

衛研発第 2487 号
平成 13 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬局長 殿

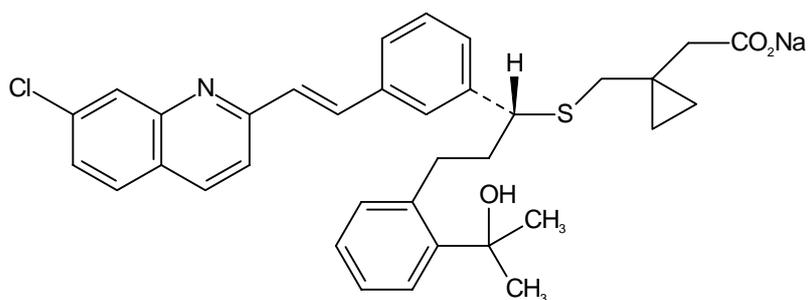
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

- [販売名] ①モンテルカストナトリウム「萬有」、シングレア錠 10、
シングレアチュアブル錠 5
②モンテルカストナトリウム「杏林」、キプレス錠 10、
キプレスチュアブル錠 5
- [一般名] モンテルカストナトリウム
- [申請者名] ①萬有製薬株式会社
②杏林製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 1 月 31 日
- [剤型・含量] 1 錠中モンテルカストとして 5mg または 10mg を含有する。
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₃₅H₃₅ClNaO₃S

分子量：608.18

化学名：

(日本名) (+)-1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-クロロ-2-キノリル)ビニル]-α-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェネチル]ベンジル]チオ]メチル]シクロプロパン酢酸一ナトリウム塩

(英名) (+)-1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-chloro-2-quinolyl)vinyl]-α-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenethyl]benzyl]thio]methyl]cyclopropaneacetic acid monosodium salt

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 13 年 4 月 27 日

- [販売名] ①モンテルカストナトリウム「萬有」、シングレア錠 10、
 シングレアチュアブル錠 5
 ②モンテルカストナトリウム「杏林」、キプレス錠 10、
 キプレスチュアブル錠 5
- [一般名] モンテルカストナトリウム
- [申請者名] ①萬有製薬株式会社
 ②杏林製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 1 月 31 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の成人及び小児の気管支喘息に対する有効性、安全性が示されていると判断する。

成人における有効性については、第Ⅲ相二重盲検比較試験において対照薬プラナルカストに対する非劣性が検証されている。小児における有効性は、本邦で実施された薬物動態試験、第Ⅱ相オープン試験、及び参考資料として提出された海外臨床試験の各成績により支持されていると考えられるが、市販後に小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認する臨床試験を実施する必要があると判断した。

安全性については、類薬の安全性プロファイルと比較して特に問題となるものはないが、Churg-Strauss 症候群との関連については、類薬と同様に、市販後の調査が必要である。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

気管支喘息

[用法・用量]

シングレア錠 10、キプレス錠 10：

通常、成人にはモンテルカストとして 10mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5：

通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして 5mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

[承認条件]

小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。

審査報告（1）

平成 13 年 2 月 28 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	①モンテルカストナトリウム「萬有」、シングレア錠 10、シングレアチュアブル錠 5 ②モンテルカストナトリウム「杏林」、キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5
[一般名]	モンテルカストナトリウム
[申請者名]	①萬有製薬株式会社 ②杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 12 年 1 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中モンテルカストとして 5mg または 10mg を含有する。
[申請時効能・効果]	シングレア錠 10、キプレス錠 10： 気管支喘息 シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5： 小児における気管支喘息
[申請時用法・用量]	シングレア錠 10、キプレス錠 10： 通常、成人にはモンテルカストとして 10mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。 シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5： 通常、6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

モンテルカストナトリウムは、メルクフロストカナダ社が、システイニルロイコトリエン (Cys LT) 受容体拮抗薬の探索研究の中で見出した選択的 Cys LT₁ 受容体拮抗薬である。萬有製薬株式会社は、メルクフロストカナダ社及び米国メルク社において実施された非臨床試験及び臨床試験の成績から、気管支喘息治療薬としての本剤の有用性及び安全性が確認されたと考え、本薬の本邦への導入を決定し、本邦における臨床試験を実施した。その結果、本薬の錠剤は、1 日 1 回の投与で、成人及び小児気管支喘息に対して有効性を示し、安

全性も確認されたとして、今回の承認申請（効能・効果：気管支喘息、小児における気管支喘息）に至っている。

なお、1999年11月現在、本成分は71ヶ国で承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である「モンテルカストナトリウム」は、その構造が NMR、MS、X 線結晶構造解析等の機器分析によって決定されている。物理化学的性質については、開発初期に が観察されたが他の結晶形、水和物等は存在せず、また分子内に不斉炭素を1個有していることより光学異性体2種があるとしている。また原薬の不純物は構造既知の化合物 が %以上検出され、類縁物質の規格として を %以下、及び を %以下、他の を %以下に、それ以外の類縁物質を %未満、総量で %以下に規定している。また、モンテルカストナトリウムの分析用標準品として使用する についても構造決定及び物理化学的性質の説明が提示され、その規格及び試験方法が「別紙規格」として設定されている。

審査センターでは、資料概要に現行の の他に 記載されていることについて意味を訊ねたところ、他の は安全性試験及び臨床試験等に使用した であるとの説明であった。また、 として を選択している理由及び を としている妥当性を照会したところ、モンテルカストナトリウムは吸湿性が高いことから とした旨が回答され、また、 については の特異性は低い、 を特異性の高い で規定しており、補完しようとの回答であった。

製剤の規格試験で として設定していない理由を審査センターが尋ねたところ、これらは原薬で規定されており、また、製剤の安定性試験等で検出されなかったと回答された。重金属の純度試験を米国薬局方 (USP) の方法で行っていることについて日本薬局方の方法と比較して説明するよう求めたところ、両法による同一ロットの測定結果を比較したところ両者に差がないとの回答があった。また、 の残留濃度が %以下であり、ガイドラインの ppm 以下とできないか照会したところ、実測値で超えている結果があること、最大投与量から見た1日曝露量は $10.4 \mu\text{g}$ で Permitted Daily Exposure (PDE) 値 mg/day に比しても問題ないことが回答された。

その他の照会事項に対する回答を含め、審査センターは回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性については、苛酷試験、長期保存試験、加速試験を行っており、苛酷試験

の高湿度条件において潮解による外観上の変化及び水分含量の増加が見られたが、類縁物質のプロファイルには差がなく化学的には安定であるとしている。光照射試験では着色等の変化の他、
や未知ピーク等の分解物が認められたとしている。長期保存試験、加速試験では、窒素封入、密栓ステンレス容器においてはいずれも安定であった。

製剤の安定性については、フィルムコーティング錠では、無包装で湿度及び光に対して影響を受けやすいが、PTP 包装あるいは PTP 包装を市販予定のアルミ袋に入れた包装形態においては、安定であったこと、長期保存、加速試験においても、PTP 包装を市販予定のアルミ袋に入れた包装形態で安定であったことが示されている。また、チュアブル錠については、高温条件 (60 °C) で
が有意に増加し新たな分解物が見られ、フィルムコーティング錠と同様、無包装では湿度及び光に対して不安定であったが PTP 包装あるいは PTP 包装を市販予定のアルミ袋に入れた包装形態では安定であり、長期保存、加速試験においても PTP 包装を市販予定のアルミ袋に入れた包装形態で安定であったことが示された。

なお、フィルムコーティング錠及びチュアブル錠について、申請当初それぞれ 18 ヶ月及び 12 ヶ月までのデータが提出されており、暫定的に有効期間をそれぞれ 18 ヶ月及び 12 ヶ月としていたが、審査中に新たに 24 ヶ月までのデータがそれぞれの製剤に対して提出され、有効期間は両製剤とも 24 ヶ月となった。長期保存試験は現在も継続中である。

二. 毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、ラット及びマウスを用いて経口及び静脈内投与により実施された。LD₅₀ はラット経口投与で >5,000 mg/kg、静脈内投与で 110 mg/kg、マウス経口投与で >5,000 mg/kg、静脈内投与で 221 mg/kg と推察された。また、単回投与後の血漿中濃度はラットでは雌雄とも 800 mg/kg、雌マウスで 1,200 mg/kg、雄マウスで 800mg/kg でプラトーに達すると考えられた。

反復投与毒性試験は、ラット、マウス及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット 5 週間投与では 100 mg/kg/day 以上投与群に ALT (GPT) 活性の上昇が認められたため、無毒性量は 50 mg/kg/day と推察された。ラット 14 週間投与では 200 mg/kg/day 以上投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は 50 mg/kg/day と推察された。ラット 14 週間投与 toxicokinetic (TK) 試験において、雄の C_{max} は 200~800 mg/kg/day の用量範囲で 33.1~43.1 μg/mL に増加したが、雌では逆に 40.9~20.2 μg/mL に減少した。Area Under the Curve (AUC) も同様に雌では 135.8~162.5 μg · hr/mL の範囲にあり、用量の増加に伴う曝露量の上昇は認められなかった。また、本試験の結果より、がん原性試験での高用量を 200 mg/kg/day に設定した。ラット 53 週間投与では 200 mg/kg/day 以上投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は 50 mg/kg/day と推察された。マウス 5 週間投与 TK 試験では雄の AUC は 50~1,200 mg/kg/day の用量範囲で 67.8~709.8 μg · hr/mL に増加したが、雌では 800 mg/kg/day でプラト

一 (約 $600 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) に達した。マウス 14 週間投与では 200 mg/kg/day 以上投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は 50 mg/kg/day と推察された。サル 5 週間投与では 120 mg/kg/day (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 120 mg/kg/day と推察された。また、投与初日と 28 日の血漿中濃度を測定した結果、 30 及び 60 mg/kg/day 投与群では、両測定時点ともほぼ同等の AUC を示した。 120 mg/kg/day (最高投与量) 投与群では投与初日に比べ投与 28 日では平均 AUC が雄で約 44% 、雌で約 30% 低値であった。サル 14 週間投与では 450 mg/kg/day (最高投与量) 投与群に重篤な一般状態の変化等が認められたため、無毒性量は 150 mg/kg/day と推察された。サル 53 週間投与では 300 mg/kg/day (最高投与量) 投与群雌 1 例に重篤な一般状態の変化が認められたため、無毒性量は 150 mg/kg/day と推察された。幼若サル 14 週間投与では 150 mg/kg/day (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 150 mg/kg/day と推察された。これらの幼若動物での全身曝露量を成熟サルに同用量を投与した場合と比較すると、雌雄とも幼若動物の方が成熟動物に比べ平均 AUC がやや高い傾向にあった。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。雄ラット繁殖能試験では、一般毒性について 200 mg/kg/day 以上投与群に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は 50 mg/kg/day と推察された。繁殖能及び胎児について 800 mg/kg/day (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 800 mg/kg/day と推察された。雌ラット繁殖能試験では、繁殖能について 200 mg/kg/day (最高投与量) 投与群に受胎率の低下が認められたため、無毒性量は 100 mg/kg/day と推察された。胎児について 200 mg/kg/day (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 200 mg/kg/day と推察された。出生児について 200 mg/kg/day (最高投与量) 投与群に離乳前の低体重が認められたため、無毒性量は 100 mg/kg/day と推察された。ラット発生毒性試験では、母動物及び胎児について 400 mg/kg/day (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 400 mg/kg/day と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物について 300 mg/kg/day 以上投与群に体重増加抑制等が、胎児について 300 mg/kg/day 投与群に死亡及び低体重が認められたため、無毒性量はいずれも 100 mg/kg/day と推察された。ラット周産期・授乳期投与試験では、親動物及び出生児について 200 mg/kg/day (最高投与量) でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 200 mg/kg/day と推察された。また、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性について、ラット胎児組織中には母動物血漿中の $5\sim 6\%$ 、乳汁中には母動物血漿中の $31\sim 33\%$ 、ウサギ胎児組織中には母動物血漿中の $6\sim 12\%$ の薬物が存在することが示されたため、本薬は、ラット、ウサギにおいて胎盤通過性を有し、ラットにおいて乳汁移行性を有すると考えられた。

