排泄 (Na、K、Cl)	ラット (6)	300、1000、3000 mg/kg (経口)	尿量：影響なし 尿中電解質排泄：3000mg/kgでCl排泄量 の増加

#### 6) 血液凝固及び線溶系に対する作用

試験項目	動物種 (動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
血液凝固系			
カルシウム再加時間	ラット (5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
活性化部分トロンボ プラスチン時間			影響なし
プロトロンビン時間			影響なし
フィブリン塊退縮	ウサギ (5)		影響なし
血液線溶系 (総プラスミン活性)	ラット (5)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
溶血作用 (洗浄赤血球)	ラット赤血球 (5)	$1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	ウサギ赤血球 (3)	$1 \times 10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	イヌ赤血球 (3)		影響なし
	ヒト赤血球 (3)		影響なし

影響が認められた試験は、いずれも高濃度あるいは高用量での作用であり、毒性試験においてもこれらの作用と結びつくような毒性徴候は認められていない。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) 幼若ラット（3週齢）の急性毒性試験（最小致死量）<sup>56)</sup>

動物種	性別（動物数）	投与経路	概略の致死量
ラット	雄（6）	経口	>2000mg/kg
	雌（6）	経口	>2000mg/kg

#### 2) 急性毒性試験（最小致死量）<sup>57)</sup>

動物種	性別（動物数）	投与経路	概略の致死量
マウス	雄（10）	経口	>2000mg/kg
	雌（10）	経口	>2000mg/kg
	雄（10）	皮下	>2000mg/kg
	雌（10）	皮下	>2000mg/kg
	雄（10）	静脈内	>30mg/kg
	雌（10）	静脈内	>30mg/kg
ラット	雄（10）	経口	>2000mg/kg
	雌（10）	経口	>2000mg/kg
	雄（10）	皮下	>2000mg/kg
	雌（10）	皮下	>2000mg/kg
	雄（10）	静脈内	>30mg/kg
	雌（10）	静脈内	>30mg/kg
イヌ	雄（4）	経口	>3000mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性試験

動物種 （性、動物数）	投与期間	投与量 （投与経路）	毒性学的変化	無毒性量
幼若ラット <sup>58)</sup> （3週齢） （雌雄、各60）	4週間	30、100、300、 1000mg/kg （経口）	異常は認められなかった	1000mg/kg
ラット <sup>59)</sup> （雌雄、各100）	3ヵ月間	30、100、300、 1000mg/kg （経口）	肝臓の相対重量の増加* <sup>1</sup> ： 1000mg/kg（雌雄） 滑面小胞体の増加を伴う肝細胞の 肥大* <sup>1</sup> ：300mg/kg以上（雌雄）	1000mg/kg
イヌ <sup>60)</sup> （雌雄、各18）	3ヵ月間	100、300、 1000mg/kg （経口）	β-リボ蛋白の減少* <sup>2</sup> ： 300mg/kg以上（雌） 赤血球数、Hb、Htの減少* <sup>2</sup> ： 1000mg/kg（雄）	雄：300mg/kg 雌：100mg/kg

\*<sup>1</sup>：これらの所見は、さらに長期に投与された慢性毒性試験及びがん原性試験では異常が認められず、反復大量投与の比較的初期に認められる肝の機能的適応反応と考えられた。

\*<sup>2</sup>：いずれも休薬により回復あるいは回復傾向

#### 2) 慢性毒性試験

動物種 （性、動物数）	投与期間	投与量 （投与経路）	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>61)</sup> （雌雄、各120）	12ヵ月間	100、300、 1000mg/kg （経口）	異常は認められなかった	1000mg/kg
イヌ <sup>62)</sup> （雌雄、各18）	12ヵ月間	100、300、 1000mg/kg （経口）	血清K濃度の低下*： 300mg/kg以上（雄） 軟便の頻度増加：300mg/kg以上（雌雄）	100mg/kg

