

審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①シングレア細粒 4mg、②キプレス細粒 4mg

[一 般 名] モンテルカストナトリウム

[申 請 者] 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 16 年 7 月 30 日

[審議結果]

平成 19 年 5 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 19 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①シングレア細粒 4mg、②キプレス細粒 4mg
[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 16 年 7 月 30 日
[剤型・含量]	1 包中にモンテルカストとして 4 mg 含有する細粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 5 月 18 日

[販売名] ①シングレア細粒 4mg、②キプレス細粒 4mg

[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 16 年 7 月 30 日

[審査結果]

提出された資料から 1 歳以上 6 歳未満の患児の気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、気管支喘息の重症度、年齢、体重、食事内容、併用薬等の検討に加え、長期投与時も含めて、製造販売後にさらに検討が必要と考えるが、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。

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

[効能・効果] 気管支喘息

[用法・用量] 通常、1 歳以上 6 歳未満の小児にはモンテルカストとして 4mg（本剤 1 包）
を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

また、提出されたシングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の市販後臨床試験成績から、シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の承認条件「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。」の内容について確認できたものと考える。

審査報告（1）

平成 19 年 4 月 27 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①シングレア細粒 4mg、②キプレス細粒 4mg
[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 16 年 7 月 30 日
[剤型・含量]	1 包中にモンテルカストとして 4 mg 含有する細粒剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息
[申請時用法・用量]	通常、1 歳以上 6 歳未満の小児にはモンテルカストとして 4mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

モンテルカストナトリウム（本薬）は、メルクフロストカナダ社で開発されたロイコトリエン（Cys LT₁）受容体拮抗薬である。

本邦では、本薬 10mg フィルムコーティング錠（シングレア錠 10、キプレス錠 10）及び本薬 5mg チュアブル錠（CT）（シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5）が、「気管支喘息」を効能・効果として、それぞれ「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」及び「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」の用法・用量で 2001 年 6 月に承認されている。なお、本薬 5mgCT については、承認条件として「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」が付されている。

6 歳未満の気管支喘息患児に対する本薬の臨床開発は、海外においては本薬 4mgCT が 19[] 年より、細粒剤（4mg）が 19[] 年より開始され、2007 年 3 月現在、本薬 4mgCT が 2 歳以上 6 歳未満の小児の気管支喘息の適応で米国、欧州各国、カナダ等 81 カ国において承認され、さらに本薬細粒剤（4mg）が 6 カ月以上 6 歳未満、1 歳以上 6 歳未満及び 2 歳以上 6 歳未満の小児の気管支喘息の適応で、それぞれ英国等 39 カ国、米国等 20 カ国及びカナダ等 3 カ国の計 62 カ国で承認されている。

本邦における 6 歳未満の気管支喘息患児に対する臨床開発は 20[] 年より開始された。当初、2 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児を対象に本薬 4mgCT による開発が行われたが、1 歳児まで開発対象を拡大することに伴い剤型が再考された結果、本邦では患児における CT の汎用性が低いこと、1 歳

児等の低年齢児においては CT を噛み碎くことは困難であると考えられること等の理由から、本邦においては 1 歳以上 6 歳未満用製剤として細粒剤のみが開発されることとなった。今般申請者は、国内臨床試験成績等から 1 歳以上 6 歳未満の小児の気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤（細粒剤）の輸入承認申請を行った。

なお、今回の申請に際しては、非臨床に関する資料（「薬理に関する資料」、「薬物動態に関する資料」及び「毒性に関する資料」）は提出されていない。

2. 品質に関する資料

本申請は新剤型及び新用量に係るものであり、原薬に関する新たな資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、結合剤及び滑沢剤からなる細粒剤をアルミ分包したものである。製剤設計は既承認の 5 mg チュアブル錠（CT）（シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5）の処方成分の中から添加剤を選択して行われたため、新たな配合性試験は実施されていない。申請製剤は遊離酸としてモンテルカストナトリウムを 4 mg 含有する。添加剤はいずれも日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。なお本邦における開発初期の臨床試験（5.3.5.2.2 : C511 試験）では、海外で市販されている 4 mg CT が使用された。

本剤の製造は [REDACTED] にて実施される。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] の製造が予定されている。