依存性試験は、一般薬理試験で中枢神経系への影響は認められなかったことから実施されていない。

変異原性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いる突然変異試験、染色体異常試験、*in vitro* ラット肝細胞アルカリ溶出試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、本薬ががん原性を有する可能性は低いと考えられた。

抗原性試験は、モルモットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

審査センターでは、申請者に対し、反復投与毒性試験でみられた消化管障害の原因のすべてを本薬の界面活性作用によるもの（ホ項及びヘ項参照）としているが、腸内細菌叢及び長期投与による腸管平滑筋や蠕動運動に対する本薬の直接的な影響は否定できるのか説明を求めた。

申請者は、腸内細菌叢に対する影響及び長期投与による影響は不明であるが、一般薬理試験の結果から腸管平滑筋や蠕動運動に対し、直接、本薬が影響を及ぼした可能性は低いと考えられるため、反復投与毒性試験でみられた消化管障害は本薬の界面活性作用によるものであると判断したと回答し、審査センターは回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける薬理試験

本薬は、麻酔下モルモットにおいて、ロイコトリエン (LT) D₄ による吸気圧の上昇（気管支収縮）を阻害した (ED₅₀ 値：0.001 mg/kg, i.v.) が、ヒスタミン、アラキドン酸、セロトニン (5-HT)、アセチルコリン (ACh) による吸気圧上昇には影響を及ぼさず、本薬の作用は LTD₄ に選択的であることが示された。さらに、無麻酔下リスザルにおいて、本薬 (0.01 及び 0.03 mg/kg) を LTD₄ 曝露の 4 時間前に強制経口投与した場合には、LTD₄ 曝露による気道抵抗 (R_L) 上昇及び肺の動的コンプライアンス (C_{dyn}) 低下を 60 分間にわたり阻害することが示され、本薬の持続的な LTD₄ 拮抗作用が示唆された。

抗原誘発性気管支収縮に対する作用については、以下のような結果が示され、本薬が抗喘息薬として作用する可能性が示唆された。

- ①卵アルブミン (EA) を抗原とする感作喘息ラットにおいて、本薬 (p.o.) は、5-HT 受容体拮抗薬 (メチセルジド) 存在下で EA により誘発される呼吸困難の持続時間を短縮した (ED₅₀ 値：0.032 mg/kg)。
- ②EA を抗原とする感作モルモットにおいて、本薬 (10 mg/kg, i.v.) は、各種阻害薬 (メピラミン、アトロピン、メチセルジド、インドメタシン) 存在下で EA により誘発される吸気圧の上昇（気管支収縮）を抑制した。

- ③回虫を抗原とする感作リスザルにおいて、本薬 (0.03 mg/kg, p.o.)は、回虫抗原による R_L 上昇を有意に抑制し、 C_{dyn} 低下を阻害した。
- ④回虫を抗原とする感作リスザルにおいて、本薬(0.1 mg/kg, p.o.)は、回虫抗原により誘発されたリスザルの即時型及び遅発型の特異的気道抵抗の上昇を有意に抑制した。

本薬と同様に、Cys LT 受容体拮抗薬であるプラナルカストの作用を比較検討したところ、モルモット摘出気管における LTD_4 による収縮、リスザルにおける LTD_4 による R_L 上昇及び C_{dyn} 低下、麻酔下モルモットにおける LTD_4 による気管支収縮及びその用量反応曲線あるいはアラキドン酸による気管支収縮、EA 感作モルモットにおける EA 誘発気管支収縮に対する作用は、本薬とプラナルカストでほぼ同様であることが示された。dU937 細胞膜における $[^3H]-LTD_4$ 特異的結合に対する本薬及びプラナルカストの IC_{50} 値は、それぞれ 0.78 nM 及び 2.3 nM であった。モルモット肺細胞膜における $[^3H]-LTD_4$ 特異的結合に対する本薬及びプラナルカストの IC_{50} 値は、それぞれ 0.61 nM 及び 0.64 nM とほぼ等しかったが、0.05 % ヒト血清アルブミン (HSA) 存在下では、プラナルカストの IC_{50} 値は 17 nM であるのに対して、本薬の IC_{50} 値は 0.42 nM と変化せず、本薬の作用は HSA 存在下で減弱しないことが示唆された。

(2) 作用機序

本薬の dU937 細胞膜への $[^3H]-LTC_4$ の特異的結合及び THP-1 細胞膜における $[^3H]-LTB_4$ の特異的結合に対する IC_{50} 値は、それぞれ $10 \mu M$ (n=1) 及び $40 \mu M$ (n=2) であり、 $[^3H]-LTD_4$ の特異的結合に対する IC_{50} 値 (既述) とは 10,000 倍以上の差があった。

また、本薬は、摘出モルモット気管標本において、 LTD_4 による収縮を競合的に拮抗したが (pA_2 値 : 9.3)、本薬の高濃度 ($>10 \mu M$) においても、5-HT、ACh、ヒスタミン、プロスタグランジン (PG) D_2 、U-44069、 $PGF_{2\alpha}$ 、 LTC_4 による収縮をほとんど抑制せず、経壁電気刺激により得られた頻度反応曲線にも影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出回腸標本において、本薬は、ACh、ヒスタミン、塩化バリウム及び 5-HT による収縮を高濃度 ($\geq 10 \mu M$) でのみ一部抑制した。

以上から、本薬の作用は LTD_4 が作用する受容体を選択的であり、コリン作動性神経等を介する可能性は低いことが示唆された。

(3) 一般薬理試験

本薬をマウスあるいはラットに経口投与した時に中枢神経系に対する作用は認められなかった。イヌに、本薬 (10 mg/kg) を静脈内投与した場合には、心電図 R 波の軽度低下及び迷走神経刺激による血圧反応の増強を示したが、再試験により確認できず本薬に関連するその他の心電図に変化が認められなかったことから、副作用として問題となるものではないと考えられた。また、マウスに本薬を経口投与した場合には、胃腸管炭末輸送能を 100 mg/kg の用量で促進したが、本薬のもつ界面活性作用に起因するものであると推察された。

その他、イヌにおいて、本薬が呼吸器系や腎機能に影響を及ぼさないことが示されている。

モルモット肺細胞膜及びdU937細胞膜における $[^3\text{H}]\text{-LTD}_4$ 特異的結合に対する本薬の代謝物 (M1, M2a, M2b, M4a, M4b, M5a, M5b, M6a, M6b)の IC_{50} 値から、 LTD_4 が作用する受容体に対する代謝物の効力は、本薬と同程度あるいはそれ以下であると考えられた。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

本薬の CysLT_1 受容体以外への結合に関する考察、血管透過性亢進抑制及び気道過敏性抑制作用に関する基礎薬理成績について説明を求めた。

本薬は CysLT_1 受容体に親和性を有するが、 CysLT_2 受容体に殆ど親和性を有さないという報告(Heise, C.E., et al., 2000)、摘出組織における結果(既述)、及びTHP-1細胞膜における $[^3\text{H}]\text{-LTB}_4$ の結合実験における結果(既述)から、本薬は CysLT_1 受容体拮抗薬であると説明された。

本薬(0.01、0.1%、点眼)は、 $^{125}\text{I-FN}$ を血管透過性の指標とした麻酔下モルモットにおける試験で、 LTD_4 による結膜での血管透過性亢進作用を有意に抑制したことから、内因性の LTD_4 の増加に伴う炎症反応を抑制する可能性があるとして説明された。

気道過敏性抑制作用については、抗原誘発性気道抵抗上昇を抑制することから、気管支喘息に有用であると説明された。さらに、本薬について気道過敏性を評価するモデルによる直接的な検討はされていないが、 LTC_4 、 LTD_4 によるモルモットの気道反応性亢進を本薬が抑制したことから、気道過敏性に対する作用が期待されるとの報告がある(Nakagawa, N. et al., 1993、淀縄 聡 他, 1992)と説明された。

モルモットとヒトにおける CysLT_1 受容体の種差について説明し、モルモットで考察された本薬の選択性等がヒトでも言えるのか考察を求めた。

ヒトにおける CysLT_1 及び CysLT_2 受容体のアミノ酸配列は既に明らかとなっており、ヒト肺平滑筋には CysLT_1 受容体が多く発現しており、 CysLT_2 受容体の発現は少なく、肺間質のマクロファージには CysLT_2 受容体が多く発現しているという報告があること(Lynch, K.R. et al., 1999、Sarau, H.M. et al., 1999、Heis, C.E. et al., 2000)、モルモットにおけるLT受容体については分子レベルでは明確になっていないが、薬理的性質から CysLT_1 及び CysLT_2 受容体が肺、気管支に存在すると考えられること、本薬及びプラシルカストは、ヒト CysLT_1 受容体に対して高い親和性を示し、 CysLT_2 受容体に対してはほとんど親和性を示さないこと、ヒト肺実質標本における LTC_4 による収縮反応は、プラシルカストやイラルカスト(CysLT_1 受容体阻害薬)で抑制され、 CysLT_2 受容体を介するものではなく CysLT_1 受容体を介するものであると考えられること(Saula, R. et al., 2000)、本薬及びプラシルカストは、どちらも CysLT_1 受容体阻害薬に分類されるが、 LTC_4 のdU937細胞膜への結合に対する作用は異なっていることから、ヒト呼吸器において CysLT_1 受容体のサブタイプが存在する可能性があることが説明された。

また、モルモット気管標本では、LTC₄による収縮を本薬やプラナルカストがほとんど抑制しないことから、LTC₄の CysLT₁ 受容体に対する親和性がヒトと異なっていること、本薬及びプラナルカストで阻害されない CysLT₂ 受容体を介した収縮もモルモットでは存在すると推察している。さらに、*in vivo* 試験においてモルモット以外の種でも本薬の有用性が認められていること、モルモットは喘息モデルとして一般に用いられている動物種であること等が説明された。

本薬とプラナルカストとの比較において、①モルモット肺細胞膜において、HSA 存在下で [³H]-LTD₄ の結合性に及ぼす両薬の作用が異なること、及び②両薬の IC₅₀ 値からほぼ同程度の効力を有しているとしているが臨床用量が異なることについて説明し、プラナルカストと比較しての位置づけについて説明を求めた。

申請者は次のとおり回答した。

①については、同様の結果がサル腎臓由来 Cos-7 細胞に HG55 (ヒト CysLT₁ 受容体) を発現させた細胞膜を用いた試験及びヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞に HMTMF81 (ヒト CysLT₁ 受容体) を発現させた細胞膜を用いた試験でも報告されていること (Lynch, K.R. et al., 1999、Sarau, H.M. et al., 1999) を示した。一方で、HSA の生理的な濃度 (4%) においては、本薬 (2~259 μg/mL) の蛋白結合率は 99.8% であるという結果が示されている (へ項参照)。この一見矛盾する結果については、 [³H]-LTD₄ の結合実験における HSA は比較的低濃度 (0.05%) であること、HSA と受容体との相互作用の可能性は低いこと、本薬と HSA との結合は本薬と受容体との結合に比べると弱い可能性があることが説明され、プラナルカストについてはこの特徴がないと説明している。また、本薬又はプラナルカストと HSA の結合性における差異は、両薬物の臨床上的有効量及び作用持続時間の差異に寄与するものと考えられるが、両薬物の *in vivo* 薬物動態学的差異が大きい (下記参照) ことから、どの程度寄与しているかについて定量的に推測することは困難であると説明された。

②については、本薬の C_{max} (526 ng/mL) 及び T_{max} (3.9 hr) は、それぞれプラナルカストの 0.74 倍及び 0.56 倍であるが、t_{1/2} はプラナルカストの 4.57 倍であることを示し、海外の健康成人における本薬フィルムコーティング錠の生物学的利用率は 58~67%、プラナルカストの吸収率は 12.5% と見積もられていることから、本薬の生物学的利用率はプラナルカストの約 5 倍以上、血漿クリアランスはプラナルカストの約 4 倍以下であると推定している。本邦で健康人にプラナルカストを 225 mg 投与したときの AUC は、本薬 10 mg を投与した時の AUC の 0.71 倍であることから、単位投与量あたりで得られる AUC は本薬がプラナルカストの 32 倍となり、この差は生物学的利用率及び血漿クリアランスがプラナルカストよりも数倍高いことによると考察された。