\*：休薬により回復傾向

(3) 遺伝毒性試験<sup>63)</sup>

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・ 投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法	10、30、100、 300、1000、 5000 $\mu$ g/plate	陰性
		代謝活性化法		
染色体異常試験	CHL/IU	直接法	6.1、12、25、 49、98 $\mu$ g/mL	陰性
		代謝活性化法	0.1、0.2、0.4、 0.8、1.6mg/mL	1.6mg/mLのみ染色体構造異常 の発現率の上昇が認められた
小核試験	BDF <sub>1</sub> 系マウス	腹腔内投与	78.1、156、313、 625mg/kg	陰性

## (4) がん原性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	試験結果
マウス <sup>64)</sup> (雌雄、各150)	18カ月間	2500、8000、25000 ppm (経口)	腫瘍性病変の発生なし
ラット <sup>65)</sup> (雌雄、各150)	24カ月間	2500、8000、25000 ppm (経口)	腫瘍性病変の発生なし

## (5) 生殖発生毒性試験

## 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>66)</sup> (雌雄、各75)	100、300、 1000mg/kg (経口)	親動物：影響なし 受胎・授胎能：影響なし 胎児 (F <sub>1</sub> )：影響なし	親動物：1000mg/kg 胎児 (F <sub>1</sub> )：1000mg/kg

## 2) 器官形成期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>67)</sup> (138)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	母動物：影響なし 胎児・出生児 (F <sub>1</sub> )：影響なし 出生児 (F <sub>2</sub> )：影響なし	母動物：1000mg/kg 胎児・出生児 (F <sub>1</sub> )：1000mg/kg 出生児 (F <sub>2</sub> )：1000mg/kg
ウサギ <sup>68)</sup> (39)	31.25、125、 500mg/kg (経口)	母動物：影響なし 胎児 (F <sub>1</sub> )：影響なし	母動物：500mg/kg 胎児 (F <sub>1</sub> )：500mg/kg

## 3) 周産期及び授乳期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット <sup>69)</sup> (65)	100、300、 1000mg/kg (経口)	母動物：影響なし 出生児 (F <sub>1</sub> )：影響なし 出生児 (F <sub>2</sub> )：影響なし	母動物：1000mg/kg 出生児 (F <sub>1</sub> )：1000mg/kg 出生児 (F <sub>2</sub> )：1000mg/kg

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) **その他の特殊毒性**

1) **依存性試験**

一般薬理試験及び一般毒性試験の結果から薬物依存性はないことが推察されたので実施しなかった。

2) **抗原性試験** <sup>70)</sup>

動物種 (性、動物数)	投与量 (mg/kg)	試験法	試験結果
モルモット (雄、5)	2	全身アナフィラキシー (ASA) 反応	陰性
ウサギ (雄、3)	2	受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応	陰性
		間接赤血球凝集 (PHA) 反応	陰性

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：オノン®ドライシロップ 10%      該当しない  
有効成分：プラシルカスト水和物      該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他患者向け資材：

子どもの喘息

(小野薬品工業株式会社ホームページ

<https://www.ononavi1717.jp/products/onon/documents> 参照)

### 6. 同一成分・同効薬

オノン®カプセル 112.5mg

### 7. 国際誕生年月日

1995年3月31日「日本」

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履 歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 オノン®ドライシロップ	1999年10月1日	21100AMZ00650000	1999年11月26日	2000年1月20日
販売名変更 オノン®ドライシロップ 10%	2005年5月20日	21700AMZ00618000	2005年12月16日	2006年1月5日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2011年12月22日

〔効能又は効果〕：アレルギー性鼻炎

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

### 《気管支喘息》

再審査結果通知年月日：2005年3月17日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

### 《アレルギー性鼻炎》

再審査結果通知年月日：2017年6月29日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

## 11. 再審査期間

### 《気管支喘息》

残余期間：1999年10月1日～2001年3月30日（再審査終了）

（参考）オノン®カプセル 6年：1995年3月31日～2001年3月30日（再審査終了）

### 《アレルギー性鼻炎》

4年：2011年12月22日～2015年12月21日（再審査終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT（9桁）番号	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
オノン®ドライシロップ 10%	4490017R1033	109547001	4490017R1033	620003140