本剤の製造工程は、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] からなる。[REDACTED] の各工程が重要工程として管理されており、[REDACTED] 後の細粒については重要中間体として検査項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル法）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、粒度及び含量（液体クロマトグラフ法）が設定されている。水分、微生物限度試験及び溶出試験は検討されたが、規格として採用されていない。製剤における類縁物質として、スルホキシド体 [REDACTED] % 以下、ケトカルビノール体 [REDACTED] % 以下、シス異性体 [REDACTED] % 以下、その他の類縁物質 [REDACTED] % 未満及び類縁物質の合計量 [REDACTED] % 以下に規格が設定されている。スルホキシド体については、既承認製剤申請時にラットにおける代謝物として確認されており、ラット反復投与毒性試験の無毒性量から少なくとも 500 倍の安全域が担保されている。またシス異性体は、光照射により生成することが明らかにされている。

製剤の安定性については、長期保存試験（アルミ分包、25°C/60 %RH、36 カ月）、加速試験（アルミ分包、40°C/75 %RH、6 カ月）、苛酷試験（温度 [無包装、60°C/環境湿度、1 カ月]）、苛酷試験（温

度 [無包装、50°C/20 %RH、3 カ月])、苛酷試験 (湿度 [無包装、25°C/85 %RH、6 カ月])、苛酷試験 (温度・湿度 [無包装、40°C/75 %RH、6 カ月]) 及び苛酷試験 (光 [無包装及びアルミ分包、120 万 lx · hr + 200W · hr/m² 以上]) が、性状、確認試験、類縁物質、含量、水分、微生物限度試験及び溶出試験を測定項目として実施された。

長期保存試験においては各測定項目に経時変化はなく、加速試験においてはスルホキシド体のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。苛酷試験 (温度 [60°C、1 カ月]) ではスルホキシド体の増加が認められ、苛酷試験 (温度 [50°C/20 %RH、3 カ月]) においてはスルホキシド体及びケトカルビノール体の増加が認められたが、規格の範囲内であった。苛酷試験 (湿度) においてはスルホキシド体の増加が認められたが規格の範囲内であった。苛酷試験 (温度・湿度) においてはスルホキシド体の増加、性状の変化 (白色からうすい黄色へ) が認められた。苛酷試験 (光) において、無包装ではスルホキシド体の増加、シス異性体の増加、含量の低下 (■%から■%に低下)、性状の変化 (白色からベージュ色へ) が認められ、本剤は光の影響を受けることが示された。製剤の貯法及び有効期間は、長期保存試験の結果に基づき「室温保存、3 年」と設定された。

なお本剤は食物、調製ミルク又は母乳とともに服用することが想定されるため、ベビーフード、調製ミルク又は母乳に混ぜた時の安定性について、室温及び 500~600 lx 下で放置後のスルホキシド体及びシス異性体を測定することにより検討された。その結果、少なくとも 15 分放置後には、スルホキシド体は■%以下、シス異性体は■%未満であり、安全性の確認された分解物量の 1/10~1/20 の範囲内であった。この結果に基づき、添付文書には「開封後直ちに（15 分以内に）服用すること」が使用上の注意として記載されている。

<審査の概略>

機構は、既承認製剤である 5 mg CT では定量法の測定波長が X* nm に設定されているのに対し、本剤では Y* nm に設定されている理由について説明を求めた。

申請者は、モンテルカストを含む製剤の定量法として、微量の分解物の分離を良くするために ■ 法（測定波長 X* nm）を改良した ■ 法（測定波長 Y* nm）を開発し、 ■ 法では移動相の影響によるベースラインの変動を受けにくくするために Y* nm を測定波長としたことを説明し、本邦においては両製剤で異なる試験法を用いることになるが、細粒剤の品質を保持する上で問題にはならないことを説明した。

機構は、苛酷試験（光）で本剤の光に対する不安定性が示されていることから、滑沢細粒を製造元から輸入する際の包装形態と輸送時間・方法、本邦における分包までの保存方法を含めた管理体制について説明を求めた。

申請者は、本邦で分包する場合には、製造元において ■ に封入され、10~30 日間程度をかけて輸送されるが、本剤は無包装、40°C/75 %RH の苛酷な条件下でも 3 カ月間は安定であり、輸送期間中の安定性は担保されると考えられる。今後の実生産時には入荷後の受入試験により品質を確認する予定であり、入荷後は製造時まで温湿度の管理された条件下（20~25°C/60 %RH 以下）で保管する予定であると回答した。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、本剤の光に対する不安定性を踏まえて、臨床現場において用量調節のために再分包が行わなければならないよう対策を講じるよう求めた。

申請者は、添付文書に開封後直ちに服用する旨を記載するとともに、外箱には再分包は不可能である旨を、アルミ分包には開封後直ちに全量を服用する旨をそれぞれ明記すると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、製剤の規格、試験方法の設定、設定された貯法及び有効期間は妥当であると判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