一般薬理試験において認められた消化管への作用について、臨床試験における副作用との関連を考察するよう求めた。

申請者は、マウス胃腸炭末輸送能を本薬 100 mg/kg の経口投与で促進し、非臨床安全性試験において軟便が観察されているが、その程度は軽度であり、臨床試験で観察された下痢、軟便、腹痛、胃痛等の消化管障害については、非臨床用量と比べて臨床用量が極めて低いこと、非臨床試験で観察された消化管障害は、本薬の物理化学的な界面活性作用に起因するものであると考えられることから、本薬の直接的な影響によるものと判断することはできないと回答している。(二項及びへ項参照)

小児への有効性について薬理的な考察を求めた。

小児では、海外の報告において (Volovitz, B. et al., 1999)、6~11 歳の 12 例という少数例慢性喘息患者で鼻汁洗浄液中の LTC₄ 及び好酸球産生蛋白が増加していることが報告されており、本薬の 4 週間投与により、LT 量が減少するとともに、好酸球の減少も認められていること等から、小児の慢性喘息には LT 類の関与があり、炎症と関連していると回答している。

審査センターでは以上の回答内容を了承した。

(ホ項中の参考文献)

Heise, CE. et al., *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 30531-30536

Lynch, KR. et al., *Nature*, 1999; 399: 789-793

Nakagawa, N. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1993; 235: 211-219

Sarau, HM. et al., *Mol. Pharmacol.*, 1999; 56: 657-663

Saula, R. et al., *Mol. Pharmacol.*, 2000; 57: 1182-1189

Volovitz, B. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 104: 1162-1167

淀縄聡 他, *日胸疾会誌*, 1992; 30: 302-309

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、¹⁴C-標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 95 ~98.6 % 以上 (非臨床試験)、99 % 以上 (外国臨床試験) であった。生体試料中の本薬濃度は、高速液体クロマトグラフ法により測定した。

(1) 動物における成績

本薬を単回経口投与したとき、静脈内投与と比較したバイオアベイラビリティは、ラットで 29.6~35.3 % (5~200 mg/kg)、マウスで 35.7~61.0 % (5~200 mg/kg)、サルで 36.2~58.2 % (5~150 mg/kg) の範囲であった。ラットにおける低いバイオアベイラビリティは、消化管吸収が不完全なこと及び肝初回通過効果の両方が寄与すると考えられた。静脈内投与時の薬物動態は、いずれの動物においても 10 mg/kg まで投与量に比例し、2 mg/kg 静脈内投与時

の血漿クリアランス及び定常状態分布容積は、ラットで 15 mL/min/kg 及び 0.467 L/kg、マウスで 12.7 mL/min/kg 及び 0.906 L/kg、サルで 2.54 mL/min/kg 及び 0.199 L/kg であった。

ラットに ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、放射能は広く全身に分布し、消化管の他に肝臓、腎臓、リンパ節、静脈内投与では膵臓及び脂肪、経口投与では副腎及び心臓において高かったが、投与 24 時間後には組織に残存する放射能は検出限界以下であるかごく微量であった。雌ラットに 5 mg/kg 経口投与した時の放射能の組織分布は雄と同様であった。妊娠ラット及びウサギへの反復経口投与時、本薬は胎盤を通過し、胎児中未変化体濃度は母獣血漿中濃度の 5~12 % であった。ラットに反復経口投与（妊娠 6 日~分娩後 14 日）したとき、本薬は乳汁に移行し、乳汁中濃度は血漿中の約 30 % であった。

本薬の血漿蛋白非結合率（2~250 $\mu\text{g/mL}$ 、マウスのみ 10 及び 50 $\mu\text{g/mL}$ 、*in vitro*）及び血液/血漿中濃度比は、マウスで 0.31 % 及び 0.711、ラットで 0.88 % 及び 0.603、サルで 0.41 % 及び 0.624 であった。

本薬の代謝物として、カルボン酸部分のエステル化によりグルクロン酸抱合体（M1）、酸化的代謝によりスルフォキシド体（M2）、25 位水酸化体（M3）、21 位水酸化体（M5）及び 36 位水酸化体（M6）と M6 のジカルボン酸体（M4）が生成し、M2 及び M4~M6 には 2 種のジアステレオマーが認められた。げっ歯類では、主代謝経路はグルクロン酸抱合であると考えられた。血漿中には主に未変化体が存在し、主排泄経路の胆汁中主代謝物は M1 であった。雌雄ラットへの 400 又は 800 mg/kg 1 日 1 回 4 日間反復経口投与により、肝チトクローム P-450 の誘導は認められなかった。

ラットに ^{14}C -標識体を静脈内投与（5 mg/kg）したとき、96 時間までの尿及び糞中には投与量の 0.71 % 及び 82.4 %、経口投与（1~25 mg/kg）時の 168 時間までの尿及び糞中には 1.0~1.5 % 及び 96.0 %~99.2 % の放射能が回収された。サルに ^{14}C -標識体を静脈内投与（2 mg/kg）したとき、96 時間までの尿及び糞中には、投与量の 0.33 % 及び 88.0 % の放射能が回収された。胆管カニューレを施したラットに静脈内投与（20 mg）したとき、6 時間までに 96.0 % の放射能が胆汁中に排泄され、腸肝循環は認められなかった。未変化体の胆汁中への排泄は 4 % 未満であり、本薬は主に代謝を受け、ラットにおける主排泄経路は胆汁中排泄であると考えられた。

(2) ヒトにおける成績

ヒトにおける薬物動態は、本邦において健康成人、小児喘息患者（患児）を対象に検討された。また、外国における健康成人、高齢者、患者（小児 6~8 歳及び 9~14 歳、青年 12~17 歳、肝障害）を対象とした試験成績が参考資料として提出された。

健康成人男性（日本人）を対象にフィルムコーティング錠 2、10、50 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は 2.8~3.9 時間、消失半減期は 4.34~4.63 時間であり、 C_{max} 及び AUC は投与量に比例した。健康成人男子（日本人）にフィルムコーティング錠 10 mg を食後に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.27 倍及び 1.23 倍増加し有

意差が認められた。フィルムコーティング錠 10 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の投与 1 日目と 7 日目の AUC の比較より、反復投与による蓄積性は認められなかった。

患児（日本人、9～13 歳）へのチュアブル錠 5 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は、健康成人へのフィルムコーティング錠 10 mg 投与時の値の 0.9～1.1 倍であった。消失半減期は 1 及び 7 日目でそれぞれ 3.99 及び 4.08 時間であり、成人の値（4.68 及び 5.06 時間）より有意に短かった。

外国において健康成人男女を対象に、本薬を静脈内投与（男性：3～18 mg、女性：9 mg）し、その後フィルムコーティング錠 10 mg を経口投与したとき、薬物動態に性差は認められなかった。経口投与時のバイオアベイラビリティは、フィルムコーティング錠では 58～67 %、チュアブル錠では 73 %（空腹時）及び 63 %（食後）であった。健康成人に 3 mg を静脈内投与したとき、本薬の血漿クリアランスは 0.636 mL/min/kg、定常状態分布容積は 0.143 L/kg であった。健康成人男子への ¹⁴C-標識体 102 mg を経口投与したとき、投与後 5 日までに投与放射能の 86.3 % が糞中に、0.118 % が尿中に回収された。健康高齢者（65～73 歳）にフィルムコーティング錠を単回経口投与（10 mg）し引き続き静脈内投与（7 mg）したとき、高齢者におけるバイオアベイラビリティは 61 % であり、血漿クリアランス（30.8 mL/min）は、若年成人（20～48 歳、40～50 mL/min）と比較して低い値であった。成人男子にチュアブル錠（2～10 mg）及びフィルムコーティング錠（10 mg）をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、チュアブル錠投与時の血漿中濃度は投与量に比例し、フィルムコーティング錠より吸収が速く、吸収量は 2 割程度高かった。

外国において、成人にフィルムコーティング錠 10 mg を空腹時単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC を患児と比較すると、体重 45 kg 以下の患児（9～14 歳）へフィルムコーティング錠 6 mg を空腹時単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC は、成人の値に類似し、体重 45 kg を超える患児（9～14 歳）へフィルムコーティング錠 10 mg を空腹時単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC は、それぞれ約 31 % 及び 25 % 成人よりも高かった。また、患児（外国人、6～8 歳）へのチュアブル錠 5 mg 1 日 1 回 15 日間反復経口投与時に蓄積は認められず、成人（外国人）へフィルムコーティング錠 10 mg を空腹時単回経口投与した時の AUC と同程度であった。患者（外国人、12～17 歳）にフィルムコーティング錠 10 mg を空腹時単回経口投与した時の AUC は、成人（外国人）へ空腹時単回経口投与した時の値の 1.19～1.22 倍であった。外国における試験で、本薬の消失半減期は、6 歳～成人まで 3.7～5.3 時間であった。軽度又は中等度（Child-Pugh スコア 5～9、Pugh, R.N.H. et al., *Brit. J. Surg.*, 60(8): 646-649, 1973）の肝機能不全成人患者（外国人）を対象に、10 mg の本薬を経口投与した時の AUC 及び消失半減期は、健康成人（外国人）の 1.4 倍及び 1.8 倍で、7 mg の本薬を静脈内投与した時の血漿クリアランス（27.4 mL/min）及び消失半減期（7.4 時間）は、健康成人（外国人）の値（45.7 mL/min、4.9 時間）と比較して有意差が認められた。

ヒトにおける血漿蛋白非結合率（2～250 ng/mL、*in vitro*）は、0.45 % であり、生理的な濃度のアルブミン（4 %）及び α_1 -酸性糖蛋白（15 μ M）の両方に 99 % 以上結合した。本薬は、

ヒトにおいてグルクロン酸抱合及び酸化反応を受け、動物と同様の代謝物を認めたが、ヒトでは 36 位の酸化代謝が主代謝経路であると考えられた。主排泄経路は胆汁中排泄であり、胆汁中主代謝物は M4 (M6 のジカルボン酸体) であると考えられた。In vitro 代謝試験の結果、M2 及び M5 の生成には CYP3A4 が、M6 の生成には CYP2C9 が主に関与すると考えられた。喘息治療に有効な血漿中濃度においては、CYP3A4、2C9、1A2、2A6、2C19 又は 2D6 が関与する併用薬の代謝を顕著には阻害しないと推定された。また、小児 (外国人、9 ± 3 歳) の肝ミクロソームにおける代謝物を比較したところ、代謝物に質的な差は認められず、また、生成速度も成人と有意には異ならなかった。

薬物相互作用は、健康成人(外国人)を対象に、本薬の反復経口投与 (10 mg、100 mg) において、テオフィリン (5 mg/kg)、プレドニゾン及びプレドニゾロン (20 mg)、テルフェナジン (60 mg)、ワルファリン (30 mg)、ジゴキシン (0.5 mg) 及び経口避妊薬成分 (エチニルエストラジオール 35 µg、ノルエチンドロン 1 mg) について検討され、これら併用薬剤の薬物動態又は薬力学的プロファイルは、本薬併用において処方変更を必要とするほど変動しなかったと説明された。フェノバルビタール反復併用投与 (100 mg、14 日間) により、本薬の Cmax 及び AUC は、約 20 % 及び約 40 % 減少し、半減期は短縮した。

健康成人 (日本人) を対象に、臨床第 II 相までの試験製剤 (白色フィルムコーティング錠) と第 III 相試験製剤 (ベージュ色フィルムコーティング錠：市販予定製剤) の生物学的同等性試験を実施し、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

審査センターは、小児患者と健康成人の薬物動態を比較しているが、この比較の妥当性について説明するとともに、体重の影響が認められる点を踏まえて、本薬の小児における用量設定の考え方について説明するよう求めた。

申請者は、成人と小児について、喘息の病態、発症因子及び治療法に関して、文献及びガイドライン等を引用して述べ、本薬の薬物動態は 2~50 mg では投与量に比例し、血中濃度と臨床効果との相関性が示唆され、また、長期投与による効果の蓄積性は認められないことから、一用量の短期間反復投与での小児の薬物動態を、成人と比較して用量を選択し、その用量における有効性及び安全性が示されれば小児における用量を決定できると考えたことを説明した。本邦での薬物動態試験で得られたデータを基に、投与量を変化させた場合の AUC 範囲を計算し、成人との重なりが最も大きくなる用量は 5 mg であったこと、小児患者における AUC は体重の増加とともに減少したが、その傾きは小さく、年齢範囲を設けて投与量を一律にするという考え方も成り立つと考えたことを述べた。

