

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

オノン[®]カプセル112.5mg

ONON[®] Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中 プランルカスト水和物・112.5mg
一般名	和名：プランルカスト水和物（JAN、日局） 洋名：Pranlukast Hydrate（JAN） 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：1995年6月22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 https://www.ononavi1717.jp

本IFは2022年2月改訂（第1版）の添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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	1
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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
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	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12

(4) 検証的試験	15
1) 有効性検証試験	15
2) 安全性試験	17
(5) 患者・病態別試験	17
(6) 治療的使用	18
(7) その他	19

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	21
2. 薬理作用	21
(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 作用発現時間・持続時間	30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	31
(1) 治療上有効な血中濃度	31
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
(3) 中毒域	31
(4) 食事・併用薬の影響	32
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 吸収	34
5. 分布	35
6. 代謝	38
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報	39
9. 透析等による除去率	39
10. 特定の背景を有する患者	39
11. その他	39

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	40
2. 禁忌内容とその理由	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
(1) 合併症・既往歴等のある患者	42
(2) 腎機能障害患者	42
(3) 肝機能障害患者	42
(4) 生殖能を有する者	42
(5) 妊婦	42
(6) 授乳婦	42
(7) 小児等	43

(8) 高齢者	43
7. 相互作用	44
(1) 併用禁忌とその理由	44
(2) 併用注意とその理由	44
8. 副作用	45
(1) 重大な副作用と初期症状	45
(2) その他の副作用	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	58

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意点	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
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 ..	61
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	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
11. 再審査期間	62
12. 投薬期間制限に関する情報	62
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62

XI. 文献

1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	65

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	66
2. その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オノンカプセルは、1995年に小野薬品工業株式会社が気管支喘息治療剤として上市した、選択的なロイコトリエン受容体拮抗剤である。ロイコトリエンは気管支喘息の基本的病態である気道炎症（血管透過性亢進、気道粘膜浮腫など）、気道収縮、気道過敏性亢進などの病態形成に関与している¹⁾ことが明らかにされている。オノンカプセルは、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など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月に気管支喘息を効能・効果として承認された。

さらに、ロイコトリエンは鼻粘膜血管透過性亢進、鼻粘膜浮腫、鼻腔通気抵抗上昇、鼻粘膜過敏性亢進など、アレルギー性鼻炎の基本的病態の形成に関与している²⁾ことがわかってきた。アレルギー性鼻炎患者を対象にオノンカプセルの臨床試験が行われ、第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験など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月アレルギー性鼻炎の効能・効果が追加承認された。

なお、本剤は2005年5月に販売名を「オノンカプセル」から「オノンカプセル112.5mg」に変更の承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ロイコトリエン受容体拮抗剤である。
- (2) 気管支喘息患者を対象とした臨床試験において中等度改善以上と判定された症例は58.1%であった。（第Ⅱ相プラセボ対照多施設二重盲検試験）（P.13～14参照）
- (3) 気管支喘息患者の肺機能（ピークフロー値）を改善した。（P.27参照）
- (4) 投与1～2週目より喘息症状（発作の強さ・頻度、痰の量・切れなど）を改善した。（第Ⅱ相プラセボ対照多施設二重盲検試験）（P.13～14参照）
- (5) 好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫及び鼻粘膜過敏性を抑制した。（モルモット：P.29～30参照）
- (6) 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。（P.16参照）
- (7) 副作用

《気管支喘息》

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった4,963例中174例（3.5%）に216件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは発疹・瘙痒等30例（0.6%）、腹痛・胃部不快感29例（0.6%）、下痢19例（0.4%）、嘔気15例（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常17例（0.3%）、ビリルビン上昇7例（0.1%）等であった（再審査終了時）。

《アレルギー性鼻炎》

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった4,277例中200例（4.7%）に258件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは下痢42例（1.0%）、腹痛・胃部不快感35例（0.8%）、発疹・瘙痒等24例（0.6%）、眠気17例（0.4%）、嘔気13例（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常8例（0.2%）、ビリルビン上昇8例（0.2%）等であった（再審査終了時）。

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。

添付文書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

該当資料なし

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

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

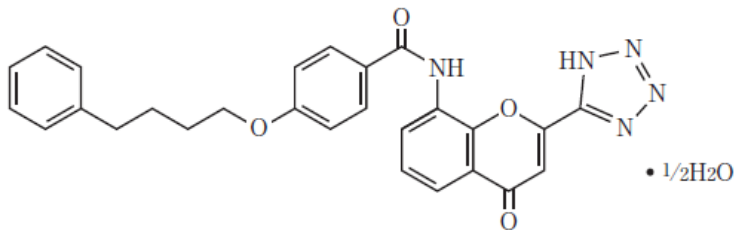
1. 販売名

- (1) **和名** オノンカプセル 112.5mg
- (2) **洋名** ONON Capsules
- (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)** Pramlukast Hydrate (JAN)
pramlukast (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：C₂₇H₂₃N₅O₄・1/2H₂O
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
(日局)

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°C)

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	7.7×10^{-2}	ほとんど溶けない
アセトニトリル	2.7×10^{-2}	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	4.2×10^{-3}	ほとんど溶けない
水	1.2×10^{-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	0.1×10^{-3}
pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)	0.1×10^{-3}
pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液の溶出試験第 2 液	0.8×10^{-3}
水 : 日本薬局方精製水	0.3×10^{-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°C 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°C (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°C、ガラス瓶（密栓、遮光）	3 箇月	微黄白色の粉末	100.0
湿度	40°C、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°C、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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

外形		
号数	3号	
質量(mg)	約 229	
長径(mm)	約 16.0	
短径(mm)	約 5.7	
色調	頭部	白色～帯黄白色不透明
	胴部	白色～帯黄白色不透明

(3) 識別コード

000 678 (本体及び PTP 包装に表示)

(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	1 カプセル中 برانルカスト水和物 112.5mg
添加剤	マクロゴール 4000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 カプセルにゼラチン、マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

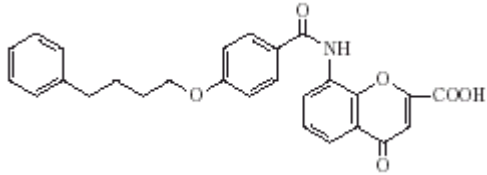
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

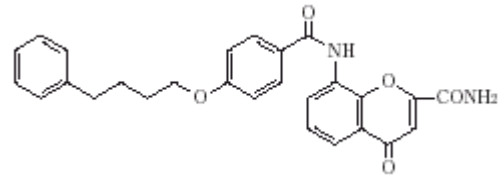
4. 力価

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-1-benzopyran-2-carboxylic acid



4-Oxo-8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoylamino]-
4H-1-benzopyran-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°C、75%RH、最終包装形態 (PTP、乾燥剤入りアルミ袋、紙箱)

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外観	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤
定量 (%)	101.8 (100)	101.0 (99.2)	103.0 (101.2)	101.9 (100.1)	102.9 (101.1)	101.4 (99.6)

(2) 加速試験

1) 40°C、75%RH、最終包装形態 (PTP、乾燥剤入りアルミ袋、紙箱)

期間 項目	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤
定量 (%)	101.8 (100)	99.1 (97.3)	101.1 (99.3)	101.4 (99.6)

2) 40°C、75%RH、最終包装形態 (乾燥剤入りポリエチレン瓶、紙箱)

期間 項目	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤	微黄白色の カプセル剤
定量 (%)	101.8 (100)	99.9 (98.1)	100.7 (98.9)	101.2 (99.4)

(3) 温度安定性

40°C、密栓、遮光、無包装状態*

期間 項目	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤
定量 (%)	100 (100)	101 (101)	100 (100)	101 (101)

(4) 湿度安定性

1) 25°C、75%RH、遮光、無包装状態*

期間 項目	開始時	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤
定量 (%)	100 (100)	100 (100)	101 (101)	100 (100)

2) 30°C、75%RH、遮光、無包装状態*

期間 項目	開始時	1 箇月	2 箇月
外観	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤
定量 (%)	100 (100)	101 (101)	100 (100)

(5) 光安定性

1000 lx 昼光色蛍光灯、無包装状態*

期間 項目	開始時	12.5 日 30 万 lx・hr	25 日 60 万 lx・hr
外観	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤	白色の カプセル剤 (表示変色)
定量 (%)	100 (100)	99 (99)	101 (101)

*：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法（答申）」に記された標準的な保存条件にて実施。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

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

100 カプセル [瓶、バラ、乾燥剤入り]

140 カプセル [14 カプセル (PTP) ×10、乾燥剤入り]

420 カプセル [14 カプセル (PTP) ×30、乾燥剤入り]

700 カプセル [瓶、バラ、乾燥剤入り]

1,400 カプセル [14 カプセル (PTP) ×100、乾燥剤入り]

(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

キャップ：ポリプロピレン

PTP 包装

PTP：アルミ、ポリ塩化ビニル

袋：アルミ、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

該当しない

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、成人にはブランルカスト水和物として 1 日量 450mg（本剤 4 カプセル）を朝食後及び夕食後の 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（解説）

《気管支喘息》

成人気管支喘息患者を対象とした前期第Ⅱ相比較試験は 150、450、900mg/日（1 日 3 回毎食後投与）の用量で有効性を検討した。その結果、150mg/日で有用性は明らかでなく、450mg/日あるいは 900mg/日で効果が得られたが、副作用の発現率から安全性の面を考慮して、至適用量は 450mg/日と推察された。その後、後期第Ⅱ相比較試験は服用上の簡便さを考慮して 300、450mg/日を朝食後、夕食後の 2 回に分けて投与し、有効性の検討を行った。その結果、全般改善度は 300mg/日で 63.0%、450mg/日で 76.0%であった。これらの第Ⅱ相試験の結果及び健常成人男子への 300mg/日（1 日 2 回投与）の血漿中薬物濃度の推移より 1 日 2 回投与による用法の可能性が考えられたことから、至適用量・用量は服用上の簡便さを考慮して、450mg/日を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回に分けて投与することが適切であると判断した。

後期第Ⅱ相二重盲検比較試験は、450mg/日群（1 回 225mg、1 日 2 回朝食後、夕食後投与）とプラセボ群との 2 群比較による多施設二重盲検試験を行った。その結果、有用性において本剤群はプラセボ群に比較して有意に優れていた。さらに、本剤の 450mg/日（1 回 225mg、1 日 2 回朝食後、夕食後投与）群と塩酸アゼラスチン群を比較した第Ⅲ相二重盲検比較試験で本剤の有用性が認められた。

《アレルギー性鼻炎》

本剤はすでに気管支喘息患者に対して「1 日量 450mg を朝食後及び夕食後の 2 回に分けて経口投与する」の用法及び用量で承認されており、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に至適用量と有効性を検証する目的で 1 日量 75mg（37.5mg×2）投与群、1 日量 225mg（112.5mg×2）投与群、1 日量 450mg（225mg×2）投与群の 3 群による後期第Ⅱ相二重盲検比較試験を実施した。その結果、75mg、225mg、450mg 投与群での全般改善率はそれぞれ 44.8%、46.7%、64.3%であった。また、450mg/日の副作用の発現率は 11.5%、成人気管支喘息患者を対象とした後期第Ⅱ相二重盲検比較試験において同じ用法・用量での副作用の発現率は 10.8%であったことから、900mg/日でのアレルギー性鼻炎の臨床試験は安全性の面から困難であると判断した。さらに、基礎の薬効薬理試験において、卵白アルブミン（OVA）感作モデルにおける鼻アレルギーモデルと喘息モデルでの本剤の有効量が同量（3～10mg/kg、経口投与）であること、本剤が LTD₄ 誘発における鼻腔通気抵抗上昇を抑制する有効量と LTD₄ 誘発における気道収縮を抑制する有効量が同量（1mg/kg、経口投与）であることから、アレルギー性鼻炎に対する本剤の至適用量は成人気管支喘息と同量の 450mg/日（1 日 2 回に分けて朝食後及び夕食後投与）を選択した。さらに塩酸エピナスチンを対照とした第Ⅲ相

二重盲検比較試験において、本剤1日量450mg(225mg×2)の有用性が認められた。一般臨床試験や長期臨床試験においても1日量450mgで同様な有効性が確認された。

(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 (P.12~14) 参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者では減量する(例えば、1回1カプセルを1日2回)など注意すること。[9.8 参照]

(解説)

高齢者に投薬される可能性があることから設定した。「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (8) 高齢者」の項 (P.43) 参照

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》

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男子 24 名に本剤 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、いずれの用量においても影響は認められなかった。³⁾

中島 光好ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：3，1993

2) 反復投与試験

健康成人男子 11 名に本剤 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 名に本剤 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。³⁾

中島 光好ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：3，1993

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはプラナルカスト水和物として 1 日量 450mg (本剤 4 カプセル) を朝食後及び夕食後の 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相試験

《気管支喘息》

成人気管支喘息患者を対象に、本剤 150、450 及び 900mg/日 (各 1 日 3 回毎食後) を 4 週間投与して比較試験を実施した。全般改善率は 150mg/日群が 37.5% (9/24 例)、450mg/日群が 70.0% (14/20 例)、900mg/日群が 51.7% (15/29 例) であった。副作用の発現率は 150mg/日群が 3.8% (1/26 例)、450mg/日群が 4.8% (1/21 例)、900mg/日群が 16.7% (5/30 例) であった。以上の結果より、本剤の至適用量は 450mg/日と推察された。⁴⁾