本申請にあたって実施された臨床試験では、細粒剤と 4 mg チュアブル錠 (CT) が使用され、細粒剤に関しては開発途中で製造方法が変更された。評価資料として、食事の影響に関する国内試験成績 (5.3.1.1.2: C523 試験) が提出された。また、参考資料として、細粒剤と 4 mg CT の生物学的同等性及び食事の影響に関する海外試験成績 (5.3.1.2.1: 090 試験及び 5.3.1.2.2: 183 試験)、並びに用量と薬物動態の相関性に関する海外試験成績 (5.3.1.1.3: 127 試験) が提出された。血漿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) - 蛍光検出法によりバリデートされた方法で測定され、定量下限は国内及び海外臨床試験でそれぞれ █ ng/mL 及び █ ng/mL であった。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 生物学的同等性

<外国人における成績>

1) 4 mg CT と細粒剤 (非最終製剤) の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1: 090 試験<平成█年█月～平成█年█月>、参考資料)

外国人健康成人 (24~44 歳、24 例) を対象として、4 mg CT 1錠又は 4 mg 細粒剤 (非最終製剤) 1包を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性をクロスオーバー法で検討した結果、4 mg CT と 4 mg 細粒剤の投与後 24 時間までの血漿中本薬濃度推移は類似しており、いずれの製剤においても T_{max} は約 2 時間、 $t_{1/2}$ は 4.1 時間であった。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (細粒剤 / CT) と 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.86, 1.13] 及び 1.01 [0.92, 1.11] で、90 % 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 の範囲内にあることから、4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性が確認された。

2) 4 mg CT と細粒剤 (最終製剤) の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2: 183 試験<平成█年█月～平成█年█月>、参考資料)

外国人健康成人 (19~44 歳、薬物動態評価例 30 例) を対象として、本薬 4 mg CT 1錠と本剤 4 mg (最終製剤) 1包を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性をクロスオーバー法で検討した結果、4 mg CT と本剤 (4 mg) 1包の投与後 24 時間までの血漿中本薬濃度推移は類似しており、製剤間において T_{max} (CT : 2.5 時間、本剤 : 2.3 時間) 及び $t_{1/2}$ (CT : 3.9 時間、本剤 : 4.0 時間) は

同程度であった。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤／CT）と 90%信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.84, 1.01] 及び 0.95 [0.91, 0.99] で 90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内にあることから、4 mg CT と本剤 4 mg の生物学的同等性が確認された。

（2）食事の影響

<日本人における成績>

1) 和食の影響 (5.3.1.1.2: C523 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

日本人健康成人男性（20~33 歳、11 例）を対象として、本剤 4 mg を空腹時又は和食摂取後に単回経口投与し、食事が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、空腹時投与時にに対する食後投与時の C_{max} の幾何平均値の比と 90%信頼区間は 0.61[0.58, 0.65] と和食摂取により C_{max} は 39 %低下し、また食後投与時の T_{max} (5.0 時間) は空腹時投与時 (1.6 時間) と比べて遅延したが、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比と 90 %信頼区間は 1.00 [0.95, 1.05] と和食摂取により $AUC_{0-\infty}$ への影響は認められず、また $t_{1/2}$ にも変化はみられなかった。

<外国人における成績>

2) アップルソースの影響 (5.3.1.2.1: 090 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

外国人健康成人（24~44 歳、24 例）を対象として、4 mg 細粒剤（非最終製剤）を単独又はスプーン 2 杯のアップルソースと混合して絶食下で単回経口投与し、アップルソースが本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、アップルソース混合投与時の T_{max} (3.4 時間) は単独投与時 (2.1 時間) と比べて遅延したが、単独投与時にに対するアップルソース混合投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比と 90%信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.80, 1.06] 及び 1.00 [0.92, 1.10] であり、両パラメータにアップルソースによる影響は認められなかった。

3) 高脂肪食の影響 (5.3.1.2.2: 183 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

外国人健康成人（19~44 歳、薬物動態評価例 30 例）を対象として、本剤 4 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、食事が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} の幾何平均値の比と 90%信頼区間は 0.64 [0.59, 0.71] と高脂肪食摂取により C_{max} は 36%低下し、また食後投与時の T_{max} (6.4 時間) は空腹時投与時 (2.3 時間) と比べて遅延したが、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比と 90%信頼区間は 1.04 [0.99, 1.09] と高脂肪食摂取により $AUC_{0-\infty}$ への影響は認められず、また $t_{1/2}$ にも変化はみられなかった。

（3）用量相関性試験 (5.3.1.1.3: 127 試験<平成■年■月>)

外国人健康成人（20~45 歳、14 例）を対象として、本薬細粒剤（非最終製剤）2、4 及び 6 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本薬の薬物動態は 2~6 mg の用量範囲で線形性を示した。