審査センターは、肝機能障害患者における添付文書 (案) の記載に関して、重度の肝機能障害患者への投与症例があれば安全性に関する情報を提示し、肝機能患者への本薬の投与指針について説明を求めた。

申請者は、外国での軽度又は中等度の肝機能不全患者を対象とした薬物動態試験成績等

を踏まえ、これら患者への投与においては、用量調節の必要がない旨を添付文書（案）に記載したと述べた。また、重症の肝機能不全患者については、市販後においても投与前後の安全性に関するデータはなく、また、Periodic Safety Update Report (PSUR)中においても添付文書に記載された以外の肝機能障害の報告はないことから、「副作用」の項に国内及び外国臨床試験でみられた肝機能関連臨床検査値異常変動の発現率を記載し、その他の副作用として、肝機能関連項目の上昇頻度を記載し、異常がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うよう記載したと説明した。

審査センターは、本薬は蛋白結合率が高く（99 %以上）、分布容積は小さく（0.143 L/kg）、主に胆汁中排泄を受けて糞中に回収されることから、特に蛋白結合及び胆汁中排泄に関する薬物相互作用において考慮すべき併用薬を示し考察するよう求めた。

申請者は、本薬は主にアルブミンと結合すると考えるが、病態の影響等によりアルブミン濃度が 1/3 程度に低下した場合においても、臨床用量（10 mg）においては非結合率が急上昇することはないと推察している。また、蛋白結合の観点から考察すべき併用薬である R(+)及び S(-)ワルファリンの本薬併用時の薬物動態は、外国において健康成人を対象に行われた相互作用試験において、プラセボ投与時と比較して変化せず、非結合形濃度については検討していないが、プロトロンビン時間は影響を受けなかったことを述べた。本薬は、主代謝物のジカルボン酸（M4）の他に未変化体を含め多種類の代謝物として胆汁中に排泄され、主排泄経路は胆汁を介する糞中排泄であると推定しているが、現時点では本薬とその代謝物の胆管膜を介した排泄のメカニズムは解明されていないと説明した。

審査センターは、食事の影響を検討した 3 試験（本邦における試験 1、外国における試験 2）の食事内容と得られた成績について整理し、特に胆汁中排泄に影響する食事内容の影響について考察するよう求めた。

申請者は、食事の影響試験において、和食、軽食及び高脂肪食による影響を検討し、和食の摂取後に Cmax 及び AUC が空腹時投与と比較して統計学的に有意に増加（約 1.2 倍）したが、軽食及び高脂肪食を摂取した試験では有意な差は認められなかったことを述べた。一般に水に溶けにくい薬物は、胆汁又は食事成分が存在することにより溶解速度や溶解度が高まりバイオアベイラビリティが上昇するケースが多いが、胆汁又は食事成分が薬剤の拡散係数に影響することにより、吸収率が低下することもあり得ること（Charman, W.N., et al., *J. Pharm. Sci.*, 1997; 86(3): 269-282）を述べ、高脂肪食により影響が認められなかったのは、吸収の促進及び抑制因子の寄与が打ち消しあったためであり、和食摂取時には、吸収抑制因子の寄与が低下して吸収促進効果が働き吸収率の上昇が起こったものとする旨を説明した。

審査センターは、本邦における第 I 相試験（2～50 mg）及び高用量（50～400 mg）投与時の成績より薬物動態に非線形が示唆されることから、ヒトにおける投与量と薬物動態パラメータの関係について説明を求めた。

申請者は、臨床用量範囲で実施した薬物動態試験ではフィルムコーティング錠を用い、薬物動態の線形性が示されていること、高用量では、本剤の溶解度に起因する吸収過程に

おける影響により、個体間変動が大きくなり非線形性を示したものと考えることを述べた。また、高用量試験ではカプセル剤を用い、二重盲検法により被験者 16 名を 2 群に分けて、それぞれプラセボと異なる用量の実薬を投与するデザインで行ったことを述べ、これら製剤学的要因及び試験デザインの違いが影響した可能性もあると述べた。

審査センターは、本薬は長期間服用されることが予想されること、また、反復投与毒性試験で消化管障害を原因とする死亡例が観察されていることから、本薬を反復投与した時の組織分布について説明するよう求めた。

申請者は、雄ラットへの単回経口投与時、各組織における放射能は 4 時間以内に最高値に到達し、投与後 8 及び 24 時間の放射能濃度より算出した半減期は 10.4 時間以内であり、予定用法における投与間隔である 24 時間よりも短く反復投与しても顕著な蓄積は起こらないと考えたこと、また、毒性試験において、界面活性作用を有する本薬の大量経口投与の二次的変化としての消化管障害が認められたが、病理組織学的検査においては、いずれの組織にも臨床上問題となる所見は認められていないことから、反復投与組織分布試験の実施は必要でないと判断したと述べた。本回答について、さらに、審査センターは、消化管障害に関連すると述べられた本薬の界面活性作用について説明を求めた。申請者は、本薬は分子中に親水基（カルボキシル基）と疎水基を有する両親媒体であり、陰イオン界面活性剤様の界面活性作用を示すこと、文献報告に基づく代表的な陰イオン界面活性剤は大量に投与（2,500～5,000 mg/kg/日）された場合にいずれも消化管障害を誘発し、本薬の毒性もこれらの毒性と質的に同等であると考えたと述べた。

審査センターは、提出された回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第 I 相試験

健康成人男子を対象に本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を検討する目的で、カプセル剤を用いて用量 50～400 mg/day のプラセボ群を含む単回及び用量 200mg のプラセボ群を含む 1 日 2 回 7 日間反復経口投与試験が二重盲検下で行われた（単回 16 例、反復 9 例）。その後、本薬のフィルムコーティング錠を用いて低用量 2～50 mg/day の単回、10 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与がオープン試験で行なわれた（単回 17 例、反復 8 例）。単回試験、反復試験ともに自他覚症状、心電図、理学的検査、臨床検査成績に及ぼす本剤の影響を検討したが、安全性に特に問題はなかったとした。薬物動態についてはへ項に記載した結果が得られた。

(2) 前期第 II 相試験

気管支喘息患者 38 名を対象にオープン試験（漸増法）が行なわれた。用法・用量は外国の用量の 1/2 量である 1 日 1 回 5 mg を初期用量として経口投与し、症状の改善を見ない場合 2 週ごとに 10 mg、20 mg へと漸増することとし、投与期間は観察期間 2 週間、治療期間 4 週間～8 週間とした。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の割合（累積有効率）は最終用量が 5 mg の群では 37 % (13/35)、最終用量が 10 mg の群では 60 % (21/35) と上昇し、5 mg から 10 mg へ増量された症例 17 例中 7 例が「著明改善」と判定されている。一方、最終用量が 10 mg の群と 20 mg の群との間の差は、累積有効率で 60 % から 69 % (24/35) への上昇にとどまり、明らかな増量効果は認められなかった。また、投与 24 時間後にあたる就寝前においてピークフロー（PEF）の有意な改善が認められたことから、本剤の 1 日 1 回投与の有効性が示唆された。

安全性について、薬剤との因果関係が否定できない有害事象として腹部膨満感、夜間頻尿、胃不快感、便秘、胃痛・軟便、臨床検査値異常として総コレステロールの上昇、白血球減少、リンパ球減少が認められたが、軽度で臨床上問題となるものでなかった。

(3) 後期第Ⅱ相試験

成人気管支喘息患者 127 名を対象として至適用量の検討が二重盲検群間比較試験により行なわれた。用法・用量は本剤 1 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前経口投与とし、観察期間 2 週間、投与期間 6 週間とされた。組み入れ症例は、1mg 群 32 例、10 mg 群 31 例、20 mg 群 32 例、プラセボ群 32 例であり、そのうち有効性解析対象は 109 例（1mg 群 27 例、10 mg 群 26 例、20 mg 群 30 例、プラセボ群 26 例）、安全性解析対象は 112 例（1 mg 群 29 例、10 mg 群 24 例、20 mg 群 30 例、プラセボ群 29 例）であった。

最終全般改善度における有効率（中等度改善以上の割合）は、プラセボ群 27 % (7/26) に対し、1 mg 群、10 mg 群、20 mg 群それぞれ 37 % (10/27)、65 % (17/26)、70 % (21/30) となり、プラセボ群に対し、10 mg、20 mg 群では有意な差を認めた（Steel 検定。p<0.05）。用量反応性の検討では、中用量飽和型の対比の検討により有意性が認められ、10 mg でほぼ最大の効果となることが示されたとした。

安全性について、「安全性に問題なし」と判定された割合は、プラセボ 79 % (23/29) に対し、1 mg 群、10 mg 群、20 mg 群でそれぞれ 86 % (25/29)、92 % (22/24)、93 % (28/30)であった。副作用として口渇、軟便等の消化器障害、頭痛、臨床検査値異常として ALT（GPT）、Al-p、総コレステロール上昇を認めたが、いずれも臨床上問題となる重大なものはなかった。

以上の結果から、本剤の至適用法・用量は 10 mg 1 日 1 回就寝前経口投与と判断し、第Ⅲ相比較試験に移行した。

(4) 第Ⅲ相二重盲検比較試験

成人気管支喘息患者を対象に、ロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラナルカストを対

照薬として、二重盲検比較試験が実施された。本剤の用法・用量は1日1回10 mg 就寝前投与、プラナルカストは1日450 mg 2分服(朝・夕食後経口投与)とした。観察期間は2週間、投与期間については本剤の効果が投与1~2週で発現すること、対照薬の開発時の主な臨床試験が4週間で効果の判定が可能であったことから4週間と設定された。登録症例368例(本剤群189例、対照薬群179例)、最終全般改善度解析症例279例(本剤群142例、対照薬群137例)、安全性解析症例352例(本剤群182例、対照薬群170例)であった。

最終全般改善度における有効率は、本剤群59%(83/142)(著明改善25%、中等度改善33%)対照薬群が46%(63/137)(著明改善22%、中等度改善24%)であり、本剤の対照薬に対する非劣性が検証され、優越性も認められた($\Delta=10\%$ 、有効率の差の上側95%信頼区間の下限2.7%、両側95%信頼区間の下限0.8%)。また、概括安全度において「安全性に問題なし」と判断された症例は本剤群80%(146/182)、対照薬群84%(142/170)で群間に差を認めなかった。有害事象については、対照薬群に1例の死亡例(心停止)を認めた。また、その他の重篤な有害事象として本剤群及び対照薬群に発熱、入院を伴う風邪症候群、気管支炎等を認めた。

本剤群で見られた重篤な有害事象として、かぜ症候群による入院(2例)が見られたが薬剤との因果関係は否定された。薬剤との因果関係が否定できない自覚症状及び身体徴候の発現率は、本剤群11%(29件、20/182例)、対照薬群12%(34件、21/170例)であり、両群とも、腹痛、下痢、嘔気等の消化器症状が比較的多く認められた。また、臨床検査値の異常変動発現率は本剤群9%(25件、16/182例)、対照薬群4%(10件、7/170例)であった。本剤群で2件以上の発現が見られたのは好酸球増加(2件)、ALT(GPT)上昇(4件)、Al-P上昇(2件)、 γ -GTP上昇(2件)、総ビリルビン上昇(2件)、尿潜血陽性(3件)であった。また、肝機能関連の臨床検査値異常変動を示したものは、本剤群4%(7/182例)、対照薬群1%(2/170例)であった。いずれも臨床上問題となる重大なものはなかった。

以上の結果から、本剤1日1回10 mgでのプラナルカストと比較しての臨床的有用性が確認された。

(5) 吸入ステロイド減量試験、吸入ステロイドとの併用試験

気管支喘息患者を対象に、ステロイド減量時の本剤の臨床的有用性を検討するため、プラセボを対照とした二重盲検比較試験(吸入ステロイド減量試験)が実施された。本試験では800~1600 μ g/dayの高用量吸入ステロイド(プロピオン酸ベクロメタゾン、BDP)連用患者191例(本剤群93例、プラセボ群98例)を対象とし、吸入ステロイドを半減させた上で本剤又はプラセボを投与した。