宮本 昭正ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：31，1993

《アレルギー性鼻炎》

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 150 及び 450mg/日 (1 日 2 回、朝食後及び夕食後) を 4 週間投与して比較試験を実施した。全般改善率は 150mg/日群が 48.4% (15/31 例)、450mg/日群が 60.7% (17/28 例) であった。副作用の発現率は 150mg/日群が 9.1% (3/33 例)、450mg/日群が 9.7% (3/31 例) で、主なものは消化器症状であった。⁵⁾

奥田 稔ほか：耳鼻と臨床，43(5)：614，1997

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはプラナルカスト水和物として 1 日量 450mg (本剤 4 カプセル) を朝食後及び夕食後の 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

後期第Ⅱ相試験

《気管支喘息》

①成人気管支喘息患者を対象に、至適用量の確認と用法の検討を行うため、本剤 300 及び 450mg/日を 4 週間投与して比較試験を実施した。用法は服用上の簡便さを考慮して 1 日 2 回、朝食後及び夕食後投与とした。全般改善率は 300mg/日群が 63.0% (17/27 例)、450 mg/日群が 76.0% (19/25 例) であり、副作用の発現率は 300mg/日群が 0% (0/27 例)、450mg/日群が 3.8% (1/26 例) であった。これらの結果及び前期第Ⅱ相試験における 450 mg/日の 1 日 3 回投与の改善率が 70.0%であったことから、本剤の至適用法・用量は、450mg/日を朝食後及び夕食後の 2 回に分けて経口投与することが適当であると判断された。⁶⁾

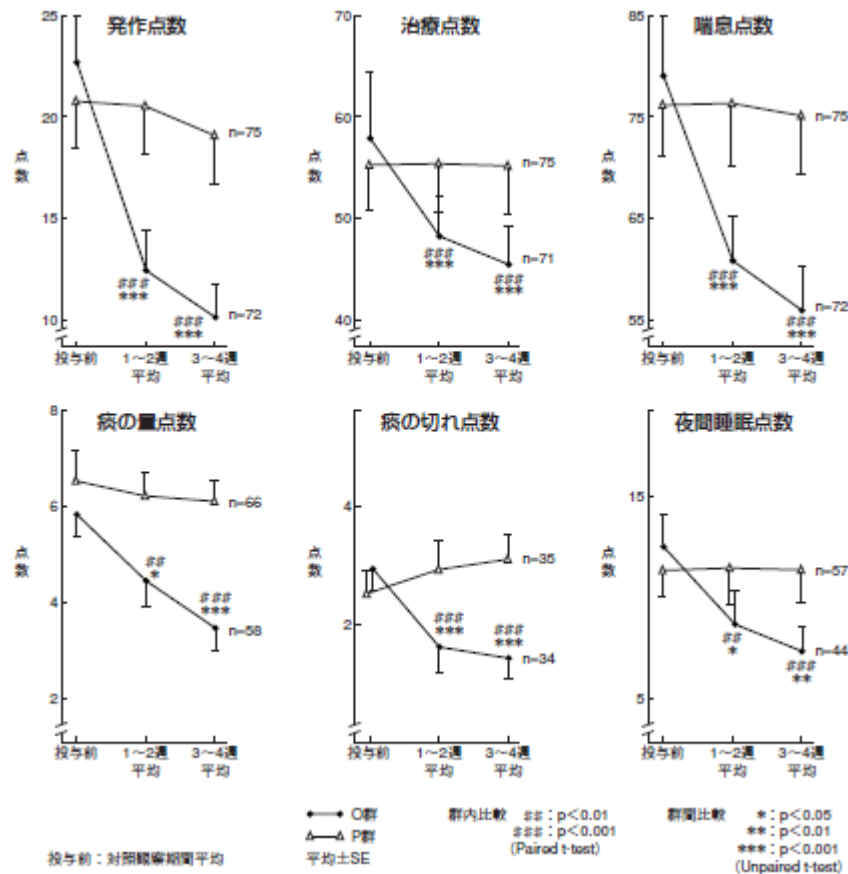
宮本 昭正ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：53，1993

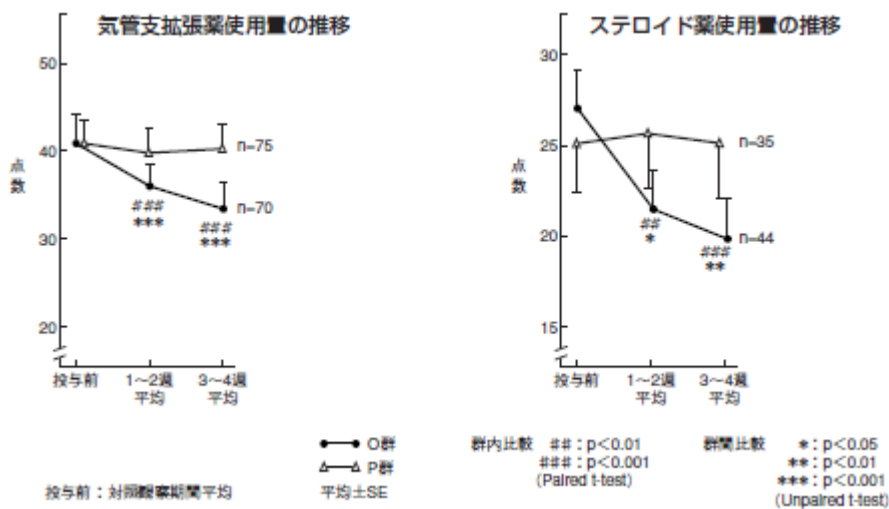
②成人気管支喘息患者を対象に、本剤 450mg/日 (1 日 2 回、朝食後及び夕食後：O 群) 及びプラセボ (P 群) を 4 週間投与して二重盲検比較試験を実施した。全般改善率は O 群が P 群より有意に優れており、P 群に比較して発作点数、治療点数、喘息点数及びステロイド薬、気管支拡張薬の使用量が治療早期から有意に減少した。また、肺機能の改善効果が認められた。副作用の発現率は O 群が 10.8% (9/83 例)、P 群が 6.0% (5/83 例) であった。⁷⁾

〈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 (%)	検定	
										U	χ^2
O 群	7	36	17	13	1	0	0	74	58.1	***	***
P 群	0	7	17	41	11	1	0	77	9.1		

例数、***：p<0.001





〈肺機能検査〉

	薬剤群	例数	投与前	投与後	群内比較*
			平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
努力肺活量 (mL)	O群	43	3010±1013	3162±958	+
	P群	50	3125±1085	3247±1054	*
一秒量 (mL)	O群	43	1982±885	2193±841	**
	P群	50	2201±990	2316±976	+
一秒率 (%)	O群	43	64.6±13.9	68.7±12.4	*
	P群	50	69.3±14.0	70.3±13.1	N.S.

N.S.: 有意差なし、+: p<0.1、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

※群内比較: Paired t-test

宮本 昭正ほか: 医学のあゆみ, 164(4): 225, 1993

《アレルギー性鼻炎》

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、至適用量の検討を行うため、本剤 75、225 及び 450mg/日 (1日2回、朝食後及び夕食後) を4週間投与して二重盲検比較試験を実施した。全般改善率は75mg/日群が44.8% (26/58例)、225mg/日群が46.7% (28/60例)、450mg/日群が64.3% (36/56例)であった。副作用の発現率は75mg/日群が4.6% (3/65例)、225mg/日群が13.4% (9/67例)、450mg/日群が11.5% (7/61例)で、その主なものは消化器症状であり、3群間には有意差は認められなかった。以上より本剤のアレルギー性鼻炎における用法・用量は450mg/日を朝食後及び夕食後の2回に分けて経口投与することが妥当であると判断された。⁸⁾

奥田 稔ほか: 耳鼻と臨床, 45(Suppl.1): 299, 1999

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはプラナルカスト水和物として1日量450mg (本剤4カプセル) を朝食後及び夕食後の2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《気管支喘息》

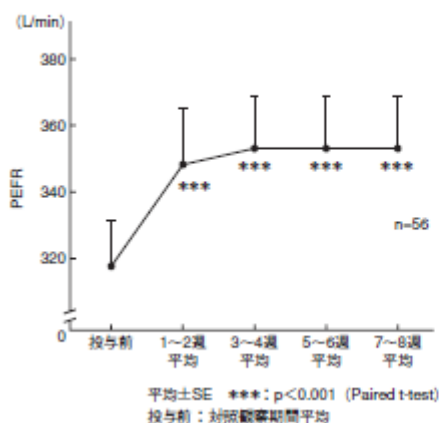
成人気管支喘息患者を対象に、本剤 450mg/日（1日2回、朝食後及び夕食後）を8週間投与し、アゼラスチン塩酸塩を比較対照薬とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた。本剤の最終全般改善度は64.6%（53/82例）であり、また、朝及び夕の最大呼気流量（ピークフロー値）は1～2週から有意に改善した。副作用の発現率は10.0%（9/90例）であった。⁹⁾

〈最終全般改善度〉

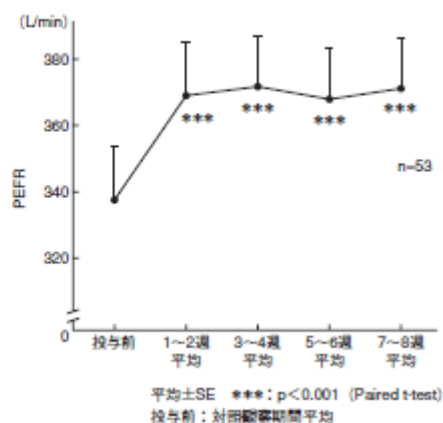
著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	中等度改善以上 (%)
14	39	18	11	0	0	0	82	64.6

例数

ピークフロー値の推移(朝)



ピークフロー値の推移(夕)



宮本 昭正ほか: 臨床医薬, 9(Suppl.1): 71, 1993

《アレルギー性鼻炎》

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 450mg/日（1日2回、朝食後及び夕食後）を4週間投与し、エピナスチン塩酸塩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60.3%（91/151例）であり、症状別改善度の「鼻閉」では71.8%（94/131例）であった。副作用の発現率は23.3%（38/163例）で、主なものは消化器症状であった。¹⁰⁾

〈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

〈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

奥田 稔ほか：耳鼻と臨床，44(1)：47，1998

2) 安全性試験

《気管支喘息》

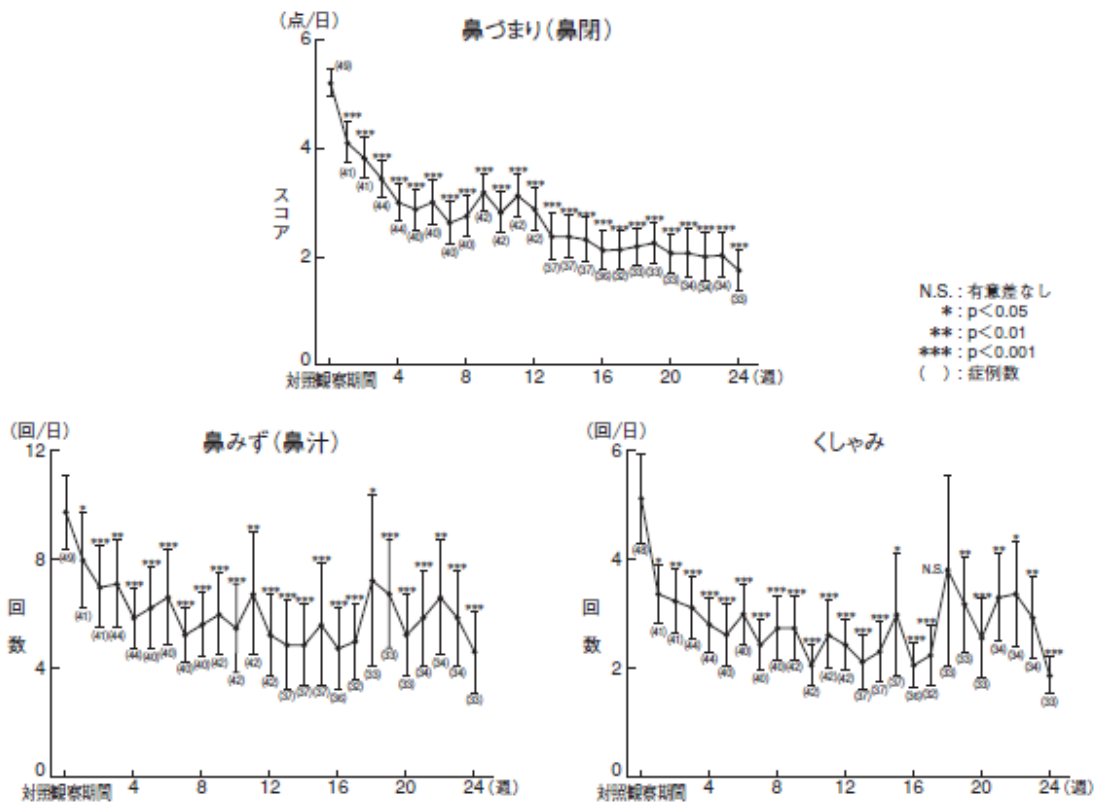
成人気管支喘息患者を対象に本剤 450mg/日（1日2回、朝食後及び夕食後）を、24週間以上¹¹⁾、12週間以上¹²⁾ 継続投与した長期投与試験において、最終全般改善率は各々69.2%（27/39例）と71.9%（23/32例）であった。両試験合算の評価時期別の改善率は1～4週で56.8%、5～8週で70.0%、9週以降では61.5～67.2%であった。また、本試験における副作用の発現率は6.6%（5/76例）であった。