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 三河 春樹ほか：臨床医薬, **13**(2) : 423, 1997
- 2) 三河 春樹ほか：臨床医薬, **13**(2) : 395, 1997
- 3) 飯倉 洋治ほか：臨床医薬, **13**(4) : 1015, 1997
- 4) 中島 光好ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 3, 1993
- 5) 山本 隆造 : 小野薬品工業社内資料 (健康成人吸収比較試験)
- 6) 小野薬品工業社内資料 (〈アレルギー性鼻炎〉第Ⅱ相二重盲検比較試験① ; 2011年12月22日承認、CTD2.5.4.4)
- 7) 小野薬品工業社内資料 (〈アレルギー性鼻炎〉第Ⅱ相二重盲検比較試験② ; 2011年12月22日承認、CTD2.5.4.4)
- 8) 小野薬品工業社内資料 (〈アレルギー性鼻炎〉第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験① ; 2011年12月22日承認、CTD2.5.4.4)
- 9) 小野薬品工業社内資料 (〈アレルギー性鼻炎〉第Ⅲ相二重盲検クロスオーバー試験② ; 2011年12月22日承認、CTD2.5.4.4)
- 10) 若林健一郎ほか：Allergy Asthma Proc., **33**(1) : 102, 2012 (PMID : 22370535)
- 11) 豊島協一郎ほか：臨床医薬, **13**(4) : 1041, 1997
- 12) 今野 昭義ほか：アレルギー・免疫, **20**(2) : 280, 2013
- 13) 上安 功明ほか：小児科臨床, **57**(11) : 2359, 2004
- 14) 上安 功明ほか：小児科臨床, **60**(3) : 525, 2007
- 15) 小野薬品工業社内資料 (オノン®ドライシロップ「気管支喘息」使用成績調査等の概要)
- 16) 岩田 力 : 小児科臨床, **62**(5) : 987, 2009
- 17) 岩田 力ほか：日本小児アレルギー学会誌, **23**(5) : 629, 2009
- 18) 小島 隆明ほか：Jpn. J. Pharmacol., **60**(3) : 227, 1992 (PMID : 1491512)
- 19) 藤田 学ほか：Jpn. J. Pharmacol., **75**(4) : 355, 1997 (PMID : 9469641)
- 20) 竹田 博史ほか：薬理と治療, **25**(2) : 373, 1997
- 21) 中河 直樹ほか：小野薬品工業社内資料 (ロイコトリエン受容体拮抗作用)
- 22) 山井 孝夫ほか：小野薬品工業社内資料 (気道収縮抑制作用)
- 23) 田村 弦ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 217, 1993
- 24) 中河 直樹ほか：Eur. J. Pharmacol., **235** : 211, 1993 (PMID : 8508902)
- 25) 山口 哲朗ほか：Am. Rev. Respir. Dis., **146** : 923, 1992 (PMID : 1416420)
- 26) 藤村 政樹ほか：Respir. Med., **87** : 133, 1993 (PMID : 8497683)
- 27) 中河 直樹ほか：基礎と臨床, **26**(14) : 5251, 1992
- 28) 淀縄 聡ほか：日胸疾会誌, **30**(2) : 302, 1992
- 29) 小島 隆明ほか：Life Sci., **51** : 1577, 1992 (PMID : 1435065)
- 30) 中河 直樹ほか：Jpn. J. Pharmacol., **60**(3) : 217, 1992 (PMID : 1337128)
- 31) 宮本 昭正ほか：医学のあゆみ, **164**(4) : 225, 1993
- 32) 宮本 昭正ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 71, 1993
- 33) 今野 昭義ほか：臨床医薬, **13**(8) : 1921, 1997
- 34) 藤田 学ほか：薬理と治療, **25**(5) : 1379, 1997
- 35) 松田 真樹ほか：小野薬品工業社内資料 (鼻腔通気抵抗上昇抑制作用 ; 2011年12月22日承認、CTD2.6.2)
- 36) 藤田 学ほか：小野薬品工業社内資料 (鼻腔通気抵抗上昇抑制作用 ; 2011年12月22日承認、CTD2.6.2)
- 37) 米富 康雄ほか：小野薬品工業社内資料 (鼻粘膜血管透過性抑制作用 ; 2011年12月22日承認、CTD2.6.2)