吸入ステロイド量が50%減量可能であった症例(本剤群78例、プラセボ群81例)において、本剤又は対照薬剤の8週投与時における起床時PEFの変化量は、本剤群及びプラセボ群においてそれぞれ 8.6 ± 28.3 L/min及び -6.1 ± 27.7 L/min[平均 \pm 標準偏差]であり群間で有意な差が認められた($p=0.0014$, Wilcoxon 順位和検定)。

吸入ステロイド量は、本剤又は対照薬剤投与後 8 週時及び 16 週時に、「PEF が観察期の 10 %

を超えて低下しているか否か」、「症状点数が観察期に比べて3点/週以上増加しているか否か」、「 β 刺激薬使用量が観察期の2倍以上に増加しているか否か」を判断基準として、「さらに50%減量」、「現状維持」、「用量変更前の量まで増量」のいずれかに変更・維持された。投与終了時（投与開始24週後）の吸入ステロイド減量率は本剤併用群73%（投与前の吸入ステロイド量84例：945.3 \pm 283.1 μ g/日、投与終了時79例：251.4 \pm 194.2 μ g/日）、プラセボ群67%（投与前84例：908.0 \pm 240.7 μ g/日、投与終了時77例：306.3 \pm 306.1 μ g/日）であった（群間差なし）。本試験における本剤群で死亡例を1例認めたが、偶発的事故による死亡（虚血性心疾患）と判断されている。その他の重篤な有害事象として、本剤群に腎盂腎炎、腎癌、動脈瘤による入院等を認めたが、本剤との因果関係はないと考えられた。因果関係を否定できない有害事象として、円形脱毛症、頭痛、苦味、胃痛、胸焼け、喘息が見られた。因果関係が否定できない臨床検査値異常の発現率は、本剤群で14%（12/89例）、プラセボ群で8%（7/92例）であったが、いずれも臨床上問題となる重大なものではなかった。

ステロイドに対する本剤の上乗せ効果を検討したオープン試験（吸入ステロイドとの併用試験）では、BDP 400 μ g/日連用患者を対象として、本剤併用群12例、BDP増量群13例、徐放性テオフィリン剤併用群16例について有効性、有用性、安全性が検討された。各群への割付は電話登録時に行われた。

全般改善度における有効率は、4週間で本剤群80%（8/10）、BDP増量群46%（5/11）、徐放性テオフィリン剤併用群33%（3/9）であった。因果関係が否定できない有害事象は7例に見られたが、このうち本剤投与群において発現したものは口渇（1件）であった。また、本試験に引き続いて実施された長期投与試験で、本剤投与を継続した9例の24週投与時点での評価は、有効率は43%（3/7）であった。因果関係が否定できない有害事象として、手指のしびれ、手指腫張感、四肢の疼痛を発現した1例及び口渇1例（先述）を認め、前者については投与が中止され、後者の程度は軽度であった。

(6) 気道炎症に対する臨床薬理試験

成人気管支喘息患者29例を対象に、本剤の気道炎症及び気道過敏症に対する改善効果を確認するためにプラセボを対照としたクロスオーバー二重盲検比較試験が実施された。

主要評価項目であった喀痰中好酸球比率の変化量は、クロスオーバー分散分析において時期効果が有意になったため第I期（4週間）のみの成績について本剤10mgとプラセボとの比較を行った。プラセボ群では投与前22.7 \pm 13.6%、投与後20.2 \pm 10.4%、変化量の平均は-2.5%（n=12）、一方本剤群では投与前28.5 \pm 9.4%から13.9 \pm 7.3%へと減少、変化量は平均-14.5%（n=13）であり、プラセボ群との間に有意差が見られた（Wilcoxon検定、p<0.01）。安全性については本剤群で臨床検査値の異常が4例に認められた（ALT（GPT）上昇1例、 γ -GTP上昇/トリグリセリド上昇1例、総ビリルビン上昇2例）が、臨床上問題となるものではなかった。

(7) 国内長期投与試験

気管支喘息患者を対象に長期投与試験が実施された。観察期間は2週間、投与期間は52週、本剤1日10mgを就寝前経口投与した。組入れ症例94例中、同意の撤回により服薬のなかった2例、中止例33例であり、52週投与を終了した症例は59例であった。中止例33例のうち副作用、有害事象関連の理由による中止は8例であった。なお、時期別の中止例は、4週未満2例、4週以上12週未満4例、12週以上24週未満5例、24週以上52週未満22例であり、24週以降に多かったが、その理由として来院のずれ、患者都合による未服薬及び服薬忘れが挙げられた。

全般改善度は、8週時36% (27/76)、16週時43% (31/72)、24週時46% (32/69)、52週時39% (22/56)であった。PEFについても8週以降の効果持続が確認された。

安全性については、重篤な有害事象として、入院例5例（大腸癌の肝転移、顔面神経麻痺、骨折、気管支喘息の悪化による低酸素血症、感冒による喘息悪化）が報告されたが、本剤との因果関係は否定されている。薬剤との因果関係が否定できない自他覚症状として8例16件の報告があった。消化管障害（腹痛、胃痛、胃不快感、嘔気、吐き気、嘔吐、胸やけ、下痢、軟便）が最も多く、その他頭痛、手足の腫脹、無気力及び倦怠感が報告されている。これらのうち、頭痛や手足の腫脹が発現した症例、及び下痢や腹痛が発現した症例の2例においては、本剤の投与が、それぞれ10日間及び112日間で中止されている。発現時期としては、本剤投与開始4週以内に7割が発現していた。臨床検査値の異常変動で本剤との因果関係が否定できなかったものは11例21件に認められ、ALT (GPT)、Al-p、 γ -GTPの上昇、総ビリルビン上昇、尿潜血の異常、尿沈渣赤血球数増加が認められたが、いずれも臨床上問題となる重大なものはなかった。終了時又は中止時の概括安全度において安全性に問題なしと評価された症例は79% (73/92)であった。

(参考) 海外長期投与試験 (、 : Reiss, F. et al., *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 1213-1220)

海外で実施された二重盲検用量設定試験、プラセボ・吸入ベクロメタゾン (BDP) を対照とした二重盲検比較試験、プラセボを対照とした二重盲検試験の3試験にそれぞれ延長期間を設け、長期投与時の安全性を評価した資料が参考資料として提出された。対象症例数は、本剤投与622例、BDT投与244例であり、本剤投与例に関する投与期間別の内訳は6ヶ月以上投与544例、1年以上投与253例、2年以上投与21例であった。

安全性に関して、投与期間の延長に伴い、新たに特異な副作用が発現することはなく、副作用発現率の上昇も認められなかった。また、本邦と海外とで副作用・臨床検査値異常の内容は類似していると説明された。

(8) 高齢者薬物動態試験 (外国)

健康高齢者（65歳以上）に、6日間の休薬期間を設けて10mg単回経口投与及び7mg単回静脈内投与したクロスオーバーオープン試験の成績と、非高齢者（65歳未満）に1日1回10mgを7日間反復経口投与した試験の成績を比較し、高齢者と非高齢者での薬物動態の差、高齢者における経口投与時の生物学的利用率の差、及び非高齢者群における7日間反復経口投与時の蓄積性について検討された。対象被験者数は高齢者（平均69.4歳）、非高齢者（平均31.4歳）それぞれ12例であった。副作用は高齢者で5例、非高齢者で6例発現したが重篤なものは認めなかった。薬物動態についての結果は前項（へ項）に記載した。本試験の結果から、高齢者での用法・用量の調整は必要ないものと結論された。

(9) 肝機能不全患者薬物動態試験（外国）

軽度又は中等度（Child-Pughスコア5～9）の肝機能不全患者において、①10mg単回経口投与及び7mg静脈内投与後の本剤の血漿中濃度プロファイル、薬物動態パラメータを算出し、既存の健康成人データと比較すること、②生物学的利用率の推定、③安全性、忍容性の評価を目的として、無作為化2期クロスオーバーオープン試験が8例を対象に行われた。

本薬との因果関係が否定できないと判定された副作用として、10mg経口投与時に頭痛1例、7mg静注時に頭痛及び腕部の冷感各1例が報告されたが、一過性の軽度なもので無処置にて回復した。本試験より、軽度か中等度の肝機能不全を有する患者においても忍容性はおおむね良好であり、用量を調節する必要はないと考えられた。

－小児気管支喘息患者に対する検討－

外国における成人及び小児臨床試験成績から、本剤は成人と小児で同様の薬物動態を示す用量では臨床効果も類似することが示された。小児への適用に関して、本邦においては、まず薬物動態試験が実施され、成人の至適用量投与時と類似する薬物動態を示す小児用量を用いて第Ⅱ相オープン試験が実施された。申請者は、このオープン試験の成績と、成人後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績を比較し、もし本邦においても成人と小児の臨床反応が類似することが確認できれば、小児における有効性、安全性はその類似性から推測しうると主張した。

(10) 小児薬物動態試験

患児9例（年齢：9-13歳（平均10.7歳）、体重：20-66kg（平均37.4kg））を対象に本剤5mg（チュアブル錠）を1日1回1週間反復経口投与し、血中薬物動態、安全性、忍容性、有効性を検討した。観察期間7日間、投与期間7日間としオープン試験として実施された。

薬物動態について、本試験より本剤5mg投与による臨床上問題となる蓄積性はなく、また、小児5mgチュアブル錠投与時と成人10mgフィルムコーティング錠投与時における薬

物動態パラメータが類似していることが示されたとした（へ項参照）。また、有効性に関しては、最終全般改善度は中等度改善 2 例、軽度改善 3 例であり、起床時の PEF は投与前から有意に改善した。安全性について身体所見、臨床検査値に有意な変化を認めなかった。

以上の結果から、5 mg チュアブル錠 1 日 1 回経口投与により小児における有効性、安全性を確認する第Ⅱ相試験を実施することは妥当と判断された。

(11) 小児第Ⅱ相オープン試験

患児 39 例を対象に本剤 5 mg（チュアブル錠）を 4 週間投与し、有効性、安全性を検討した。観察期間 14 日間、投与期間 28 日とし多施設共同オープン試験として実施された。全般改善度で中等度改善以上の有効率は 62.5 %（20/32 例）であった。安全性について、有害事象として蕁麻疹様皮疹を 1 例認め、投与中止となったが、その他に臨床上問題となるものは認めなかったとした。臨床検査値は尿沈渣赤血球が 1 例見られたが、本剤との因果関係は「多分なし」と判断された。

本試験結果から 5 mg チュアブル錠の小児気管支喘息患者に対する有効性、安全性が確認できたと説明された。

(参考) 小児における海外臨床試験成績

外国で実施された小児試験成績が参考資料として提出された。

- 1) 単回投与薬物動態試験、連続投与薬物動態試験の結果はへ項に示した。
- 2) 運動誘発試験では、6-14 歳の小児気管支喘息患者 27 例を対象に本剤 5mg チュアブル錠を 2 日間投与し、FEV_{1.0}を指標として運動負荷による気管支収縮に対する効果が検討された。その結果、小児での成績は成人での運動誘発試験における成績とほぼ同様であり、副作用、臨床検査値の異常も認めず、小児における臨床上の有効性、安全性が示されたと考えられた。
- 3) プラセボ対照二重盲検比較試験では、患児（6-14 歳）を対象にプラセボと本剤 5 mg チュアブル錠 1 日 1 回 8 週間投与時の有効性、安全性が比較された。対象患者数は本剤群 201 例、プラセボ群 135 例であった。主要評価項目の FEV_{1.0}の変化率、副次評価項目のβ刺激薬総使用量の減少では、本剤がプラセボに対し統計学的に有意に優るとの結果であった。副作用は、本剤群で 13 例（6.5 %）20 件、プラセボ群で 5 例（3.7 %）9 件に発現し、発現率に有意差を認めなかった。重篤な有害事象として 4 例（肺炎／喘息 2 例、喘息 1 例、脱水症 1 例による 1～5 日間の短期入院）が本剤群において報告されたが、本剤との因果関係は否定されており、臨床上重大な有害事象及び臨床検査値異常変動は認められなかった。
- 4) 長期投与試験では、本剤 5 mg を患児に長期経口投与した際の安全性、忍