佐竹 辰夫ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：159，1993

長野 準ほか：臨床医薬，9(Suppl.1)：185，1993

《アレルギー性鼻炎》

通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤 450mg/日（1日2回、朝食後及び夕食後）を、12週間以上継続投与した長期投与試験において、最終全般改善率は74.0%（37/50例）であった。評価時期別の改善率は2週後35.7%、4週後46.7%、8週後63.4%と経時的に上昇し、8週以降は60%以上であった。また、本試験における副作用の発現率は13.0%（7/54例）であった。¹³⁾



今野 昭義ほか：臨床医薬，13(10)：2679，1997

(5) 患者・病態別試験

《気管支喘息》

該当資料なし

《アレルギー性鼻炎》

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 595 施設より 3,664 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 3,192 例における改善率は 74.5% (2,379/3,192 例) であり、承認時の改善率 65.0% (217/334 例) を上回っていた。また、各臨床所見の改善率は発作の状態 83.9% (2,651/3,161 例)、肺機能 59.5% (890/1,497 例)、痰の状態 72.3% (2,175/3,007 例)、夜間睡眠 76.1% (2,365/3,108 例)、日常生活 81.0% (2,547/3,144 例) であった。一方、安全性解析対象症例 3,280 例中 60 例 77 件に副作用が認められ、副作用発現率は 1.8% であった。主な副作用は下痢等の消化管障害 28 例 (0.9%)、痒痒症等の皮膚・皮膚付属器障害 13 例 (0.4%) 等であった。¹⁴⁾

○特別調査

①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 116 施設より 660 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 476 例における改善率は 56.3% (268/476 例)、1 年以上使用した 279 例における改善率は 59.5% (166/279 例) であった。効果について発作、喘鳴、痰、呼吸（咳、胸部圧迫感等）の状態、夜間睡眠、日常生活、食事・食欲、喘息重症度及びピークフローの各臨床所見は、本剤使用 1 カ月後には改善した。一方、安全性解析対象症例 537 例中 28 例 33 件に副作用が認められ、副作用発現率は 5.2% であった。主な副作用は腹痛等の消化管障害 11 例 (2.0%)、痒痒症等の皮膚・皮膚付属器障害 9 例 (1.7%) 等であった。¹⁵⁾

②プロスペクティブな中央登録方式による併用療法に関する特別調査で、全国の医療機関 141 施設より 796 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 619 例における改善率は 44.9% (278/619 例) であった。一方、安全性解析対象症例 674 例中 51 例 60 件に副作用が認められ、副作用発現率は 7.6% であった。¹⁶⁾

《アレルギー性鼻炎》

○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 556 施設より 3,658 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 3,110 例における改善率は 82.9% (2,579/3,110 例) であり、承認時の改善率 65.6% (235/358 例) を上回っていた。一方、安全性解析対象症例 3,249 例中 108 例 119 件に副作用が認められ、副作用発現率は 3.3% であった。主な副作用は下痢、胃部不快感等の胃腸障害 52 例 (1.6%)、発疹、癢痒症等の皮膚及び皮下組織障害 16 例 (0.5%)、傾眠等の神経系障害 17 例 (0.5%) 等で、108 例中 73 例が使用開始後 4 週未満に発現した。¹⁷⁾

○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 134 施設より 559 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 451 例における改善率は 85.4% (385/451 例) で、使用成績調査における改善率 82.9% (2,579/3,110 例) とほぼ同様であった。また、1 年以上使用した症例における改善率 88.0% (66/75 例) は、1 年未満の改善率 84.8% (319/376 例) とほぼ同様であった。一方、安全性解析対象症例 479 例中 11 例 17 件に副作用が認められ、副作用発現率は 2.3% であった。主な副作用は腹痛等の胃腸障害 3 例 (0.6%)、倦怠感等の全身障害及び投与局所様態 3 例 (0.6%) 等で、1 年以上使用した症例では副作用の発現はなかった。¹⁷⁾

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

該当しない

(7) その他

《気管支喘息》

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、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 ⁶⁾	25	19	76.0
第Ⅱ相二重盲検比較試験 ⁷⁾	74	43	58.1
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁹⁾	82	53	64.6
第Ⅲ相一般臨床試験 ¹⁸⁾	43	27	62.8
第Ⅲ相一般臨床試験 ¹⁹⁾	39	25	64.1
第Ⅲ相長期投与試験 ¹¹⁾	39	27	69.2
第Ⅲ相長期投与試験 ¹²⁾	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》

① 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、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 ⁵⁾	28	17	60.7
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ⁸⁾	56	36	64.3
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ¹⁰⁾	151	91	60.3
第Ⅲ相一般臨床試験 ²⁰⁾	47	35	74.5
第Ⅲ相一般臨床試験 ²¹⁾	26	19	73.1
第Ⅲ相長期投与試験 ¹³⁾	50	37	74.0
合 計	358	235	65.6

〈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

② 本剤単独群と本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っていない。一方、本剤に他の抗アレルギー剤を併用した群と本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。²¹⁾

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

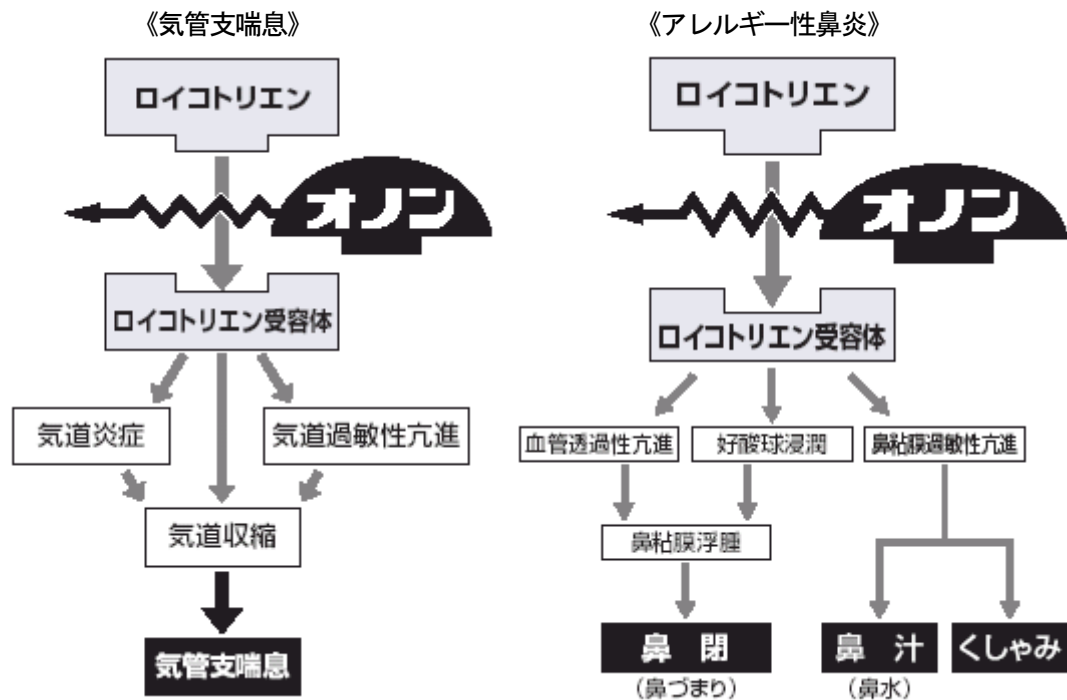
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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に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に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。



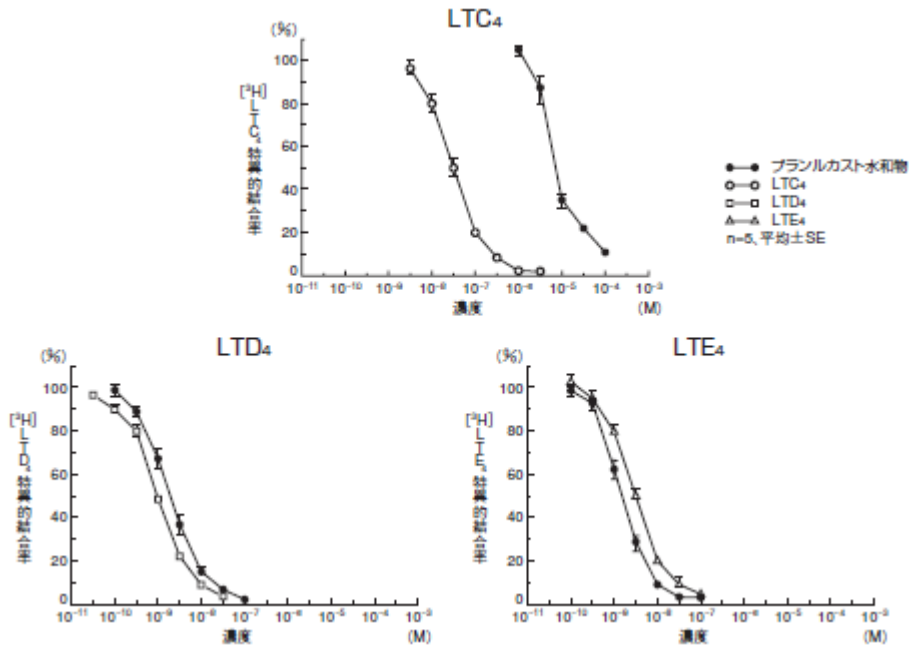
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗作用

モルモット肺膜分画及びモルモット鼻粘膜膜分画において、 LTC_4 、 LTD_4 、 LTE_4 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など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*)。^{22~24)}

ロイコトリエン受容体拮抗作用 (*in vitro*)

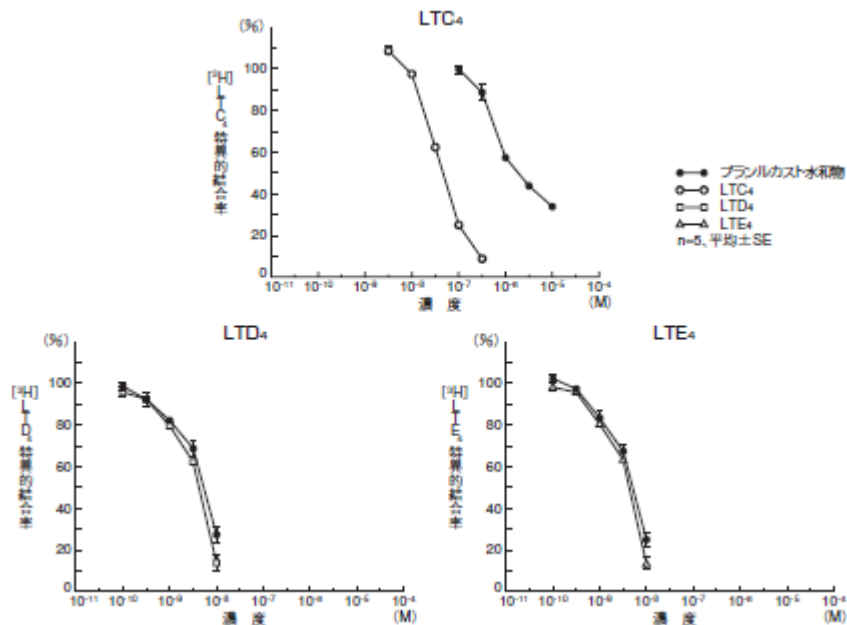
	プラシロカスト水和物 濃度	Ki 値 (nM)		
		LTC_4	LTD_4	LTE_4
モルモット肺膜分画	$5 \times 10^{-10} \sim 10^{-4} M$	5640	0.99	0.63
モルモット鼻粘膜膜分画	$10^{-10} \sim 3 \times 10^{-5} M$	7700	0.98	1.70



ロイコトリエン受容体拮抗作用 (*in vitro*)²²⁾

試験方法

モルモット肺より LT 受容体を含む膜分画を調製し、³H] LTC₄、D₄、E₄ 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 ³H] 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。



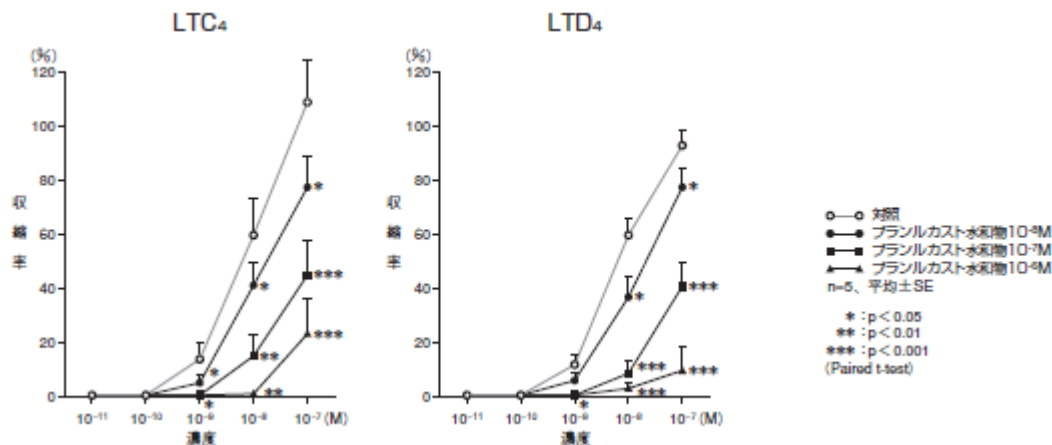
ロイコトリエン受容体拮抗作用 (*in vitro*)^{23,24)}

試験方法

モルモット鼻粘膜より LT 受容体を含む膜分画を調製し、³H] LTC₄、D₄、E₄ 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 ³H] 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気管支喘息患者に経口投与すると、LTC₄、LTD₄ 吸入による気道収縮反応を抑制する。²⁵⁾
- ②気管支喘息患者に経口投与すると、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。²⁵⁾
- ③気管支攣縮型喘息患者の気道収縮反応を抑制する。²⁶⁾
- ④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。²⁷⁾
- ⑤モルモット及びヒトの摘出気道平滑筋の LTC₄、LTD₄による収縮を抑制する (*in vitro*)。 ^{22,28)}