- 38) 藤田 学ほか：小野薬品工業社内資料（鼻粘膜過敏性抑制作用；2000年1月18日承認申請資料概要ホ. 薬理）
- 39) Brocks D.R.et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **34**(9) : 375, 1996 (PMID : 8880285)
- 40) 中出 進ほか：Drug Metab. Pharmacokinet., **23**(6) : 428, 2008 (PMID : 19122337)
- 41) 坂口 一夫ほか：病院薬学, **23**(6) : 507, 1997
- 42) 中出 進ほか：Drug Metab. Pharmacokinet., **21**(2) : 133, 2006 (PMID : 16702733)
- 43) 井上 良輔ほか：Allergol. Int., **52**(4) : 213, 2003
- 44) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1) : 3, 1993
- 45) 藤本 博昭ほか：薬理と治療, **28**(2) : 153, 2000
- 46) 山本 隆造ほか：薬理と治療, **28**(2) : 143, 2000
- 47) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1) : 49, 1993
- 48) 松本 一郎ほか：小野薬品工業社内資料（蛋白結合に基づく相互作用の検討）
- 49) 山本 隆造ほか：小野薬品工業社内資料（代謝部位及び代謝経路；2000年1月18日承認申請資料概要へ. 吸収、分布、代謝、排泄）
- 50) 松本 一郎ほか：現代医療, **31**(増IV) : 2936, 1999
- 51) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1) : 27, 1993
- 52) 岡田 豊ほか：小野薬品工業社内資料（代謝物の薬理活性）
- 53) 中河 直樹 : 小野薬品工業社内資料（代謝物の薬理活性；2000年1月18日承認申請資料概要ホ. 薬理）
- 54) 磯部 光章ほか：血管炎症候群の診断ガイドライン（2017年改訂版）, p67 : 2018
- 55) 北川 敏一ほか：応用薬理, **44**(3) : 317, 1992
- 56) 山口 康二郎ほか：小野薬品工業社内資料（幼若ラット急性毒性試験）
- 57) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(2) : 197, 1992
- 58) 山口 康二郎ほか：小野薬品工業社内資料（幼若ラット亜急性毒性試験）
- 59) 満園 東治ほか：応用薬理, **44**(2) : 205, 1992
- 60) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(3) : 245, 1992
- 61) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(2) : 219, 1992
- 62) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(3) : 263, 1992
- 63) 藤田 常夫ほか：小野薬品工業社内資料（遺伝毒性試験）
- 64) 米沢 秀利ほか：小野薬品工業社内資料（マウスがん原性試験）
- 65) 米沢 秀利ほか：小野薬品工業社内資料（ラットがん原性試験）
- 66) 尾関 好一ほか：医薬品研究, **23**(6) : 819, 1992
- 67) 駒井 義生ほか：医薬品研究, **23**(6) : 832, 1992
- 68) 和田 実ほか：医薬品研究, **23**(6) : 873, 1992
- 69) 和田 実ほか：医薬品研究, **23**(6) : 846, 1992
- 70) 穂本 晃ほか：小野薬品工業社内資料（抗原性試験）

## 2. その他の参考文献

- 1) 宮本 昭正ほか：医学のあゆみ, **164**(4) : 225, 1993
- 2) 宮本 昭正ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 53, 1993
- 3) 宮本 昭正ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 71, 1993
- 4) 宮本 昭正ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 109, 1993
- 5) 岸本 進ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 131, 1993
- 6) 佐竹 辰夫ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 159, 1993
- 7) 長野 準ほか：臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 185, 1993
- 8) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床, **44**(1) : 47, 1998
- 9) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床, **43**(5) : 614, 1997
- 10) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床, **45**(1) : 299, 1999

- 11) 山下 敏夫ほか：耳鼻咽喉科展望, **40**(3) : 361, 1997
- 12) 朝倉 光司ほか：臨床医薬, **13**(11) : 2951, 1997
- 13) 今野 昭義ほか：臨床医薬, **13**(10) : 2679, 1997

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況 (2024年2月末現在)

国名	販売名	効能・効果	承認年月	発売年月
参考 日本	オノン®カプセル	気管支喘息 アレルギー性鼻炎	1995年 3月 2000年 1月	1995年 6月 —
	オノン®カプセル112.5mg	(販売名変更)	2005年 5月	2006年 1月
	オノン®ドライシロップ	気管支喘息	1999年10月	2000年 1月
	オノン®ドライシロップ10%	(販売名変更) アレルギー性鼻炎	2005年 5月 2011年12月	2006年 1月 —
韓国	東亜オノン®カプセル	気管支喘息 アレルギー性鼻炎	1998年 4月 2000年 6月	1998年 6月 —