容性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検比較試験 終了後、吸入ステロイド対照のオープン試験として 16 週間の延長投与を行い、最長 24 週間の効果の持続、安全性が検討された。長期投与試験における投与薬剤は、先行の二重盲検比較試験開始時に予め割り付けられており、データカットオフ時点で、本剤群 172 例、対照薬群（吸入ステロイド群）30 例が安全性採用例、うち 198 例が FEV_{1.0} の解析対象例（本剤群：169 例、対照薬群：29 例）、86 例が QOL の解析対象例（本剤群：73 例、対照薬群：13 例）であった。その結果、延長期間においても有効性の評価項目とした FEV_{1.0} 及び QOL に対する効果は持続し、長期投与時の有効性が確認された。本剤群に見られた重篤な有害事象として、喘息悪化による入院 3 例が報告されたが、薬剤との因果関係は否定されていること、頭痛及び運動障害の各 1 例で試験を中止しており、前者については薬剤との因果関係が否定できないと判断されたことが報告されている。薬剤との因果関係が否定できない有害事象として本剤群で頭痛、消化不良、鼓腸、腹痛、食欲不振、膝痛、めまい、傾眠、喘息が見られている。臨床検査値異常として、本剤群で 5 例 8 件（リンパ球減少、ビリルビン上昇、尿バクテリア、血尿、尿蛋白、膿尿）が見られ、うちビリルビン上昇（因果関係否定できず）、ALT (GPT) 上昇（因果関係なし）の見られた 1 例ずつが臨床検査値異常のため試験を中止している。

<審査センターにおける審査の概略>

(1) 有効性に関する評価

1) 用法・用量設定の妥当性（投与回数設定の妥当性）について

本剤の投与回数について、1 日 2 回以上の投与ではなく、1 日 1 回投与とすることが妥当であると考えられる根拠を示すよう求めた。申請者からの回答は次のとおりであった。

成人気管支喘息患者においては、後期第Ⅱ相用量設定試験で投与約 24 時間後の就寝前 PEF 値が観察期の値より統計学的に有意に改善するとの成績が得られた。また、第Ⅲ相二重盲検比較試験では、就寝前及び夕食前の PEF 値、症状点数、喘息点数において統計学的に有意な改善が認められた。海外においても 10 mg を 1 日に 1 回あるいは 1 日に 2 回投与した時の有効性に差はなく、運動誘発試験（Leff, J.A. et al., *New Engl. J. Med.*, 1998; 339: 147-152）においても投与 20～24 時間後に本剤の有効性が確認された。以上から 1 日 1 回投与が可能と考えた。

患児において、第Ⅱ相オープン試験では、投与 20～24 時間後となる就寝前 PEF 値に観察期からの明らかな差は見られなかった（第 4 週時）が、PEF 値以外の評価項目では夜間における喘息発作の回数、咳の回数において明らかな改善が認められた。また、海外での運動誘発試験（Kemp, J.P. et al., *J. Pediatr.*, 1998; 133: 424-428）において、投与 20～24 時間後に本剤の有効性が認められ、さらに、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績より 1 日 1 回投与での有効

性が確認されている。以上より 1 日 1 回投与で本剤の効果が示されているものと考えた。

審査センターは、本邦において 1 日 1 回投与での臨床試験が実施され、その有効性が確認されていることも踏まえ、回答を了承した。

2) 評価変数の妥当性について

本薬の有効性を示すにあたって採用された評価方法の妥当性について、PEF 値、肺機能検査等の客観的な評価項目と最終全般改善度との関係も踏まえて説明するよう求めたところ、次のとおり回答された。

- ① 後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験では、主要評価項目を最終全般改善度（PEF 値を主要な指標として判定）として例数を設定し、試験を実施した。その結果、試験の所期の目的は達成された。
- ② 観察期からの変化でみたとき、第Ⅲ相比較試験では PEF 値、症状点数、喘息点数は、2、4 週いずれの時点でも統計学的に有意な改善を示した。しかし、後期第Ⅱ相試験ではこれら全ての項目で有意差が見られたわけではなかった。これは、同試験における症例数が少なかったためと事後的には考えられた。
- ③ 群間差でみたとき、後期第Ⅱ相試験では、PEF 値ではプラセボ群と 10 mg 群との間に統計学的に有意な差が見られないのに、最終全般改善度では有意な差が見られた。これについては、同試験では最終全般改善度を主要評価項目として被験者数を設定しており、PEF 値、症状点数、喘息点数の評価においては十分な検出力が無かったこと、全般改善度は PEF 値を主な判定指標とはしているものの、症状点数、治療点数、患者の印象度等を加味した総合的な判断が行われていること等が最終全般改善度と各種評価項目との間で結果に有意な差が認められた原因であると考えられた。
- ④ 従来、患者の臨床症状を主要な評価項目とすることが多かったが、患者の臨床症状は必ずしも肺機能の変化と同様に推移せず、しかも患者が呼吸困難や喘息等の症状を主観的に日記に記録するため、やや不正確なところがある。また、併用薬の使用状況を踏まえ評価される治療点数については、本試験のように試験期間が 4 週間と短い場合には併用薬を変更しない症例もあり、評価に反映されにくい。しかし一方で、併用薬を増減した場合には PEF 値に影響する可能性もあり PEF 値のみで有効性の評価をすることは適切ではないと考えられる。
- ⑤ ④の考察を踏まえ、本剤の薬効評価では、PEF 値を主要な指標とし、臨床症状、併用薬の使用状況等を加味し判定することとした。この判定法は、従来の判定法に比して客観性に優れ、その結果得られた成績も妥当なものとする。

審査センターは、第Ⅲ相比較試験では最終全般改善度で本剤群と対照薬群との間に有意差が認められたにも関わらず、患者の印象では「少し良くなった以上」が本剤群 46.5 %に対し対照薬群 44.5 %とほとんど差がないことについても説明を求めた。

申請者は、患者の印象度が主観的な評価であること、さらに、患者自身による判定のための細かな基準を設定することは困難で、他の客観的指標と比較すると有効性の指標として感度が低く、そのため有効性に著しく大きな違いのない薬剤間の比較においては、客観的指標で有意な差が見られても患者の印象度では必ずしも大きな差が出ないことがあり得るとの見解を示した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

3) 併用薬剤（ステロイド剤）が薬効評価に与える影響について

後期第Ⅱ相試験以外の全ての試験で、ステロイドの併用群では非併用群よりも PEF 値の変化が小さく、本剤の効果が小さい傾向にあることについて説明を求めた。申請者は次のとおり回答した。

- ① 吸入ステロイドの併用群と非併用群における有効性を比較検討した結果、最終全般改善度の有効率においては両群に大きな違いはなかった。
- ② 一方、PEF の改善量に関しては各々の試験では両群間に有意差は認められないものの、全体集計では吸入ステロイド併用群が非併用群と比べ統計学的に有意に低い値を示した。
- ③ しかし、吸入ステロイド併用群においても PEF は約 20 L/min の改善を示していること、吸入ステロイドとの併用試験においては、各々少数例の検討ではあるが、中等度改善以上が、本剤+BDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）群 8/10 例、テオフィリン+BDP 群 3/9 例、BDP 増量群 5/11 例と、本剤と吸入ステロイド併用群で比較的高い有効率が示唆されていることから、①の評価も考慮すると、吸入ステロイド併用の有無に関わらず臨床的に効果が期待できると考える。

審査センターは回答を了承した。

4) 長期投与時の有効性について

長期投与試験での時期別最終全般改善度が 8、16、24 週時のいずれも 40 %前後であり、一方後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験における本剤群の改善率が 60 %近いことから、この差について考察を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

- ① 長期投与試験の最終全般改善度は 42 % (32/76)であり、第Ⅲ相比較試験の 59 % (83/142)と比べ低いが、最終全般改善度の主な判定指標である PEF 改善値及び臨床症状については、24 週時においても第Ⅲ相比較試験と同程度の改善が見られた。
- ② また、吸入ステロイド減量試験成績でも、24 週投与後の PEF 値、治療点数、喘息点数をプラセボ群と比較した場合、群間で有意差が見られ、長期投与による効果の減弱は見られないことが示されている。

- ③ 長期投与試験で有効率が他の試験と比べ低くなった原因については、特に長期投与試験の最終全般改善度の判定基準を、8週毎の時期別改善度の推移（8、16、24週）と患者の印象度から判定することとしており、さらにこの時期別改善度の判定は8週間のうち最終2週でのPEF値の変化を主な指標として判定するため、判定時期に風邪等を併発し状態が悪くなった場合には、その判定が最終的に全般改善度に影響を及ぼす可能性等が考えられる。つまり、長期投与試験が24週間に渡るため、喘息のように外的条件により症状が変動する疾患では、季節的な要因等により喘息症状が変動し、有効性評価に影響した可能性が考えられる。

審査センターは提出された回答を了承した。

5) 小児における有効性評価の妥当性

小児への適応に関して、今回申請者が国内で実施した試験は、薬物動態試験と第Ⅱ相オープン試験のみであり、対照群をおいた比較試験は実施されていない。審査センターは、今回提出された資料（参考資料として提出された海外試験成績を含む）によって、小児における本剤の有効性が本邦で確認されたと主張しうるかどうかが尋ねた。申請者は次のとおり回答した。

- ① 今回の申請で、申請者は、成人で示された試験成績とそれに基づく有効性・安全性の結論から小児での有効性・安全性を類推する（すなわち、成人の結果を小児に外挿する）という立場をとった。その前提として、成人と小児の喘息の病態、発症因子、治療法に大きな差異はないと考えた（アトピー素因に関する相違が知られているが、病態におけるロイコトリエンの関与の仕方、類薬の試験成績等から判断して本薬の薬効評価に大きな影響はないと考えた）。
- ② 小児の薬物動態試験をチュアブル錠5mg 1日1回投与で実施したところ、成人での至適用量と考えられるフィルムコーティング錠10mg 1日1回投与時と類似した薬物動態パラメータ（C_{max}等）が得られた。これは、海外における検討結果と同様であった。申請者は、チュアブル錠5mg 1日1回投与を至適用法・用量と推測して第Ⅱ相オープン試験を実施した。
- ③ 39例の小児を対象に第Ⅱ相オープン試験を実施したところ、成人の後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験とPEF改善率、全般改善度、概括安全度等において類似した成績（反応性）を示した。
- ④ ②、③から、小児ではチュアブル錠5mg 1日1回が至適用量であることが確認され、また同時に、成人での有効性・安全性の結論が小児にも外挿可能ではないかと判断した。

審査センターは、有効性の主張の根拠となる本邦での試験が症例数の少ないオープン試験のみであることから、同試験の結果を本邦の一般の患児に適用することが可能かどうか、

試験結果の一般化の可能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下の回答を示した。

- ① 今回実施された小児の臨床試験では、体重が 20～45 kg で 6～15 歳の軽症から中等症の患児を対象としていた。実際に登録された患児は、男子が女子に比べ約 2 倍多く、病型は全例がアトピー型、重症度は軽症及び中等症が半々であった。性別については、小児期では喘息患者の男女比が 2:1 であること、体重では 6～15 歳の小児の平均体重が 21.3～58.6 kg（国民栄養の現状 平成 9 年国民調査結果）であるため、15 歳では本試験で規定している体重上限 45 kg を超えているが、海外小児臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）成績では 30 kg 未満、30 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上の各体重範囲において体重の違いによる有効性の大きな相違は認められていないことから、結果は一般化可能であると考ええる。
- ② 病型については小児喘息の 90～95 % がアトピー型喘息といわれており本試験の対象となった患児が特異な集団ではないと考える。なお、アトピー型・非アトピー型のいずれの病型においてもロイコトリエンの関与が報告されていること（Oosaki, R. et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997; 114: 373-378、Mitsunobu, T. et al., *J. Asthma*, 1998; 35: 367-372）、成人試験成績より本剤及び類薬はいずれの病型に対しても有効性を示すこと（長野 準ら, *臨床医薬*, 1993; 9(Suppl.1): 185-207）より、病型についても一般化可能であると考ええる。