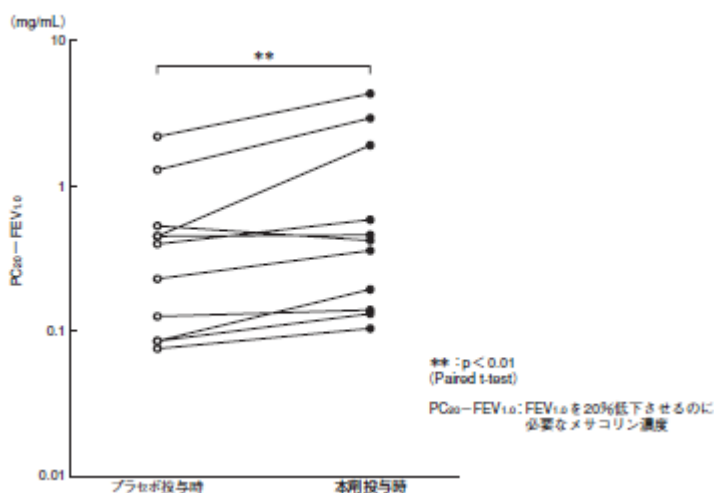
ヒト摘出気道平滑筋の収縮抑制作用 (*in vitro*) ²⁸⁾

試験方法

肺切除患者から得た気管支より組織片を作製し、LTC₄、D₄による収縮に対する抑制作用を調べた。組織片をプラヌルカスト水和物と15分間インキュベート後、LTC₄、D₄ (10⁻¹¹~10⁻⁷M) の濃度反応曲線を作成した。収縮率はアセチルコリン 10⁻³Mによる収縮を100%とした。

3) 気道過敏性抑制作用

- ①気管支喘息患者に経口投与すると、メサコリンに対する気道過敏性を改善する。²⁹⁾

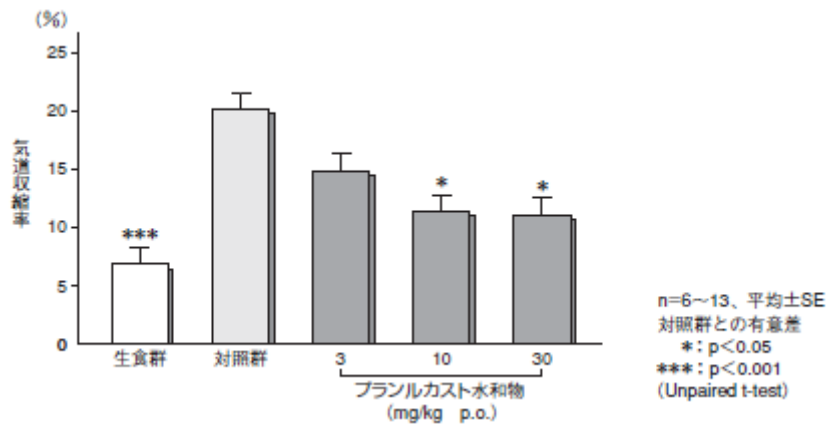


気道過敏性抑制効果 (気管支喘息患者)

試験方法

成人気管支喘息患者11例を対象に本剤投与群 (1回225mg、1日2回朝食後及び夕食後に内服、1日量450mg) とプラセボ群の2群に分けた。それぞれの薬剤を1週間経口投与した後メサコリン吸入試験を行った。その後1週間休薬し、薬剤を入れ替えて再度1週間投与し、2回目のメサコリン吸入試験を行った。

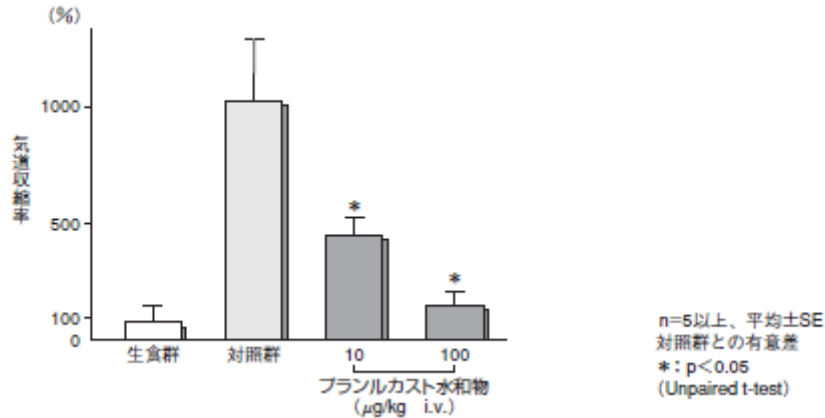
②モルモットの抗原吸入によるアセチルコリン又はヒスタミンの気道過敏性の亢進を経口投与で、また LT によるヒスタミンの気道過敏性の亢進を静脈内投与で抑制する。27,30,31)



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 (モルモット) 27)

試験方法

卵白アルブミン感作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。フランルカスト水和物は抗原吸入1時間前に経口投与した。



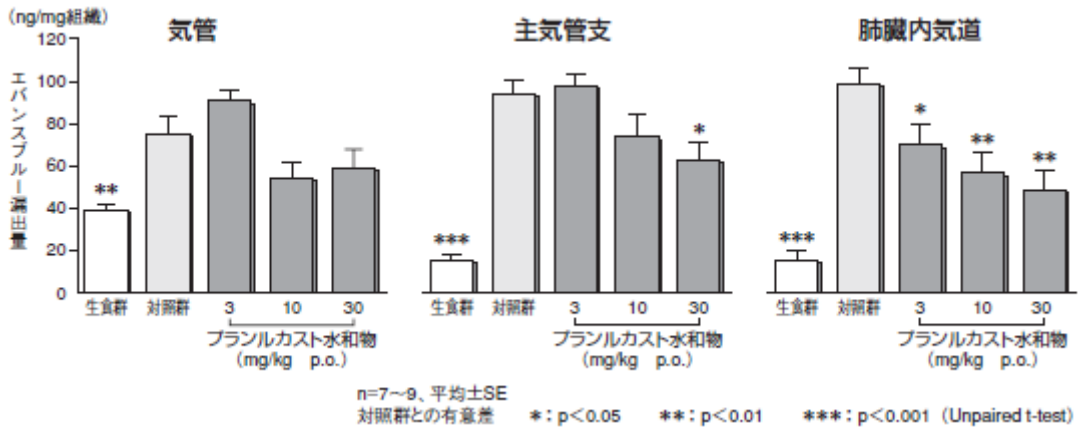
ロイコトリエン D₄による気道過敏性に対する抑制作用 (モルモット) 31)

試験方法

モルモットに LTD₄ 3 μg/kg を1時間かけて静脈内投与し、ヒスタミン 1.8 μg/kg の静脈内投与による気道収縮を LT 投与開始 15分前及び LT 投与 30分後に測定した。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。フランルカスト水和物は LTD₄ 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。³²⁾

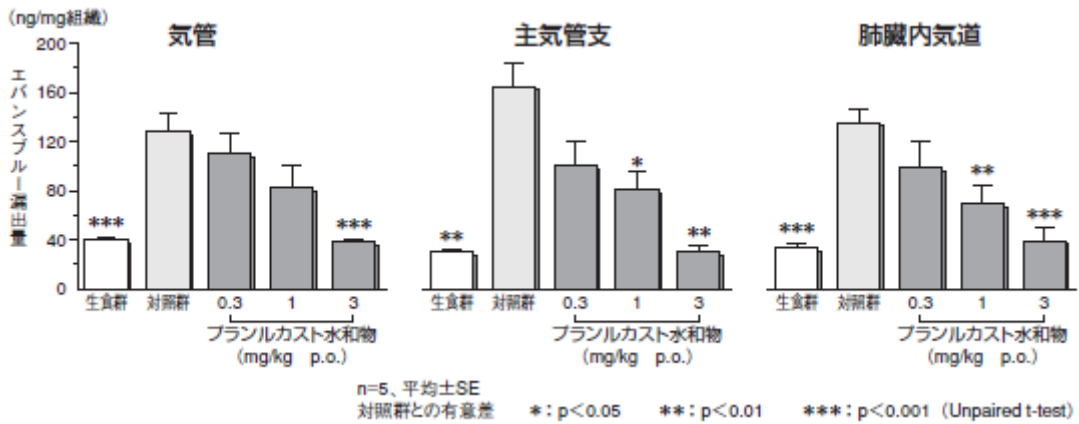


卵白アルブミン誘発による血管透過性亢進に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作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。プラン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 LTD₄による気道の血管透過性の亢進を経口投与で抑制する。³³⁾

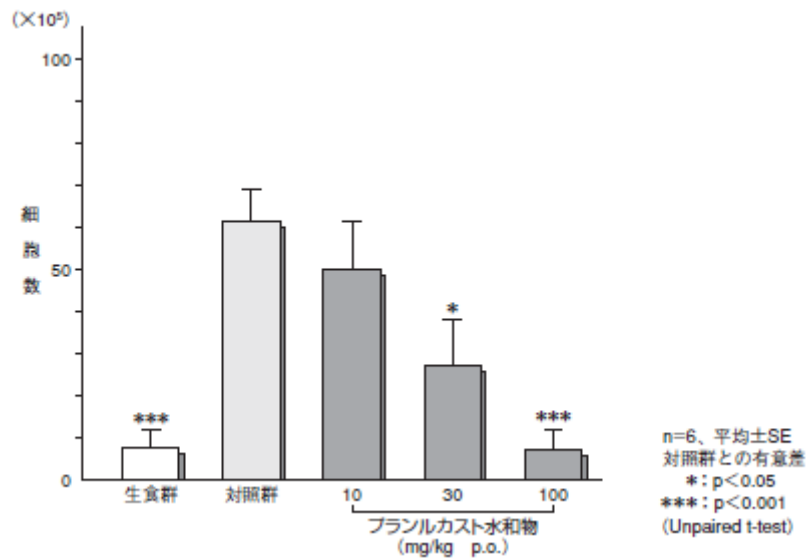


ロイコトリエン D₄による血管透過性亢進に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

モルモットに LTD₄ 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。プランルカスト水和物は LTD₄ 投与の1時間前に経口投与した。

③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の浸潤を経口投与で抑制する。27)

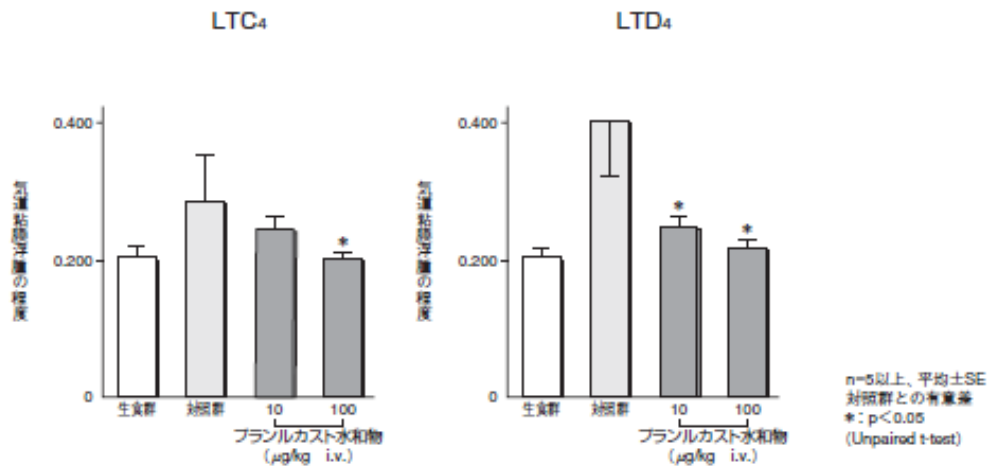


気管支肺胞洗浄液中への好酸球浸潤に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作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。

④モルモットの LTC₄、LTD₄ による気道粘膜の浮腫形成を静脈内投与で抑制する。31)



気道粘膜の浮腫形成に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

モルモットに LTC₄ 又は D₄ 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 LTC₄ 又は D₄ 投与 30 分前に静脈内投与した。

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

A₀: 気管支断面面積

A₁: 気管支の気道の断面面積

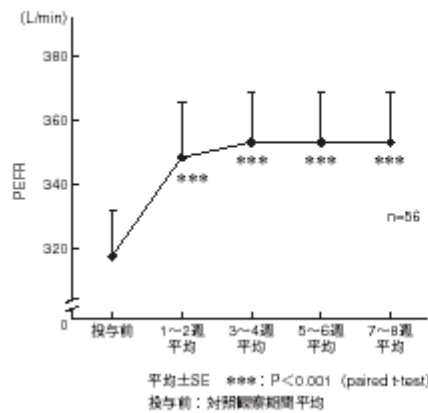
A₀-A₁: 気管支で気道以外の占める面積



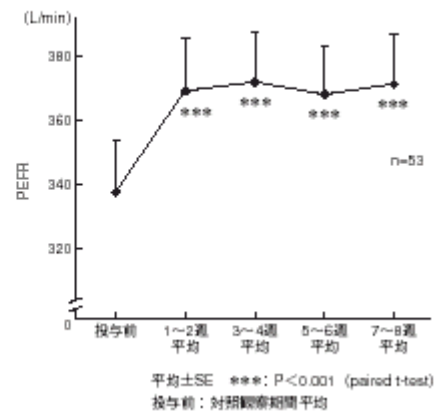
5) 肺機能の改善作用

気管支喘息患者に経口投与すると、努力性呼吸1秒量及び最大呼気流量を改善する。7,9)