販売会社：〔東亜 ST〕

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤の用法は用時懸濁して経口投与する、である。

経管投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

#### 「オノン®ドライシロップ 10%配合変化表」

注) ①本データは本剤と他剤を配合した時の性状（外観、におい、味）及びプラシラカスト水和物の定量値を示したもので、他剤の定量は行っていない。

②この資料は他の薬剤との併用を推奨するものではない。併用に際しては、配合薬剤の効能又は効果、用法及び用量等を十分確認すること。

- ・特に、本剤はシロップ剤にはほとんど溶解せず単に懸濁するのみであり、再分散性も悪いので、懸濁後はすみやかに使用すること。
- ・なお、※印の付いている薬剤は、CYP3A4 に関与しているとの報告があるので併用には注意すること。（相互作用の項参照）

#### イ. 配合方法

(1) 対象薬がドライシロップ剤（以後 DS 剤）及び固形剤の時  
本剤 1g と対象薬を下記の基準で配合した。

(2) 対象薬がシロップ剤（以後 S 剤）の時  
本剤 1g を水 5mL に懸濁し、対象薬を下記の基準で配合した。

基準：配合量は本剤 1g とし、これは概ね 3～4 歳児の 1 日投与量に相当するので、対象薬の配合量も概ねこれに相当する量に設定した。

ただし、対象薬（DS 剤、固形剤）の電子添文に成人での用量のみが記載されている場合、成人 1 日最大投与量の半量とする。小児の用量記載が体重でされている場合の 1 日量は 20kg を基準とする。また、1 日の最大投与量が 8g を超える場合は、最小投与量で配合する。対象薬（S 剤）は 1 日の最大投与量が 10mL を超える場合は 10mL で配合する。

ロ. 保存条件

(1) 固形状態

遮光、開放、温度 30℃、80%RH

(2) シロップ状態

遮光、気密、温度 30℃

ハ. 観察時期

直後、1、3、5、7 及び 14 日目

ニ. 観察項目

(1) 外観

①固形状態（色調、形状）

②シロップ状態（不溶物析出、混濁、多層分離、色調等）

(2) におい、味

(3) 残存率（HPLC 法）

開始時のプラシルカスト水和物を 100%として表した。

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
アイピーディ ドライシロップ5% 2.4g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	特異なにおい、甘く苦味あり	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	99
アスベリン散 10% 0.4g	散	直後	だいたい色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	100
アスベリン シロップ0.5% 8.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	芳香あり	100
		1日	液は白色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	99
アスベリン ドライシロップ2% 2.0g	DS	直後	淡黄白色を含む橙色	芳香、甘味	100
		5日	湿潤（橙色が増色）	—	—
		7日	湿潤（橙色が増色）	変化なし	99
		14日	湿潤（橙色が増色）	変化なし	99
アリメジン シロップ0.05% 8.0mL	S	直後	淡赤白色の懸濁液	ストロベリーの芳香、甘味	100
		1日	液は赤色でピンク色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	100
アルダクトンA 細粒10% 0.5g	細粒	直後	白色を含む淡黄白色	特異なにおいあり	100
		7日	変化なし	においなし	99
		14日	変化なし	変化なし	101
アレギサル ドライシロップ0.5% 1.0g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	99