また、審査センターは、類薬について有効性評価のために実施された試験との比較、小児用医薬品開発ガイドラインに示された視点からの検討が行われているかについても確認した。申請者は次のとおり回答した。

- ① 類薬（プランルカストドライシロップ）の第Ⅲ相比較試験（三河春樹ら, *臨床医薬*, 1997; 13: 423-456）と本剤のオープン試験は、対象年齢（プランルカスト：1 歳以上 16 歳未満、本剤：6 歳以上 16 歳未満）が異なること、病型（プランルカスト：アトピー型 67 %、本剤：アトピー型 100 %）、重症度（プランルカスト：中等症 81 %、本剤：中等症 50 %）に相違が見られた。有効性評価は、両試験とも臨床症状、併用薬の使用状況を考慮した全般改善度評価を行っていたが、ほぼ同等の改善率が得られていた（プランルカスト：71 %、本剤：63 %）。小発作の回数、起床時 PEF 値の変化等における推移は類似していると考えられた。
- ② 小児用医薬品開発ガイドラインに述べられている毒性（幼若動物において特段の所見は認められていないこと）、薬物動態（成人と小児の代謝が本剤では類似していると推測されること、併用薬との重大な相互作用は予想されていないこと）等の観点から、本剤の有効性、安全性の確認は行われている。

審査センターは、提出された試験成績が小児における有効性・安全性を支持するための根拠として十分なものであるかどうかについて、専門委員の意見を踏まえて判断することとした。

6) 喀痰中好酸球の評価

気道炎症に対する臨床薬理試験において、喀痰好酸球比率が統計学的に有意に低下していたものの、その臨床的な意味での有意性についての検討が不十分であること、好酸球の減少が必ずしも気道過敏性の改善に繋がらないとの報告 (Simon, P. et al., *J. Immunol.* 1998; 161: 1501-1509) から、申請者が「有意な喀痰好酸球比率減少」をもって「気道炎症改善効果」という結論を導いている根拠を尋ねた。

申請者は、好酸球は気道炎症と疾患の慢性化に関与する主要な炎症細胞の一つとして認識されていること、慢性気管支喘息患者の症状増悪時には好酸球が増加していると報告されていること (Pin, I. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 145: 1265-1269, Fahy, J.V. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147: 1126-1131, Fahy, J.V. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147: 1132-1137, 美田俊一他, *日本臨床*, 1996; 54(11): 2898-2899, Gibson, P.G. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998; 158: 36-41, Baigelman, W. et al., *Am. J. Med.*, 1983; 75: 929-936) から気管支喘息患者における気道炎症に対するモンテルカストの効果を喀痰中の好酸球比率を主な指標として評価できると判断したとの回答がなされた。当該臨床薬理試験において喀痰中好酸球比率が減少したにもかかわらず気道過敏性の改善が認められていないことについては、その原因として、対象患者が軽症であったため気道過敏性の改善を検討できるほど気道上皮の障害が起きていなかった可能性、及び本試験の試験期間が4週間であったため気道炎症の改善を得るには十分であったがその後引き続いて起こると考えられる気道過敏性の改善効果を得るには短かったことが推測されると主張した。

また、最近の論文において喀痰中及び末梢血好酸球数の減少と気道過敏性の改善は必ずしも相関しないとの報告があるものの、これらは検討症例数が少ないこと、また気道過敏性の改善効果を得るための検討期間が必ずしも十分ではないことから、今後さらに検討が必要であると考えられるとの回答がなされた。

審査センターでは、喀痰中好酸球減少の結果として気道炎症の改善が見られるか否かについて直接確認することが困難であったとしても、①気道炎症の程度と喀痰好酸球比率減少の程度との関係が十分に検討されておらず統計学的な有意差のみにより検討がなされていること、②本試験で検討された気道過敏性の改善に関し、本剤による効果が見られなかった原因として挙げられた対象患者層あるいは試験期間の問題は推測の域を出ず、最終的に気道過敏性の改善に繋がるか否かが不明確であることから、本剤による喀痰好酸球比率減少の臨床的意義については慎重な解釈が必要であると判断している。

(2) 安全性に関する評価

1) 重篤な有害事象について

審査センターは、国内臨床試験の重篤な有害事象について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内の臨床試験で発生した全ての有害事象 20 件（死亡例 2 件（2 例）及び癌発症症例 2 件（2 例、腎癌、大腸癌の肝転移）を含む）を報告した。死亡例 2 例のうち、1 例は対照薬群でみられた心停止、もう 1 例は本剤投与群において虚血性心疾患（偶発的事故）により死亡した症例であった。申請者はこれらの有害事象が報告された全ての症例で本剤投与との因果関係は否定されているとした。

審査センターは回答を了承した。

2) 肝機能検査値異常について

肝検査値異常の発現率が吸入ステロイド減量試験で他のステロイド非併用の試験よりも高かったことから、その理由について考察を求めた。申請者は次のとおり回答した。

中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした吸入ステロイド減量試験では、軽症から中等症の気管支喘息患者を対象とした他の試験よりも、肝機能関連項目において異常変動症例の発現頻度が若干高かった。しかしながら、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-p の異常変動を示した症例は、本剤群で 89 例中 9 例、プラセボ群で 92 例中 9 例であり、群間で差は見られなかったこと、肝機能検査値が正常範囲の上限値の 2 倍以上となった臨床検査値異常変動症例（副作用）は他の試験に比べ特に高頻度で報告されているわけではないこと、さらに、全試験対象症例でステロイド使用の有無別に肝機能関連の臨床検査値異常変動症例の発現頻度を検討したところ、ステロイド使用の有無による発現頻度の偏りは認められなかったことから、吸入ステロイドの併用により肝機能検査値異常が高い割合で発現することはないと考えるとの見解が示された。

審査センターは回答を了承した。

3) 消化器の有害事象について

消化管の有害事象が目立ったため、これが主たる原因で服用を中止したと考えられる症例数を提示するよう求めたところ、本邦における試験で消化管系の副作用により本剤の服用を中止した症例数は、前期第Ⅱ相試験 36 例中 2 例（胃痛・軟便、胃不快感）、後期第Ⅱ相試験 83 例中 2 例（口渇感、便秘）、第Ⅲ相比較試験 182 例中 3 例（胃不快感・食欲不振、胃不快感・食欲不振・胃痛・下痢、しゃっくり・むかつき）、長期投与試験 92 例中 1 例（下痢・腹痛）、吸入ステロイド減量試験 89 例中 2 例（胸やけ・胃痛）の計 10 例であったこと、しかしながら、その他の試験では消化管系副作用による中止症例は認められず、第Ⅲ相比較試験におけるプラナルカスト群、吸入ステロイド減量試験におけるプラセボ群とほぼ同程度であったこと、投与中止された 10 例のうち、重度と判定されたものは第Ⅲ相比較試験で報告されたむかつきの 1 例のみで、他は軽度または中等度であったとの回答がなされたため、この回答を了承した。

4) Churg-Strauss 症候群との関連について

本剤と Churg-Strauss 症候群との関連について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、本剤をはじめとしたロイコトリエン拮抗剤服用時に Churg-Strauss 症候群 (CSS) を発症したとの報告があること、報告されたほとんどの CSS 発症患者は過去に経口又は高用量の吸入ステロイド剤を服用した重症の喘息患者や経ロステロイドの減量患者であり、経ロステロイド剤によりマスクされていた CSS の症状が顕在化した可能性が高いと考えられること、さらに、吸入ステロイドを含む他の喘息治療薬においても CSS の発症が認められていることから、本剤投与が CSS 発症の直接の原因となっている可能性は低いと考えられるものの、市販後も CSS の発現については継続調査するとの回答がなされた。

審査センターは回答を了承した。

5) 長期投与時の効果の減弱、中止後のリバウンドについて

審査センターは本剤長期投与時の効果の減弱及び中止後のリバウンドの有無について申請者に尋ねた。

申請者は本邦における長期投与試験成績より最終全般改善度の有効率は 8 週投与で 36 % (27/75)、16 週で 43 % (31/72)、24 週で 46 % (32/69)、52 週で 39 % (22/56) とほぼ 40 % 前後で推移していたこと、PEF 及び症状点数の推移においても効果の減弱を認めず 52 週を通じて観察期より有意な改善を示したとした。また、海外の試験においても効果の減弱は認められていない。さらに、本剤を最高 12 週間投与した後中止した場合には、2~3 週間以内にベースライン値まで戻るが、リバウンド現象により症状がさらに悪化することはなかったと回答した。

審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（ ）に対して GCP 実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

第Ⅲ相二重盲検比較試験において対照薬プラシルカストに対する非劣性（ピークフロー改善度と全般改善度に基づく最終全般改善度による）が示されたこと等から、成人患者における本剤の有効性は示されたものとする。

一方、小児患者に対しては、本邦で実施された薬物動態試験、第Ⅱ相オープン試験、及び参考資料として提出された海外臨床試験成績から有効性が示唆されたと考えるが、得られた試験成績が十分かどうか、結果の解釈が適切かどうかについて、専門協議でさらに検討する必要がある。

安全性については、類薬の安全性プロファイルと比較して特に問題となるものはないが、Churg-Strauss 症候群との関連については、類薬と同様に、市販後の調査が必要である。

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

審査報告（2）

平成 13 年 4 月 25 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターでは、本薬は自己会合性を示し、
と
ところで水溶性が悪くなるという特徴を有しているとの説明に対して、溶出試験及び製剤設計との関連で主に以下のような点について検討した。

界面活性剤である
の添加量と本薬の溶解度の関係について考察するよう求めた。

まず、当初申請者からは、
の添加量と溶解度の関係について直接検討した試験結果は示されず、他の試験の結果より考察した結果が回答され、審査センターは、
の添加量と溶解度の関係については可能な限りデータを示すよう求めた。これに対して、申請者からは溶出試験の試験液として設定した
溶液についての妥当性のみが説明されたことから、25℃ではなく 37℃での溶解度を提示するよう求めたところ、申請者は追加の試験を実施し、結果を提示したため回答を了承した。

また、試験条件及び規格の妥当性を品質の確保だけでなく、バイオアベイラビリティや生物学的同等性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、設定した試験条件で規格に不適合となった製剤は、臨床試験用製剤と同等のバイオアベイラビリティを示す可能性は低いと考えられるとし、また溶出の比較的早い製剤間では生体への吸収性について有意な差がないことが報告（江島昭他，*医薬品研究*，1982；13(5)：1106-1119）されているとの回答がなされたが、そもそもこの設定された規格がバイオアベイラビリティとの関連で妥当か否かについては回答がなかったため、審査センターは設定されている溶出率における上下限値の違いがどの程度バイオアベイラビリティに影響するかについて再度照会した。

申請者は、本製剤の溶出率とバイオアベイラビリティの関係を直接検討した試験結果はないと述べた上で、本邦における第Ⅱ相までの臨床試験で用いた製剤と第Ⅲ相臨床試験で用いた製剤との溶出率に約 4 %の差があったが、バイオアベイラビリティでは大きな差異は見られなかったこと（審査報告（1）へ項参照）、本邦における臨床試験で用いた製剤の平均溶出率は %程度であり、仮に溶出率が %程度であったとすると、吸収率は溶出率 %製剤の %程度であると推定され、%製剤 を服用したのと同様であると考えられることから、これらの製剤間におけるバイオアベイラビリティの差異は小さいものと考えられる旨回答した。

審査センターは、本剤のようなプロファイルを示す薬剤の溶出規格設定に際しては、特に溶出性とバイオアベイラビリティの関連に焦点をあてた検討を行い、必要なデータを収集すべきであったと考え、今般の申請で提出されたデータ及び照会に対する回答においての申請者の姿勢には問題があり、照会事項に対し得られた回答も推測に過ぎず納得しがたいものである。しかしながら、本製剤は速やかに溶出すると考えられ、提出された臨床試験成績等から、有効性について大きな問題となることはないと判断し、申請者に対して今後の医薬品開発にあたっては、このような問題が生じぬよう十分注意するよう指導し回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤（10 mg フィルムコーティング錠）の長期保存試験については、これまでに 24 ヶ月までの結果が提出されていたが、継続して実施されていた 36 ヶ月のデータが新たに提出されたため、有効期間は 36 ヶ月となった。