ピークフロー値の推移(朝)



ピークフロー値の推移(夕)



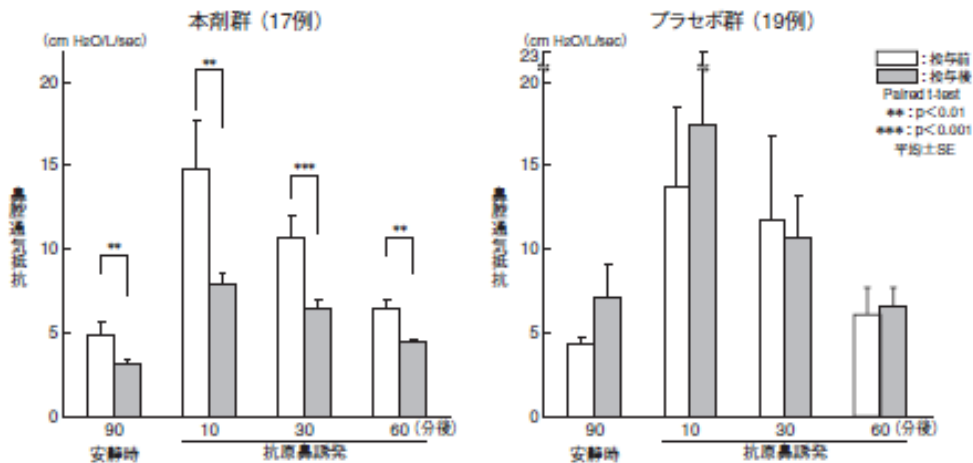
肺機能（ピークフロー値）の改善効果（気管支喘息患者）⁹⁾

試験方法

成人気管支喘息患者 90 例を対象に、本剤投与（1 回 225mg、1 日 2 回朝食後及び夕食後に内服、1 日量 450mg）を行った（対照観察期間：2 週間、本剤投与期間：8 週間）。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通年性アレルギー性鼻炎患者に経口投与すると、抗原鼻誘発による鼻腔通気抵抗の上昇を抑制する。34)

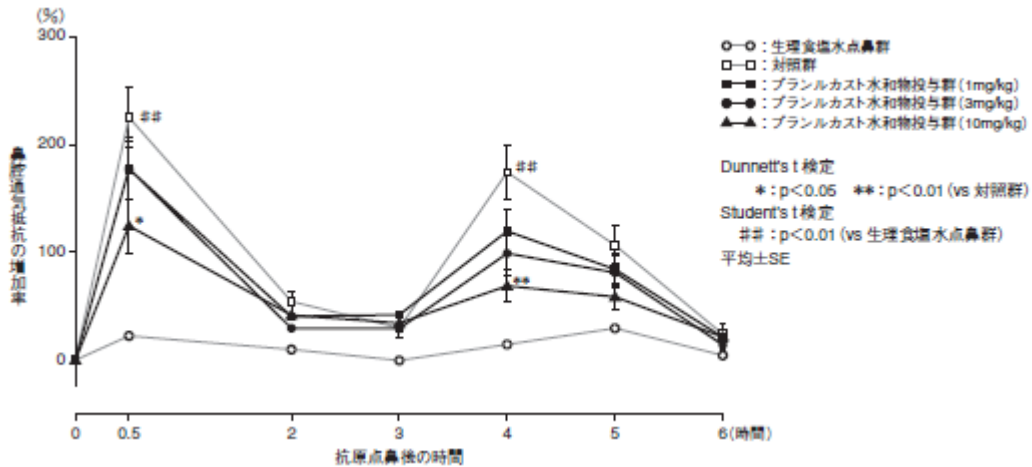


鼻腔通気抵抗上昇抑制効果（通年性鼻アレルギー患者）

試験方法

通年性鼻アレルギー患者 36 例を対象に、本剤投与群（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本剤及びプラセボを 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。

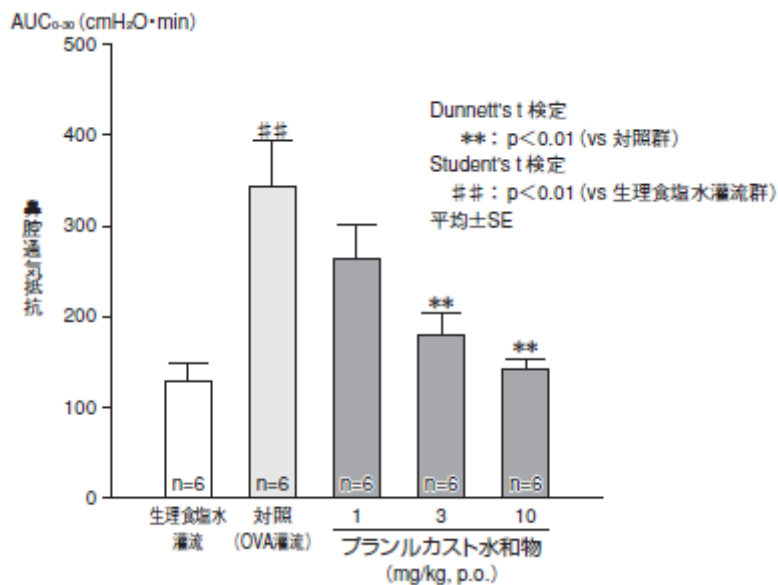
②感作モルモットの抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇を経口投与で抑制する。 35~37)



鼻腔通気抵抗上昇に対する抑制作用 (モルモット) 35,36)

試験方法

卵白アルブミン感作モルモットを用い、卵白アルブミン (0.1~1%、各 40 μ 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、オシレーション法で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。プラフ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。



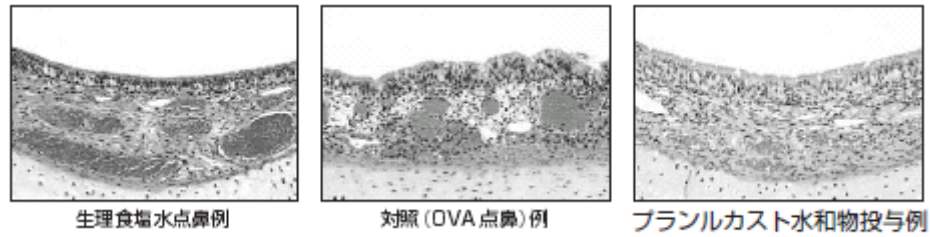
鼻腔通気抵抗上昇に対する抑制作用 (モルモット) 37)

試験方法

卵白アルブミン感作モルモットに感作 14~21 日後、麻酔下にインドメタシンとメピラミンを前処置し、鼻腔内を卵白アルブミン (OVA) 溶液で灌流し、灌流 30 分後までに圧トランスデューサーにて鼻腔通気抵抗を測定した。プラフルカスト水和物は抗原灌流 1 時間前に経口投与した。

7) 好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫の抑制作用

①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。³⁵⁾

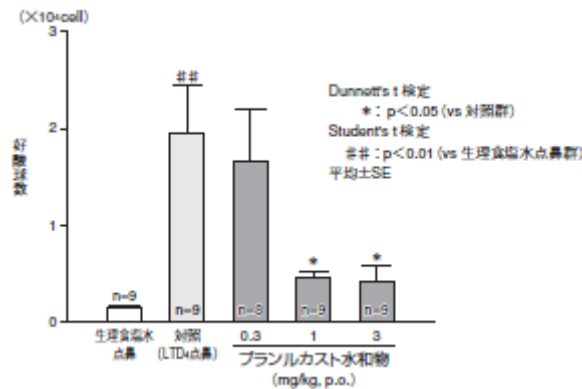


鼻粘膜浮腫の抑制作用 (モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作モルモットを用い、卵白アルブミン (OVA : 0.1~1%、各 40 μ 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。プラニ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モルモットの LTD₄ による鼻腔内好酸球浸潤を経口投与で抑制する。²³⁾



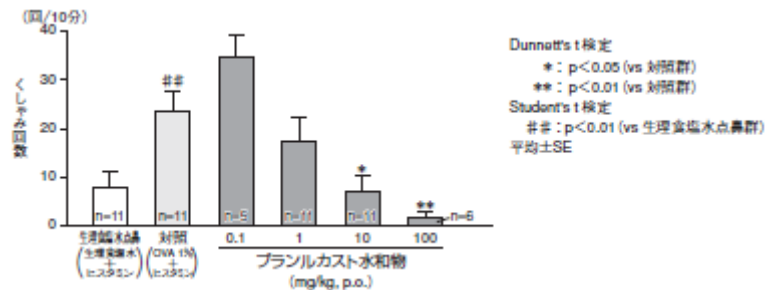
ロイコトリエンD₄による鼻腔内好酸球浸潤に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

正常モルモットに LTD₄ (3 μ 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。プラニルカスト水和物は LTD₄ 点鼻 1 時間前に経口投与した。

8) 鼻粘膜過敏性抑制作用

①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。³⁸⁾

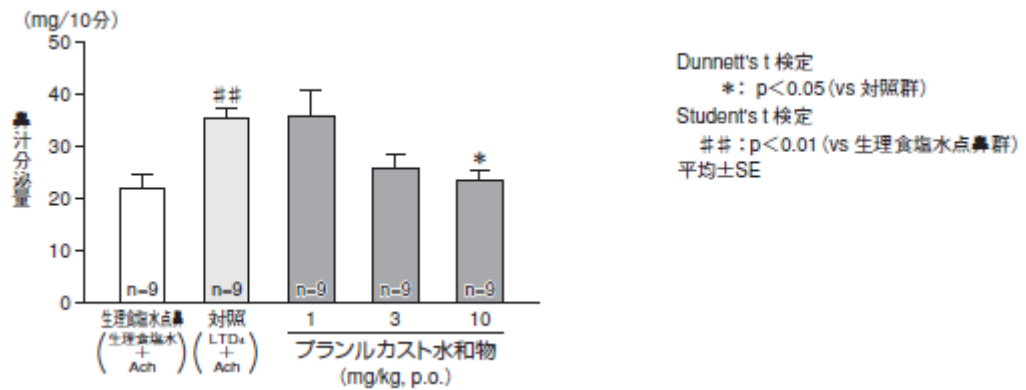


抗原誘発によるくしゃみ反応亢進に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

卵白アルブミン感作モルモットを用い、感作 21 日後に抗原 (1%) を各 40 μ L ずつ両鼻腔に点鼻し、1 時間後にヒスタミン (0.3mg/40 μ L) を各 20 μ 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。プラニルカスト水和物は抗原点鼻 1 時間前に経口投与した。

②モルモットのLTD₄による鼻汁分泌反応の亢進を経口投与で抑制する。³⁸⁾

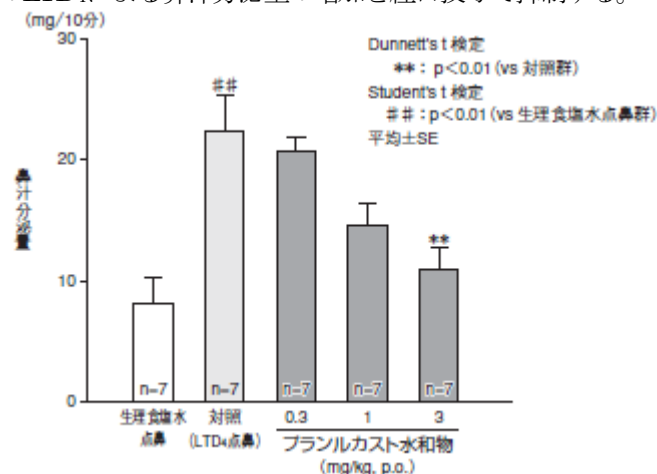


ロイコトリエンD₄による鼻汁分泌反応亢進に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

正常モルモットに LTD₄ (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。プラヌルカスト水和物は抗原点鼻 1 時間前に経口投与した。

③モルモットのLTD₄による鼻汁分泌量の増加を経口投与で抑制する。²³⁾



ロイコトリエンD₄による鼻汁分泌量に対する抑制作用 (モルモット)

試験方法

正常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、LTD₄ (1 μg/site) を点鼻し、10 分間鼻汁分泌量を測定した。プラヌルカスト水和物は LTD₄ 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

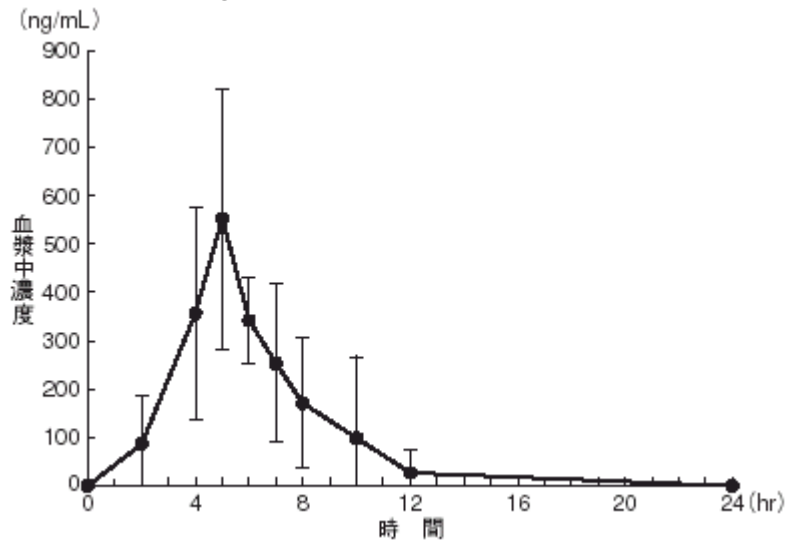
(1) 治療上有効な血中濃度

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) 単回投与

健康成人 5 例に 225 mg 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 642ng/mL で、血漿中半減期は約 1.2 時間である。³⁾



Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
5.2 ± 1.1	642.3 ± 151.0	2348.7 ± 471.3	1.15 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差

2) 年齢、男女間での血漿中薬物濃度の比較 (外国人データ)

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 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。³⁹⁾

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (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

健康成人男子 3 例に 300 mg 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。³⁾

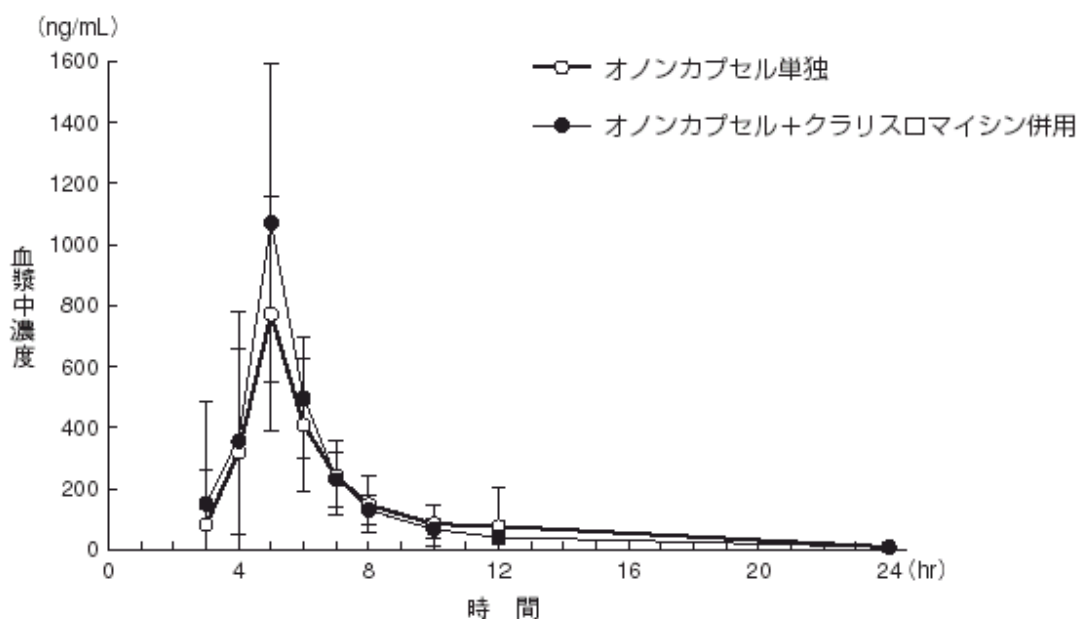
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
絶食時 (300 mg)	3.0±1.0	427.2± 45.8	1464.5±167.5	1.13±0.28
食前投与 (300 mg)	1.3±0.6	667.7±210.1	1650.7±510.4	1.09±0.05
食後投与 (300 mg)	5.3±0.6	691.3±110.6	2206.5±428.7	1.46±0.12

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

健康成人男性 15 例に対して、CYP3A4 阻害作用を有する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 日目に本剤 225mg を経口投与した時、本剤の 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。⁴⁰⁾



薬 剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (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、本剤併用時 (投与 7 日目) のクラリスロマイシンの Cmax 及び AUC はクラリスロマイシン単独投与時 (投与 5 日目) の 1.20 倍及び 1.13 倍であった。⁴⁰⁾

2) テオフィリンの体内動態に及ぼす本剤の影響

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、さらに本剤 450mg/日を 4~8 週間併用した後に同様に測定した。本剤投与前のテオフィリンの血中濃度は 7.03~11.91 $\mu\text{g/mL}$ 、投与後は 7.31~11.16 $\mu\text{g/mL}$ と大きな変化は認められなかった。本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。⁴¹⁾

〈参考〉

動物における薬物相互作用

カナクイザルに、CYP3A4 に強い阻害作用を有するケトコナゾール 100mg/kg とプラナルカスト水和物 300mg/kg を併用経口投与すると、プラナルカスト水和物の C_{max} は 1258ng/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ナルカスト水和物の 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

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

〈参考〉

ドライシロップ剤を用いて、小児の気管支喘息患者 22 例及び健康成人 6 例の 2 試験 (計 175 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。⁴²⁾

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

〈参考〉

健康成人男子 6 例に 225mg 及び 112.5mg をドライシロップとして食後に単回経口投与し、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 0.493 hr^{-1} であった。⁴²⁾

(3) 消失速度定数

健康成人 5 例に 225mg を食後に単回経口投与した場合の血漿中半減期は約 1.2 時間であった。³⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考〉

健康成人 6 例に 225mg 及び 112.5mg をドライシロップとして食後に単回経口投与し、母集団薬物動態 (PPK) 解析により求めた経口クリアランス (CL/F) は 1.14L/hr/kg であった。⁴²⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉

健康成人 6 例に 225mg 及び 112.5mg をドライシロップとして食後に単回経口投与し、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 1.53L/kg であった。⁴²⁾

(6) その他

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(参考)

イヌにプラシルカスト水和物8mg/kg又は30mg/kgを単回経口投与後の血漿中未変化体濃度と、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、それぞれ4.8%及び2.7%であった。⁴³⁾

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

該当資料なし

(参考)

ドライシロップ剤を用いて、小児気管支喘息患者 (7mg/kg/日、1日2回最大8週間投与) 22例と健康成人 (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 (k_a) は 0.493hr^{-1} 、みかけの分布容積 (V_d/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。⁴²⁾

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シルカスト水和物を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¹⁴C-プラシルカスト水和物を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。¹⁴C-プラシ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シ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。⁴⁴⁾

(2) 吸収率

健康成人5例に本剤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。³⁾

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄ラットに¹⁴C-プランルカスト水和物を 2mg/kg 経口投与したとき、脳内の濃度は最高値でも血漿中濃度の 1/7 (投与 6 時間後) であった。⁴⁾

(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¹⁴C-プランルカスト水和物を 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。⁴⁾

	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¹⁴C-プランルカスト水和物を 2mg/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。⁴⁾

	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〉

雌雄ラットに¹⁴C-プランルカスト水和物を 2mg/kg 経口投与したとき、放射能の多くは消化管に認められ、経時的に消化管内を下降した。一方、組織内放射能濃度は血漿、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節などで高く、多くの組織では投与 3 時間後に最高値を示したのちに減少し、投与 72 時間後にはほとんどの臓器及び組織で検出されなくなった。腸間膜リンパ節では投与 1~6 時間後に血漿の 6~10 倍と高濃度を示し、リンパ吸収を反映した結果であると考えられた。⁴⁾

(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、6、60 及び 600ng/mL の濃度で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%、 α_1 -酸性糖蛋白（ α_1 -AG）には 97.5～98.0%であった。また、ラット及びイヌに ^{14}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。⁴⁵⁾

2) **蛋白結合部位の推定**

ヒト血清に ^3H -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。⁴⁵⁾

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、临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。^{45,46)}

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

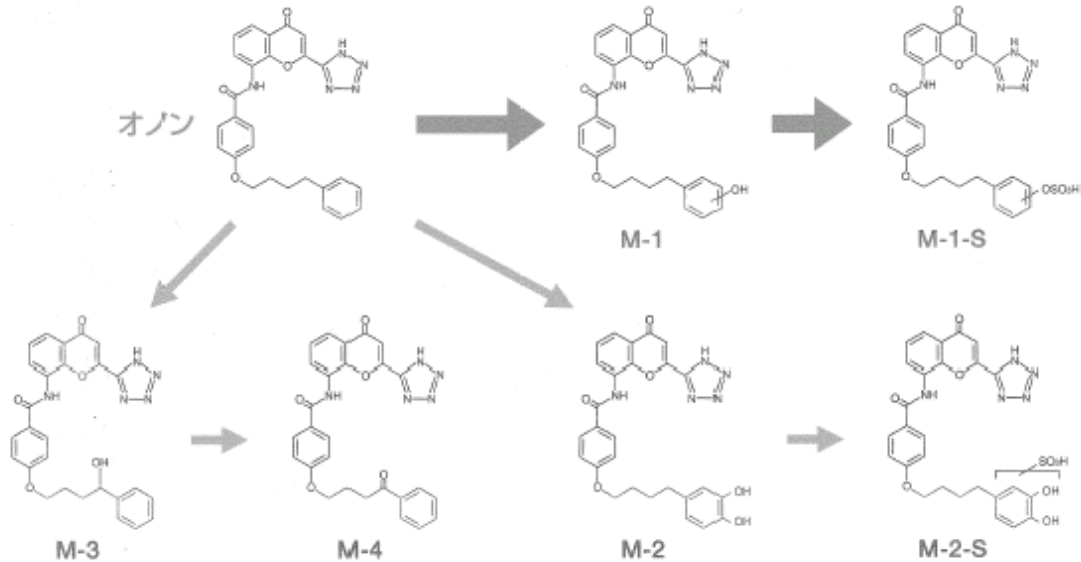
平均値 \pm 標準偏差 (n=3)

* : 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。⁴⁷⁾



(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。⁴⁸⁾

〈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 μ 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 μ 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。⁴⁸⁾

②雄ラットに本剤を 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_5 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。⁴⁹⁾

(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 3 H-LTD₄ 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 LTD₄ 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。⁵⁰⁾

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。⁵¹⁾

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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。³⁾

(2) 排泄率

健康成人 5 例に本剤 225mg を食後に単回経口投与後の尿中・糞中排泄率³⁾

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

健康成人5例に本剤225mgを食後に単回経口投与すると、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。³⁾

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

健康成人男子 6 例に 225mg 経口投与後の血漿中濃度⁴⁷⁾

	ONO-1078	M-3	M-4
Cmax (ng/mL)	709±754	164±191	186±212
Tmax(hr)	7±3	8±2	8±2
AUC ₀₋₂₄ (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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」(P.11)を参照すること。

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。

(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、本剤併用による上乘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 気管支喘息及びアレルギー性鼻炎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4~8週まで経時的に上昇した。本剤を4~8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。

(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。」⁵²⁾

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/mm³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¹⁴C-プラシチン水和物を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(P.35参照)、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(P.59参照)が、妊婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、妊婦での安全性は確立していない。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¹⁴C-プラシチン水和物を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(P.35参照)が、授乳婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、ヒト授乳婦での安全性は確立していない。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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤有効成分のカプセル剤において小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、小児への本剤投与例は、気管支喘息に対する使用成績調査において45例、アレルギー性鼻炎に対する使用成績調査・特別調査において166例の計211例が報告されている。副作用の発現率は0.47% (1/211) で、頭痛が1例報告されている。また、ドライシロップ剤の気管支喘息に対する使用成績調査・特別調査において、安全性解析対象症例 (0~14歳) 1444例中34例40件に副作用が認められ、副作用発現率は2.4%であったが、特に小児特有の副作用は認められていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[7. 参照]

(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)、アレルギー性鼻炎では15.1% (564/3,728) であり、総計で25.1% (2,063/8,219) 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、これらの高齢者の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	χ^2 検定	症例数	副作用例数	副作用発現率	χ^2 検定	症例数	副作用例数	副作用発現率	χ^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) に本剤300mgを経口投与し薬物動態を比較した試験では、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 (P.31 参照) もあった。本剤の場合、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が、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。

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 (P.38 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 (Cmax 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併用した試験において、本剤の 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 (P.32~33) 参照

(参考)

1) 《気管支喘息》使用成績調査での検討

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 3,280 例、高齢者 1,128 例及び肝合併症を有する症例 102 例のそれぞれにおいて、各群での副作用発現率に有意な差は認められなかった。¹⁴⁾

該当併用薬の有無	症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	χ^2 検定	副作用発現件数		
				軽微	中等度	重篤
安全性解析対象全症例での検討						
無	392/3280(12.0)	6(1.5)	N.S.	3	4	0
有	2888/3280(88.0)	54(1.9)		56	11	3
高齢者での検討						
無	171/1128(15.2)	1(0.6)	N.S.	0	2	0
有	957/1128(84.8)	18(1.9)		17	5	0
肝合併症を有する症例での検討						
無	20/102(19.6)	1(5.0)	N.S.	0	2	0
有	82/102(80.4)	3(3.7)		3	1	0

N.S. : 有意差なし

2) 《アレルギー性鼻炎》使用成績調査、長期使用に関する特別調査での検討

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3,249例及び高齢者484例のそれぞれにおいて、各群での副作用発現率に有意な差は認められなかった。また、長期使用に関する特別調査の安全性解析対象症例479例においても同様の検討を行った結果、有意な差は認められなかった。¹⁷⁾

該当併用薬の有無	症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	χ^2 検定
使用成績調査：安全性解析対象全症例での検討			
無	1410/3249(43.4)	39(2.8)	N.S.
有	1839/3249(56.6)	69(3.8)	
使用成績調査：高齢者での検討			
無	229/484(47.3)	6(2.6)	N.S.
有	255/484(52.7)	16(6.3)	
特別調査：安全性解析対象全症例での検討			
無	175/479(36.5)	3(1.7)	N.S.
有	304/479(63.5)	8(2.6)	