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
アレジオン ドライシロップ1% 1.0g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	僅かにヨーグルトの様なにおい	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	変化なし	においなし	—
		5日	変化なし	変化なし	—
		7日	僅かに湿潤	変化なし	99
		14日	湿潤ぎみ	変化なし	100
アレロック 顆粒 0.5% 1.0g	顆粒	直後	淡黄赤色を含む淡黄白色	においなし	100
		5日	淡黄赤色部分が薄くなった	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	101
イノリン シロップ0.1% 6.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	芳香	100
		1日	液は半透明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	液は微黄色澄明で黄白色結晶が沈降	変化なし	100
エリスロシン ドライシロップ10% 5.0g	DS	直後	淡黄白色を含む白色	わずかににおいあり、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	100
オラスポア小児用 ドライシロップ10% 6.0g	DS	直後	淡黄白色を含む橙色	芳香、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	湿潤ぎみ	においが強くなる、甘味	100
ケフラール細粒 小児用100mg 8.0g	細粒	直後	淡黄白色を含むうすい黄色	においなし、甘味 (水に懸濁させるとオレンジの様なにおい)	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	湿潤ぎみ	オレンジのにおい、甘味	97
ケフレックス シロップ用細粒100 5.0g	細粒	直後	淡黄白色を含む橙色	オレンジの様なにおい、甘味	100
		5日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	98
		14日	変化なし	変化なし	99
ザジテン ドライシロップ0.1% 1.2g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	芳香、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	101
ザジテン シロップ0.02% 6.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	芳香、甘味	100
		1日	液は半透明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	101
14日	変化なし	変化なし	100		
ジルテックドライ シロップ1.25% 0.4g	DS	直後	白色を含む微黄色	芳香、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	100
14日	湿潤	変化なし	100		
ゼスラン 小児用細粒0.6% 0.8g	細粒	直後	白色を含む淡黄色	芳香、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	99

※

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
セフゾン 細粒小児用10% 3.6g	細粒	直後	淡黄白色を含む淡赤白色	ストロベリーのにおい、甘味	100
		7日	変化なし	においが弱くなる	100
		14日	変化なし	わずかににおいあり	100
タベジール シロップ0.01% 5.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	芳香、甘味	100
		1日	液は半透明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
14日	変化なし	変化なし	99		
チラーヂンS散 0.01% 2.0g	散	直後	淡黄白色を含む白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	101
テグレート細粒 50% 1.2g	細粒	直後	白色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	100
ナウゼリン ドライシロップ1% 4.0g	DS	直後	淡黄白色を含む白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	98
ニボラジン小児用 細粒0.6% 0.6g	細粒	直後	白色を含む淡黄白色	芳香あり	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	100
ネオフィリン原末 80mg	末	直後	微黄白色	わずかに特異なにおい、味なし	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	黄色	変化なし	101
パセトシン 細粒10% 4.0g	細粒	直後	淡黄白色を含む橙色	パイナップルのにおい、甘味	100
		5日	変化なし	変化なし	—
		7日	湿潤ぎみ	変化なし	100
		14日	湿潤ぎみ	変化なし	99
バナン ドライシロップ5% 3.6g	DS	直後	淡黄白色を含む淡赤白色	わずかに芳香	100
		5日	変化なし	変化なし	—
		7日	湿潤ぎみ	変化なし	99
		14日	湿潤ぎみ	変化なし	98
パントシン散20% 0.5g	散	直後	白色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	102
幼児用PL配合顆粒 4.0g	顆粒	直後	淡黄白色を含むうすい橙色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	101
ビオフェルミン R散 1.5g	散	直後	白色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	99
ビクシリン ドライシロップ10% 5.0g	DS	直後	淡黄白色を含むうすい橙色	オレンジの様なにおい	100
		5日	湿潤 (橙色が増色)	—	—
		7日	湿潤 (橙色が増色)	臭みを感じる	98
14日	湿潤 (橙色が増色)	臭みを感じる	99		
ビタミン配合散 0.5g	散	直後	淡黄白色を含むうすい赤色	わずかに特異なにおい	100
		5日	湿潤 (ピンク色が増色)	—	—
		7日	湿潤 (ピンク色が増色)	変化なし	100
		14日	湿潤 (ピンク色が増色)	変化なし	97