ホ. 薬理作用に関する資料

卵白アルブミン感作モルモットにおいて、本薬 10 mg/kg の静脈内投与により卵白アルブミンによる吸気圧上昇を抑制しているが、他の試験に使用した用量と乖離がある理由について考察を求めた。

申請者は、抗原曝露で発現する気管支収縮反応には多くの炎症性メディエーターが関与していること、本薬が CysLT₁ 受容体に対して高い選択性を有していることから、LT により引き起こされた全身性アナフィラキシーショックにおける呼吸困難に CysLT₁ 受容体を介した反応は存在するが、その関与は大きくないことを示唆するものであると回答した。

審査センターは回答を了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、チュアブル錠の服用に際して、咀嚼（噛み砕くこと）の有無が薬物動態に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、チュアブル錠を用いた臨床試験の用法は噛み砕いてからの服用であったこと及び咀嚼の有無による薬物動態への影響を検討したデータはないことを述べ、各種臨床試験成績を参考に以下のように説明した。

外国において、同用量のフィルムコーティング錠と液剤を単回経口投与した時、錠剤の相対バイオアベイラビリティは液剤の 82 %であり、チュアブル錠投与時の血漿中濃度は、フィルムコーティング錠投与時と比較して 2 割程度高く、チュアブル錠を咀嚼して服用し

た時の吸収率は液剤投与時とほぼ同程度であると推察している旨を述べた。咀嚼の効果と製剤間の薬物動態の差は厳密には分離評価できないが、咀嚼されたチュアブル錠の消化管内での溶解が吸収に及ぼす影響はあまりないと考え、咀嚼を伴わないフィルムコーティング錠との比較より、咀嚼の有無が吸収に及ぼす影響は最大 20 % と見積もられることを述べた。この差は、本薬の治療域及び安全域からみて臨床上問題となることはないと考えたと回答した。

審査センターは、本薬と併用される可能性のある胆汁中排泄型の薬剤について、本薬との間で薬物相互作用の有無を検討する必要性はないかという点に関して、本薬の胆汁中排泄について現在までに得られている知見も含めて回答するよう求めた。

申請者は、健康成人への ^{14}C 標識体投与時の成績より、未変化体の胆汁中排泄量は微量であり、主代謝物であるジカルボン酸体 (M4) は、胆汁中のみから検出され血漿中には認められなかったことから、本薬は主に肝臓で代謝され、生成した M4 は全身循環に移行することなく胆汁中に排泄されると考えているが、未変化体及び代謝物の胆管膜を介した排泄の機序についてはまだ解明されていないと説明した。本薬と併用される可能性のある胆汁中排泄型の薬剤としてプロピオン酸ベクロメタゾン及びフェノテロールが考えられ、これらの薬剤と本薬との薬物動態学的相互作用については検討されていないが、臨床試験では本薬とこれら薬剤との併用により重篤な副作用は報告されていないと説明した。

審査センターは以上の回答について了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 小児への本剤の適用について

小児への有効性、安全性が示されたとする根拠について、用法・用量の設定（体重あたりの投与量として設定されていない）が妥当であるか、本邦の患児を対象とした臨床試験の評価症例数が十分であったか、長期投与時の安全性に問題はないか等について、海外の試験成績を参考資料として使用することの妥当性も踏まえ再度説明するよう求めた。

申請者は、①気管支喘息の病態、治療法が成人と小児で類似していること、②成人での至適用量から類推して設定した小児至適用量での試験成績が成人でのそれと類似していたこと（審査報告(1)ト項参照）、③用量設定の妥当性に関して、海外試験の結果を患児の体重別に層別解析（30 kg 未満、30～45 kg、45～60 kg、60 kg 以上）したところ、全般改善度・副作用発現率に群間で大きな差を認めなかったこと、この結果は国内の結果に類似していたこと、④本邦で本申請と並行して実施されている患児を対象とした長期投与時の調査成績における安全率（「安全性に問題なし」の割合）は 98 % であり、本邦における患児の第Ⅱ相オープン試験での安全率（97 %）、成人を対象とした長期投与試験

における安全率（79 %）と比較して同程度あるいはそれ以上であることを根拠に、本邦での小児への適用に問題はないと考える旨回答した。

申請者から提出された資料・回答が本剤の小児における有効性・安全性を強く示唆していることは確かである。しかし、審査センターは、日本人と外国人の人種差（体格差等）を考えると、本剤の用量が体重当たりで設定されていない点（類薬の多くは体重当たりの用量が設定されているドライシロップ剤である）が有効性・安全性にどう影響するかの確認が必要ではないかと考えた。また、薬剤の安全性プロファイル、特に類薬との比較という観点から、ある程度の数の症例を臨床試験で確保することも必要と考えた。

審査センターは、可能な限り早期に申請者が市販後臨床試験を実施し、上記の点について問題がないことを確認すべきであると判断し、申請者に市販後臨床試験の計画等を提出するよう求めた。

これに対して、申請者は、次のような骨子の二本の市販後臨床試験を行う旨回答した。なお、②の試験は、治療実態の変化を踏まえつつ本剤の有効性・安全性を確認するためのものであるとしている。

- ① 6～15歳の患児を対象に、を対照薬とするオープン比較試験を実施し、本剤群及び対照群各 例の計 例を目標症例数とし、体重別に割付を行い、全般改善度を主要評価項目として、有効性・安全性を比較検討する。
- ② による治療で効果不十分な6～15歳の患児を対象に、本剤を併用するオープン試験を実施し、 例を目標症例数とし、本剤の有効性・安定性を検討する。

審査センターは、これらの試験計画は本剤の有用性、安全性を確認する上で、一定の基準を満たしていると考えた。試験を早期に実施し、試験結果を審査センターに報告するとともに、その結果については適切に添付文書等に反映するよう指導し、回答を了承した。

なお、これらの経緯を踏まえ、本薬剤の承認に際しては、次のような承認条件を付すことが適当と判断した。

[承認条件]

小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。

(2) PEF と全般改善度における評価の乖離について

第Ⅲ相臨床試験の結果、本剤は最終全般改善度で対照薬に対して優越性が示されたとしているが、PEF では群間に有意差が認められていないことから、この成績の乖離について説明を求めた。

申請者は、

- ①「最終全般改善度」を構成する下位の評価項目である「PEF改善度」（PEF値で20 L/min以上の改善が見られた割合：本剤群 51.4 %、対照薬剤群 40.9 %）及び臨床症状、併用薬の使用状況等に基づく「全般改善度」（中等度改善以上の割合：本剤群 53.5 %、対照薬剤群 44.5 %）のいずれにおいても、群間で有意な差はないものの、対照薬剤群に比して本剤群が約 10 %上回っていること
- ②PEF 値の変化量による評価では、ベースライン時と比較して両群とも統計学的に有意な改善が認められたが、本剤群の方が対照薬剤群よりも改善の程度が上回っていること（本剤群：起床時 29.3±45.1 L/min、夕食前 25.3±43.1 L/min、対照薬剤群：起床時 21.6±42.6 L/min、夕食前 18.2±39.2 L/min）を示し、PEF において群間で有意差が認められなかったのは検出力が低かったためと考えられると回答した。
- 審査センターでは、申請者の回答を了承した。

(3) 喀痰中の好酸球数比率減少と臨床的意義について

専門協議において、喀痰中の好酸球数比率と気道炎症との関連性について検討がなされ、本指標は、臨床的に一つのマーカーとはなり得るものの直接的な指標とすることは困難であるとの意見が出され、この点について申請者に再度説明を求めた。

申請者は、好酸球の気道炎症疾患への関与について説明した上で（審査報告(1)ト項参照）、本剤の投与により、喀痰中の好酸球数比率が減少したにもかかわらず、気道過敏症が改善しなかった理由としては、気道過敏症と気道炎症の改善には時間差があると考えられること、すなわち、気道組織における好酸球数比率の減少は、気道上皮細胞の炎症反応を改善させるが、気道過敏症の改善には、気道炎症の改善よりもさらに時間を要すると考えられ、好酸球数の減少が直ちに気道過敏症の改善にはつながらない可能性が考えられると推察した。

審査センターは、申請者の回答は一つの可能性であり、推論の域を出ないものであることから、さらに検討を行うよう申請者に指導した上で回答を了承した。

(4) ステロイド剤との併用について

成人を対象とした吸入ステロイド減量試験 において、プラセボ群と本剤群で吸入ステロイド量に有意な差が認められていないこと、投与中止率に本剤群（78例）とプラセボ群（81例）で差がなかったことなどから、本試験における本剤の有用性について説明するよう求めた。

申請者は、①この試験では、必要最小限の吸入ステロイド量を使用することが前提となっておらず、必要以上の量が使用される傾向にあったと考えられること、②よって本試験においては吸入ステロイド量や中止率に基づき本剤の有用性を判定することは適切ではないと考えられること、③なお、PEF 変化量においては、プラセボ群と本剤群で有意な差がみられていること、④吸入ステロイド量を必要最小限まで減量した後実施した外国における

臨床試験（ : Lofdahl, C-G. et al., *Br. Med. J.*, 1999; 319: 87-90）においては、プラセボ群と本剤群で吸入ステロイド量及び中止率に、有意な差が認められていることを回答し、これらの結果は吸入ステロイドの減量目的での本剤の有用性を示唆するものとする旨回答した。

審査センターは、試験のデザイン上、本試験の結果をもとに吸入ステロイドの減量効果を主張することには無理があるものとする、吸入ステロイドに上乗せする状況での本剤のプラセボに対する優越性は示されていると判断できることから回答を了承した。

(5) 長期投与試験と前期第Ⅱ相試験における同用量での改善率の差異について

本剤 10 mg 投与により中等度改善以上の改善率が長期投与試験では 35.5 % (27/76) であるのに対して、前期第Ⅱ相試験では 60.0 % (21/35) と差異が認められる理由として、申請者は季節的な要因を挙げているが、その差が顕著であることから、他の要因が関与している可能性がないか検討を求めた。

申請者は、長期にわたる試験において有効性評価に及ぼす要因としては、喘息症状の季節的な要因による変動が主要なものであるものとするが、その他の要因としては、吸入ステロイド薬の普及率が 2 つの試験の実施時期（前期第Ⅱ相試験：1995 年、長期投与試験：1997 年～1999 年）で異なっており、ステロイド併用患者数は、前期第Ⅱ相試験 (20/38、52.6 %) と比べ長期投与試験 (77/91、84.6 %) の方が多かったこと、両試験におけるステロイド量に関する組み入れ基準が、プレドニゾロン換算で前期第Ⅱ相試験では 5 mg/日であったのに対して、長期投与試験では 10 mg/日と高くなっていることを述べ、これら患者背景の差も有効性評価に影響を及ぼした可能性があるものとする回答した。

審査センターは、回答を了承した。

○ 製造方法の一部変更について

平成 12 年 12 月 12 日付医薬発第 1226 号（医薬安全局長通知）「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」に基づき、錠剤製造時に用いる賦形剤（乳糖）について、申請書中「成分及び分量又は本質」の項に次の記載を設けることとされた。

（「成分及び分量又は本質」の項に以下を追加。）

乳糖は、ウシ（オランダ、ドイツ、ベルギー、ルクセンブルク）の乳から分離されたホエイに由来する。製造方法は、（日本薬局方：乳糖）によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び平成 12 年 12 月 12 日付医薬発第 1226 号医薬安全局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採集した乳から分離したホエイを原料として製する。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、下記の承認条件を付し、効能・効果、用法・用量に関する記載を下記のとおりとした上で、本薬（原薬：輸入、製剤：製造）を承認して差し支えないと判断する。原薬及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本薬の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。本件は、医薬品第一部会において審議されることが妥当である。

[効能・効果]

気管支喘息

[用法・用量]

シングレア錠10、キプレス錠10：

通常、成人にはモンテルカストとして10mgを1日1回就寝前に経口投与する。

シングレアチュアブル錠5、キプレスチュアブル錠5：

通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして5mgを1日1回就寝前に経口投与する。

[承認条件]

小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。