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（頻度不明）、好酸球性肺炎（0.1%未満）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カ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カ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、そう痒等	蕁麻疹	多形滲出性紅斑
精神神経系	頭痛、眠気、めまい	不眠、しびれ、味覚異常	ふるえ、けいれん、興奮、不安
消化器	嘔気、腹痛、胃部不快感、下痢	嘔吐、胸やけ、食欲不振、便秘、腹部膨満感、口内炎、舌炎、舌しびれ	
循環器		不整脈（頻脈・心房細動・期外収縮等）、動悸、潮紅	
肝 臓	ビリルビン上昇、AST・ALTの上昇等	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		蛋白尿、尿潜血、頻尿	尿量減少、排尿障害、BUN 上昇
その他		胸部絞扼感、発熱、浮腫、倦怠感、トリグリセリド上昇、出血、好酸球増多、咽喉頭異常感、口渇、耳鳴、尿沈渣陽性	脱毛、生理不順、乳房腫脹・硬結、乳房痛、女性化乳房性

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、並びに〈アレルギー性鼻炎〉の臨床試験及び市販後調査の各々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.6.0 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	472例	4491例	4963例
副作用発現症例数 (%)	35例(7.42)	139例(3.10)	174例(3.51)
副作用発現件数	46件	170件	216件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
血液及びリンパ系障害	—	1例 (0.02)	1例 (0.02)
リンパ節症 (リンパ腫脹)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
心臓障害	1例 (0.21)	4例 (0.09)	5例 (0.10)
狭心症	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
動悸	1件 (0.21)	3件 (0.07)	4件 (0.08)
胃腸障害	19例 (4.03)	52例 (1.16)	71例 (1.43)
胃炎	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
胃潰瘍	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
出血性胃潰瘍	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
悪心 (嘔気)	2件 (0.42)	13件 (0.29)	15件 (0.30)
嘔吐	2件 (0.42)	4件 (0.09)	6件 (0.12)
下痢	5件 (1.06)	13件 (0.29)	18件 (0.36)
軟便	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
腹痛	4件 (0.85)	8件 (0.18)	12件 (0.24)
上腹部痛	3件 (0.64)	4件 (0.09)	7件 (0.14)
胃不快感	2件 (0.42)	5件 (0.11)	7件 (0.14)
腹部不快感	—	2件 (0.04)	2件 (0.04)
心窩部不快感	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
腹部膨満	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
消化器不調 (胃もたれ感)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
消化不良 (胸やけ)	3件 (0.64)	3件 (0.07)	6件 (0.12)
便秘	1件 (0.21)	1件 (0.02)	2件 (0.04)
口の感覚鈍麻 (舌のしびれ感)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
口内炎	1件 (0.21)	1件 (0.02)	2件 (0.04)
頬粘膜のあれ (口内のあれ)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
全身障害及び投与局所様態	3例 (0.64)	8例 (0.18)	11例 (0.22)
異常感 (気分不良)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
胸痛	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
胸部絞扼感	1件 (0.21)	1件 (0.02)	2件 (0.04)
倦怠感	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
浮腫	1件 (0.21)	1件 (0.02)	2件 (0.04)
末梢性浮腫	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
発熱	1件 (0.21)	—	1件 (0.02)
悪寒	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
口渇	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
肝胆道系障害	—	12例 (0.27)	12例 (0.24)
肝障害	—	2件 (0.04)	2件 (0.04)
肝機能異常	—	10件 (0.22)	10件 (0.20)
感染症及び寄生虫症	—	1例 (0.02)	1例 (0.02)
白癬	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
臨床検査	7例 (1.48)	19例 (0.42)	26例 (0.52)
AST(GOT)増加	3件 (0.64)	—	3件 (0.06)
ALT(GPT)増加	2件 (0.42)	1件 (0.02)	3件 (0.06)
血中ビリルビン増加	2件 (0.42)	5件 (0.11)	7件 (0.14)
γ-GTP 増加	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ 増加	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
血中コレステロール増加	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
ヘモグロビン減少	1件 (0.21)	—	1件 (0.02)
好酸球数増加	—	2件 (0.04)	2件 (0.04)
白血球数減少	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
フィブリン分解産物増加	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
尿中ブドウ糖陽性	1件 (0.21)	—	1件 (0.02)
代謝及び栄養障害	—	5例 (0.11)	5例 (0.10)
食欲不振	—	4件 (0.09)	4件 (0.08)
食欲減退	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
筋骨格及び結合組織障害	—	1例 (0.02)	1例 (0.02)
関節痛	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
神経系障害	4例 (0.85)	12例 (0.27)	16例 (0.32)
頭痛	1件 (0.21)	4件 (0.09)	5件 (0.10)
頭部不快感	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
浮動性めまい	1件 (0.21)	3件 (0.07)	4件 (0.08)
口の錯感覚 (舌ピリピリ感)	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
味覚異常	1件 (0.21)	1件 (0.02)	2件 (0.04)
傾眠 (眠気)	1件 (0.21)	2件 (0.04)	3件 (0.06)
精神障害	2例 (0.42)	1例 (0.02)	3例 (0.06)
不眠症	2件 (0.42)	1件 (0.02)	3件 (0.06)
腎及び尿路障害	2例 (0.42)	1例 (0.02)	3例 (0.06)
尿失禁	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
蛋白尿	2件 (0.42)	—	2件 (0.04)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	5例 (0.11)	5例 (0.10)
呼吸困難	—	2件 (0.04)	2件 (0.04)
好酸球性肺炎	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
咽喉乾燥	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
鼻閉	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
皮膚及び皮下組織障害	1例 (0.21)	31例 (0.69)	32例 (0.64)
発疹	—	8件 (0.18)	8件 (0.16)
蕁麻疹	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
そう痒症	1件 (0.21)	13件 (0.29)	14件 (0.28)
全身性そう痒症	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
湿疹	1件 (0.21)	2件 (0.04)	3件 (0.06)
丘疹	—	2件 (0.04)	2件 (0.04)
紅斑 (発赤)	—	3件 (0.07)	3件 (0.06)
多汗	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
皮下出血	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
血管障害	—	1例 (0.02)	1例 (0.02)
潮紅	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)

(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)

〈アレルギー性鼻炎〉

	承認時	市販後調査	合計
調査症例数	549例	3728例	4277例
副作用発現症例数 (%)	81例(14.75)	119例(3.19)	200例(4.68)
副作用発現件数	122件	136件	258件
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
心臓障害	—	4例 (0.11)	4例 (0.09)
動悸	—	3件 (0.08)	3件 (0.07)
不整脈	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
耳及び迷路障害	1例 (0.18)	1例 (0.03)	2例 (0.05)
耳閉感	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
耳鳴	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
感音性難聴	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
胃腸障害	45例 (8.28)	55例 (1.48)	100例 (2.34)
胃炎	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
腸炎	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
悪心 (嘔気)	7件 (1.28)	6件 (0.16)	13件 (0.30)
嘔吐	1件 (0.18)	1件 (0.03)	2件 (0.05)
下痢	23件 (4.19)	15件 (0.40)	38件 (0.89)
軟便	5件 (0.91)	4件 (0.11)	9件 (0.21)
腹痛	12件 (2.19)	7件 (0.19)	19件 (0.44)
上腹部痛	5件 (0.91)	3件 (0.08)	8件 (0.19)
胃不快感	1件 (0.18)	10件 (0.27)	11件 (0.26)
腹部不快感	1件 (0.18)	3件 (0.08)	4件 (0.09)
腹部膨満	5件 (0.91)	2件 (0.05)	7件 (0.16)
消化器不調 (胃もたれ感)	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
便秘	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
舌痛	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
舌腫脹	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
舌障害 (舌発赤)	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
口内炎	1件 (0.18)	2件 (0.05)	3件 (0.07)
アフタ性口内炎	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
口腔浮腫	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
口内乾燥	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
全身障害及び投与局所様態	2例 (0.36)	7例 (0.19)	9例 (0.21)
異常感 (気分不良)	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
倦怠感	2件 (0.36)	4件 (0.11)	6件 (0.14)
浮腫	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
発熱	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
悪寒	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
口渇	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
肝胆道系障害	—	3例 (0.08)	3例 (0.07)
肝障害	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
肝機能異常	—	2件 (0.05)	2件 (0.05)
臨床検査	25例 (4.55)	1例 (0.03)	26例 (0.61)
AST(GOT)増加	2件 (0.36)	—	2件 (0.05)
ALT(GPT)増加	4件 (0.73)	—	4件 (0.09)
血中ビリルビン増加	8件 (1.46)	—	8件 (0.19)
γ-GTP 増加	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
血中カリウム増加	2件 (0.36)	—	2件 (0.05)
血中コレステロール増加	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
血中トリグリセリド増加	3件 (0.55)	—	3件 (0.07)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
血中トリグリセリド減少	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
ヘモグロビン減少	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
好酸球数増加	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
リンパ球数増加	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
白血球数減少	2件 (0.36)	—	2件 (0.05)
好中球数減少	2件 (0.36)	—	2件 (0.05)
リンパ球数減少	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
リンパ球百分率減少	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
血小板数減少	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
尿中白血球陽性	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
尿沈渣陽性	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
尿潜血陽性	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
尿中蛋白陽性	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
尿中ブドウ糖陽性	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
血中クレアチニン減少	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
代謝及び栄養障害	—	2例 (0.05)	2例 (0.05)
食欲不振	—	2件 (0.05)	2件 (0.05)
筋骨格及び結合組織障害	—	2例 (0.05)	2例 (0.05)
関節痛	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
胸壁痛	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
神経系障害	10例 (1.82)	19例 (0.51)	29例 (0.68)
頭痛	3件 (0.55)	2件 (0.05)	5件 (0.12)
浮動性めまい	1件 (0.18)	5件 (0.13)	6件 (0.14)
感覚減退 (四肢のしびれ感)	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
味覚異常	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
傾眠 (眠気)	6件 (1.09)	11件 (0.30)	17件 (0.40)
腎及び尿路障害	1例 (0.18)	1例 (0.03)	2例 (0.05)
血尿	1件 (0.18)	—	1件 (0.02)
頻尿	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	7例 (0.19)	7例 (0.16)
咳嗽	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
咽喉乾燥	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
咽頭刺激感	—	2件 (0.05)	2件 (0.05)
上気道の炎症	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
鼻道刺激感	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
鼻痛	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
痰貯留 (喀痰喀出困難)	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
皮膚及び皮下組織障害	8例 (1.46)	18例 (0.48)	26例 (0.61)
発疹	4件 (0.73)	8件 (0.21)	12件 (0.28)
蕁麻疹	2件 (0.36)	—	2件 (0.05)
そう痒症	1件 (0.18)	6件 (0.16)	7件 (0.16)
全身性そう痒症	1件 (0.18)	1件 (0.03)	2件 (0.05)
全身性皮疹	1件 (0.18)	1件 (0.03)	2件 (0.05)
湿疹	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
アトピー性皮膚炎	—	1件 (0.03)	1件 (0.02)
顔面腫脹	—	2件 (0.05)	2件 (0.05)
血管障害	—	2例 (0.05)	2例 (0.05)
潮紅	—	2件 (0.05)	2件 (0.05)

(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)

(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 3,280 例¹⁴⁾、長期使用に関する特別調査 537 例¹⁵⁾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			長期使用に関する特別調査			
		調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定	調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定	
総計		3280	60 (1.8%)	—	537	28 (5.2%)	—	
性別	男	1614	19 (1.2%)	**	254	11 (4.3%)	N.S.	
	女	1666	41 (2.5%)		283	17 (6.0%)		
年齢	7～15歳未満	45	1 (2.2%)	N.S.	0	—	N.S.	
	15～65歳未満	2107	40 (1.9%)		388	16 (4.1%)		
	65～93歳	1128	19 (1.7%)		149	12 (8.1%)		
薬物過敏性 体質	無	3106	50 (1.6%)	***	497	24 (4.8%)	N.S.	
	有	162	10 (6.2%)		30	4 (13.3%)		
	不明	12	0 (0.0%)		10	0 (0.0%)		
合併症	無	2178	39 (1.8%)	N.S.	270	10 (3.7%)	N.S.	
	有	1100	21 (1.9%)		258	18 (7.0%)		
	不明	2	0 (0.0%)		9	0 (0.0%)		
	内訳	肝臓	102	4 (3.9%)	—	12	0 (0.0%)	—
		腎臓	37	0 (0.0%)		1	0 (0.0%)	
		心臓	143	0 (0.0%)		27	0 (0.0%)	
		呼吸器	275	6 (2.2%)		75	6 (8.0%)	
	アレルギー系	85	1 (1.2%)	114	11 (9.7%)			
投与前重症度	軽症	1277	20 (1.6%)	N.S.	221	10 (4.5%)	N.S.	
	中等症	1729	31 (1.8%)		275	17 (6.2%)		
	重症	245	7 (2.9%)		40	1 (2.5%)		
	不明	29	2 (6.9%)		1	0 (0.0%)		
病態時期	寛解期	654	14 (2.1%)	N.S.	166	17 (10.2%)	**	
	急性期	1131	17 (1.5%)		161	4 (2.5%)		
	慢性増悪期	1345	26 (1.9%)		177	7 (4.0%)		
	不明	150	3 (2.0%)		33	0 (0.0%)		
病型Ⅰ	アトピー型	845	18 (2.1%)	N.S.	142	8 (5.6%)	N.S.	
	混合型	1581	25 (1.6%)		245	8 (3.3%)		
	感染型	819	14 (1.7%)		144	12 (8.3%)		
	不明	35	3 (8.6%)		6	0 (0.0%)		
病型Ⅱ	発作型	1305	21 (1.6%)	N.S.	195	13 (6.7%)	N.S.	
	慢性型	1937	37 (1.9%)		338	14 (4.1%)		
	不明	38	2 (5.3%)		4	1 (25.0%)		
病型Ⅲ	季節型	402	8 (2.0%)	N.S.	47	1 (2.1%)	N.S.	
	季節型+非季節型	289	2 (0.7%)		35	2 (5.7%)		
	非季節型	2546	47 (1.8%)		441	23 (5.2%)		
	不明	43	3 (7.0%)		14	2 (14.3%)		
併用薬	無	115	1 (0.9%)	N.S.	7	0 (0.0%)	N.S.	
	有	3165	59 (1.9%)		530	28 (5.3%)		
	内訳	ステロイド剤	1354	30 (2.2%)	—	370	24 (6.5%)	—
		気管支拡張剤	2819	52 (1.8%)		499	26 (5.2%)	
		抗アレルギー剤	615	15 (2.4%)		87	1 (1.1%)	