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
ピレチア細粒10% 0.4g	細粒	直後	淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	102
フスコデ 配合シロップ 2.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	芳香、甘味	100
		1日	液は淡黄白色で黄白色結晶が沈降 (分散させると淡黄白色の懸濁液となる)	変化なし	—
		3日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	100
14日	変化なし	変化なし	100		
ブリカニール シロップ0.5mg/mL 8.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	わずかな芳香、甘味	100
		1日	液は淡黄白色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	102
		14日	液は白色で黄白色結晶が沈降	変化なし	100
プリンペラン シロップ0.1% 10.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	わずかに特異な芳香	100
		1日	液は淡黄白色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	101
14日	液は白色で黄白色結晶が沈降	変化なし	98		
※プレドニゾン散 「タケダ」1% 3.0g	散	直後	白色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	98
		14日	変化なし	変化なし	101
ブロニカ顆粒10% 0.4g	顆粒	直後	黄色を含む淡黄白色	においなし	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	101
フロモックス 小児用細粒100mg 1.8g	細粒	直後	淡黄白色を含む桃色	芳香、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	103
		14日	湿潤 (桃色が増色)	変化なし	101
ベネトリン シロップ0.04% 10.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	ストロベリーの芳香、甘味	100
		1日	液は淡黄白色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	101
14日	液は白色で黄白色結晶が沈降	変化なし	100		
ベラチンドライ シロップ小児用0.1% 1.0g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	100
ペリアクチン シロップ0.04% 10.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	特異な芳香	100
		1日	液は半透明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	101
14日	変化なし	変化なし	102		
ホクナリンドライ シロップ0.1%小児用 1.0g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	100
ホスミシン ドライシロップ200 4.0g	DS	直後	淡黄白色を含む白色	芳香、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	99

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
ポララミン シロップ0.04% 10.0mL	S	直後	淡橙白色の懸濁液	フルーツの芳香、甘味	100
		1日	液はオレンジ色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	99
		14日	変化なし	変化なし	100
ポンタール シロップ3.25% 8.0mL	S	直後	淡黄白色の粘性な懸濁液	特異な芳香、甘味	100
		1日	液は白色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	101
		14日	変化なし	変化なし	101
ミノマイシン 顆粒2% 4.0g	顆粒	直後	淡黄白色を含む橙色	わずかにオレンジのにおい	100
		5日	橙色がわずかに増色	—	—
		7日	橙色がわずかに増色	変化なし	100
		14日	橙色が増色	変化なし	99
		14日	橙色が増色	変化なし	99
ムコサール ドライシロップ1.5% 1.2g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	ヨーグルトの様ににおい、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	変化なし	変化なし	—
		7日	わずかに凝集	変化なし	99
		14日	わずかに凝集	変化なし	100
小児用ムコソルバン シロップ0.3% 6.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	フルーツの芳香、甘味	100
		1日	液はほぼ無色澄明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	101
ムコダインDS50% 1.2g	DS	直後	白色を含む淡黄白色	においなし	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		3日	変化なし	変化なし	—
		5日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	99
ムコダイン シロップ5% 10.0mL	S	直後	淡褐色の懸濁液	特異な芳香、甘味	100
		1日	液は褐色でもやもやの淡褐色と黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	二層になっているのがわかりにくくなった	変化なし	99
メジコン散10% 0.6g	散	直後	白色を含む淡黄白色	においなし、苦味	100
		7日	変化なし	変化なし	102
		14日	変化なし	変化なし	102
※メプチン顆粒0.01% 0.5g	顆粒	直後	白色を含む淡黄白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	100
※メプチン シロップ5μg/mL 10.0mL	S	直後	淡黄白色の懸濁液	オレンジの芳香、甘味	100
		1日	液は半透明で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	液は無色澄明で黄白色結晶が沈降	変化なし	98
ユナシン 細粒小児用10% 6.0g	細粒	直後	淡黄白色を含むうすい桃色	わずかに特異なにおい、甘味	100
		1日	変化なし	変化なし	—
		7日	変化なし	変化なし	97
		14日	変化なし	変化なし	100

配合薬剤 配合量	剤形	観察 時期	性 状		残存率
			外 観	におい、味	
リザベン ドライシロップ5% 2.0g	DS	直後	淡黄白色を含む淡緑白色	においなし、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	102
※ リンデロン シロップ0.01% 10.0mL	S	直後	淡橙白色の懸濁液	あまりにおいがしない、甘味	100
		1日	液はオレンジ色で黄白色結晶が沈降	—	—
		3日	変化なし	—	—
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	98
※ ロペミン小児用 細粒0.05% 1.6g	細粒	直後	淡橙色を含む淡黄白色	わずかに芳香、甘味	100
		7日	変化なし	変化なし	100
		14日	変化なし	変化なし	101

(五十音順に記載)