** : p<0.01、*** : p<0.001、N.S. : 有意差なし

〈アレルギー性鼻炎〉

市販後の使用成績調査 3,249 例、長期使用に関する特別調査 479 例における背景別副作用発現率は次の通りである。17)

		使用成績調査			長期使用に関する特別調査					
		調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定	調査症例数	副作用発現症例数	χ^2 検定			
総計		3249	108 (3.3%)	—	479	11 (2.3%)	—			
性別	男	1509	39 (2.6%)	*	245	3 (1.2%)	N.S.			
	女	1740	69 (4.0%)		234	8 (3.4%)				
年齢	2～15歳未満	145	0 (0.0%)	*	21	0 (0.0%)	N.S.			
	15～65歳未満	2620	86 (3.3%)		378	9 (2.4%)				
	65～89歳	484	22 (4.5%)		80	2 (2.5%)				
アレルギー性体質	無	1107	36 (3.3%)	N.S.	127	2 (1.6%)	N.S.			
	有	1760	62 (3.5%)		303	8 (2.6%)				
	不明	382	10 (2.6%)		—	49		1 (2.0%)	—	
合併症		無	2039	58 (2.8%)	N.S.	263	7 (2.7%)	N.S.		
		有	1170	47 (4.0%)		206	4 (1.9%)			
		不明	40	3 (7.5%)		—	10		0 (0.0%)	—
	内訳	肝臓	20	1 (5.0%)	—	3	0 (0.0%)	—		
		腎臓	2	0 (0.0%)		1	0 (0.0%)			
		心臓	24	2 (8.3%)		6	0 (0.0%)			
		呼吸器	579	21 (3.6%)		142	2 (1.4%)			
	アレルギー系	761	22 (2.9%)	98	2 (2.0%)					
投与前重症度 [#]	無症状	64	3 (4.7%)	N.S.	8	1 (12.5%)	N.S.			
	軽症	537	24 (4.5%)		68	2 (2.9%)				
	中等症	1550	49 (3.2%)		239	5 (2.1%)				
	重症	828	21 (2.5%)		123	3 (2.4%)				
	最重症	214	7 (3.3%)		38	0 (0.0%)				
	不明	14	1 (7.1%)		—	3		0 (0.0%)	—	
病型Ⅰ [#]	通年型	1337	44 (3.3%)	N.S.	217	5 (2.3%)	N.S.			
	通年型+季節型	601	22 (3.7%)		138	5 (3.6%)				
	季節型	1012	29 (2.9%)		95	1 (1.1%)				
	不明	257	10 (3.9%)		—	29		0 (0.0%)	—	
病型Ⅱ [#]	くしゃみ・鼻漏型	987	34 (3.4%)	N.S.	102	3 (2.9%)	N.S.			
	充全型	652	24 (3.7%)		114	3 (2.6%)				
	鼻閉型	1495	45 (3.0%)		243	5 (2.1%)				
	不明	73	2 (2.7%)		—	20		0 (0.0%)	—	
初発・再発 [#]	初発	872	17 (1.9%)	*	120	1 (0.8%)	N.S.			
	再発	1713	66 (3.9%)		242	9 (3.7%)				
	不明	622	22 (3.5%)		—	117		1 (0.9%)	—	
併用薬	無	639	22 (3.4%)	N.S.	71	1 (1.4%)	N.S.			
	有	2610	86 (3.3%)		408	10 (2.5%)				
	内訳	ステロイド剤	1472		49 (3.3%)	—		254	7 (2.8%)	—
		抗ヒスタミン剤	1125		38 (3.4%)			223	7 (3.1%)	
抗アレルギー剤		1332	46 (3.5%)	244	8 (3.3%)					
併用療法	無	2786	97 (3.5%)	N.S.	425	11 (2.6%)	N.S.			
	有	461	10 (2.2%)		54	0 (0.0%)				
	不明	2	1 (50.0%)		—	0		—	—	

* : p<0.05、N.S. : 有意差なし

: 診断名が「アレルギー性鼻炎」の 3,207 例 (使用成績調査)、479 例 (特別調査) を解析対象とした。

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)及び(平成8年4月18日 日薬連発第304号)に従い設定した。錠剤やカプセル剤のPTPシートの誤飲、すなわち患者がPTPシートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されているので、薬剤交付時にはPTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

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 (P.21~30) 参照

(2) 安全性薬理試験⁵³⁾

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： 1×10^{-5} mol/Lで自発運動抑制傾向 結腸： 1×10^{-6} 、 10^{-5} mol/Lで軽度の弛緩
アセチルコリン収縮		$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ 1×10^{-7} 、 10^{-6} mol/L (<i>in vitro</i>)	回腸： 1×10^{-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)	1×10^{-6} 、 1×10^{-5} mol/L (<i>in vitro</i>)	1×10^{-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)	1×10^{-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			1×10^{-5}
アセチルコリンの 陰性変力、変時作用			mol/L (<i>in vitro</i>)

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)	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
	ウサギ赤血球 (3)		影響なし
	イヌ赤血球 (3)	$1 \times 10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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

急性毒性試験 (最小致死量) ⁵⁴⁾

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
ラット ⁵⁵⁾ (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* ¹ ： 1000mg/kg(雌雄) 滑面小胞体の増加を伴う肝細胞の 肥大* ¹ ：300mg/kg以上(雌雄)	1000mg/kg
イヌ ⁵⁶⁾ (雌雄、各18)	3ヵ月間	100、300、 1000mg/kg (経口)	β-リボ蛋白の減少* ² ： 300mg/kg以上(雌) 赤血球数、Hb、Htの減少* ² ： 1000mg/kg(雄)	雄：300mg/kg 雌：100mg/kg

*¹：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。

*²：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 ⁵⁷⁾ (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 ⁵⁸⁾ (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⁵⁹⁾

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 μ 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 μ 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 ₁ 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 ⁶⁰⁾ (雌雄、各150)	18ヵ月間	2500、8000、25000ppm (経口)	腫瘍性病変の発生なし
ラット ⁶¹⁾ (雌雄、各150)	24ヵ月間	2500、8000、25000ppm (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 ⁶²⁾ (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 ₁)：影響なし	親動物：1000mg/kg 胎児(F ₁)：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 ⁶³⁾ (138)	30、100、300、 1000mg/kg (経口)	母動物：影響なし 胎児・出生児(F ₁)：影響なし 出生児(F ₂)：影響なし	母動物：1000mg/kg 胎児・出生児(F ₁)：1000mg/kg 出生児(F ₂)：1000mg/kg
ウサギ ⁶⁴⁾ (39)	31.25、125、 500mg/kg (経口)	母動物：影響なし 胎児 (F ₁)：影響なし	母動物：500mg/kg 胎児(F ₁)：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 ⁶⁵⁾ (65)	100、300、 1000mg/kg (経口)	母動物：影響なし 出生児(F ₁)：影響なし 出生児(F ₂)：影響なし	母動物：1000mg/kg 出生児(F ₁)：1000mg/kg 出生児(F ₂)：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**⁶⁶⁾

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：オノンカプセル 112.5mg 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. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

アルミピロー又は瓶の開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他患者向け資材：

オノンカプセル 112.5mg を服用している患者さんへ（簡易版）

オノンカプセルの服用について（詳細版）

（小野薬品工業株式会社ホームページ

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

6. 同一成分・同効薬

オノンドライシロップ10%

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 オノンカプセル	1995年3月31日	20700AMZ00428000	1995年5月26日	1995年6月22日
販売名変更 オノンカプセル 112.5mg	2005年5月20日	21700AMZ00620000	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：2000年1月18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：2007年6月29日

『薬事法第14条第2項第3号イ～ハ（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

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：2000年1月18日～2004年1月17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
オノンカプセル112.5mg	4490017M1036	109546301	4490017M1036	620003139

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 浅野 浩一郎 : 日内会誌, **95**(8) : 58, 2006
- 2) Bisgaard H. et al. : Clin. Allergy, **16** : 289, 1986 (PMID : 2427255)
- 3) 中島 光好ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 3, 1993
- 4) 宮本 昭正ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 31, 1993
- 5) 奥田 稔ほか : 耳鼻と臨床, **43**(5) : 614, 1997
- 6) 宮本 昭正ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 53, 1993
- 7) 宮本 昭正ほか : 医学のあゆみ, **164**(4) : 225, 1993
- 8) 奥田 稔ほか : 耳鼻と臨床, **45**(Suppl.1) : 299, 1999
- 9) 宮本 昭正ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 71, 1993
- 10) 奥田 稔ほか : 耳鼻と臨床, **44**(1) : 47, 1998
- 11) 佐竹 辰夫ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 159, 1993
- 12) 長野 準ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 185, 1993
- 13) 今野 昭義ほか : 臨床医薬, **13**(10) : 2679, 1997
- 14) 上安 功明ほか : アレルギー・免疫, **10**(5) : 637, 2003
- 15) 上安 功明ほか : アレルギー・免疫, **12**(3) : 523, 2005
- 16) オノンカプセル「気管支喘息」使用成績調査等の概要 : 小野薬品工業社内資料
- 17) オノンカプセル 112.5mg 「アレルギー性鼻炎」
使用成績調査、特別調査結果の概要 (2008年2月) : 小野薬品工業社内資料
- 18) 宮本 昭正ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 109, 1993
- 19) 岸本 進ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 131, 1993
- 20) 山下 敏夫ほか : 耳鼻咽喉科展望, **40**(3) : 361, 1997
- 21) 朝倉 光司ほか : 臨床医薬, **13**(11) : 2951, 1997
- 22) 小島 隆明ほか : Jpn. J. Pharmacol., **60**(3) : 227, 1992 (PMID : 1491512)
- 23) 藤田 学ほか : Jpn. J. Pharmacol., **75**(4) : 355, 1997 (PMID : 9469641)
- 24) 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)
- 25) 山井 孝夫ほか : 小野薬品工業社内資料 (気道収縮抑制作用)
- 26) 田村 弦ほか : 臨床医薬, **9**(Suppl.1) : 217, 1993
- 27) 中河 直樹ほか : Eur. J. Pharmacol., **235** : 211, 1993 (PMID : 8508902)
- 28) 山口 哲朗ほか : Am. Rev. Respir. Dis., **146** : 923, 1992 (PMID : 1416420)
- 29) 藤村 政樹ほか : Respir. Med., **87** : 133, 1993 (PMID : 8497683)
- 30) 中河 直樹ほか : 基礎と臨床, **26**(14) : 5251, 1992
- 31) 淀縄 聡ほか : 日胸疾会誌, **30**(2) : 302, 1992
- 32) 小島 隆明ほか : Life Sci., **51** : 1577, 1992 (PMID : 1435065)
- 33) 中河 直樹ほか : Jpn. J. Pharmacol., **60**(3) : 217, 1992 (PMID : 1337128)
- 34) 今野 昭義ほか : 臨床医薬, **13**(8) : 1921, 1997
- 35) 藤田 学ほか : 薬理と治療, **25**(5) : 1379, 1997
- 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 ; 2000年1月18日承認申請資料概要示. 薬理)
- 37) 藤田 学ほか : Jpn. J. Pharmacol., **75**(4) : 347, 1997 (PMID : 9469640)
- 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示. 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) 井上 良輔ほか：Allergol. Int., **52**(4)：213, 2003
- 43) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1)：39, 1993
- 44) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1)：3, 1993
- 45) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1)：49, 1993
- 46) 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）
- 47) 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）
- 48) 松本 一郎ほか：現代医療, **31**(増IV)：2936, 1999
- 49) 石堂 雅恒ほか：薬物動態, **8**(1)：27, 1993
- 50) 岡田 豊ほか：小野薬品工業社内資料（代謝物の薬理活性）
- 51) 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）
- 52) 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
- 53) 北川 敏一ほか：応用薬理, **44**(3)：317, 1992
- 54) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(2)：197, 1992
- 55) 満園 東治ほか：応用薬理, **44**(2)：205, 1992
- 56) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(3)：245, 1992
- 57) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(2)：219, 1992
- 58) 米沢 秀利ほか：応用薬理, **44**(3)：263, 1992
- 59) 藤田 常夫ほか：小野薬品工業社内資料（遺伝毒性試験）
- 60) 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）
- 61) 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）
- 62) 尾関 好一ほか：医薬品研究, **23**(6)：819, 1992
- 63) 駒井 義生ほか：医薬品研究, **23**(6)：832, 1992
- 64) 和田 実 ほか：医薬品研究, **23**(6)：873, 1992
- 65) 和田 実 ほか：医薬品研究, **23**(6)：846, 1992
- 66) 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

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (2022年1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 (販売名変更)	1999年10月 2005年 5月	2000年 1月 2006年 1月
	オノンドライシロップ10%	アレルギー性鼻炎	2011年12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 —
	東亜オノンドライシロップ	気管支喘息 季節性アレルギー性鼻炎	2000年 7月 2013年 5月	2001年 1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・用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

(2) 粉碎崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

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

特になし