表 外国人健康成人に細粒剤（非最終製剤）を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量		
	2 mg (n=14)	4 mg (n=14)	6 mg (n=14)
C _{max} (ng/mL)	88.0±25.3 ^a	164.2±42.9 ^a	264.7±72.6 ^a
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	499±133 ^a	1069±220 ^a	1529±312 ^a
T _{max} (hr)	1.8±0.3 ^a	2.8±1.3 ^a	1.8±0.6 ^a
t _{1/2} (hr)	3.3 ^b	3.7 ^b	3.9 ^b

a: 相加平均±標準偏差、b: 調和平均

<審査の概略>

(1) 日本人患児における 4 mg CT と細粒剤の生物学的同等性について

機構は、臨床パッケージに 4mgCT を用いた国内臨床試験 (5.3.5.2.2: C511 試験) が含まれるため、日本人患児における 4 mg CT と細粒剤の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤（細粒剤）と 4mgCT の生物学的同等性については外国人健康成人での検討しか行っていないものの、①新生児における消化管からの薬物の吸収は、胃液の pH が高いこと、胃内容排出時間が長いこと等の生理的な特徴により、一般に遅延する傾向があるが、胃内 pH は 1~2 歳で、胃内容排出時間は 8~12 カ月で成人の水準に達するとされていること、②外国人健康成人（海外 090 試験及び 183 試験）もしくは外国人患児（066 試験: 2 歳以上 6 歳未満、136/138 試験: 1 歳患児）に 4mg CT 及び本剤（細粒剤）を経口投与したとき、いずれの製剤での T_{max} も患児と成人でほぼ同等であったことから、CT 及び本剤ともに吸収過程において年齢に伴う影響は生じにくいと考えられること、③吸収以外の本薬の薬物動態特性（分布、代謝、排泄）についても、成人と小児で大きな差異を生じる要因は認められていないことなどから、4mg CT と細粒剤は小児においても生物学的に同等と考えられる旨を説明した。また、申請者は、①本薬を国内外の患児に投与した際の血漿中本薬濃度の分布は類似しており、国内外で薬物動態に大きな違いはみられなかったこと、②本剤 4 mg (C601 試験) 又は 4 mg CT (C511 試験) を日本人患児に対し投与した際の血漿中本薬濃度分布に大きな相違はなかったことから、外国人健康成人で成立した生物学的同等性は日本人患児においても概ね成立するものと考えられると説明した。

機構は、提出された資料のみから、日本人患児における生物学的同等性については厳密に結論付けることは困難であるが、申請製剤である細粒剤を用いた国内臨床試験 (C512 試験、C601 試験) 成績があり、日本人患児を対象とした 4 mg CT を用いた臨床試験と細粒剤を用いた臨床試験で薬物動態、有効性及び安全性に大きな違いがみられていないことなどから、本申請において 4 mg CT を用いた国内臨床試験成績を含めて評価することに大きな問題はないものと考える。

(2) 食事の影響について

機構は、食事により本薬の T_{max} の延長及び C_{max} の低下が認められていることから、1 歳以上 6 歳未満の患児に食事とともに本剤を投与した際の有効性及び安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、4mg 細粒剤を用いた C512 及び C601 試験は、治験実施計画書に「スプーン一杯程度の柔らかい食物とともに直ちに服用する」ことを可能と設定した臨床試験であるが、有効性（小発作

回数) 及び安全性(有害事象発現率及び副作用発現率)について、食物無し群と食物有り群でサブグループ解析を実施したところ、食物の有無で大きな相違は認められなかつたこと、また血漿中本薬濃度についても分布範囲に大きな違いがみられなかつたことから、少量の食事は本薬の薬物動態にほとんど影響を及ぼさず、有効性及び安全性にも臨床上問題となるような影響を及ぼさないと考える旨を説明した。

機構は、アップルソース(090試験)、和食(C523試験)及び高脂肪食(183試験)による本剤の薬物動態への影響を検討した臨床試験成績を比較すると、食事量の増加により T_{max} 及び C_{max} への影響が増加する可能性も否定できないことから、比較的量の多い食事とともに本剤を服用した際の1歳以上6歳未満の患児における有効性及び安全性への影響について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、小児において比較的量の多い食事を摂取した際の本薬の薬物動態は検討されていないものの、空腹時投与の T_{max} 付近に相当すると考えられる投与後約1~3時間時点での低い血漿中本薬濃度を示した症例を「比較的量の多い食事」摂取例と仮定し、国内臨床試験(C511、C512及びC601試験)について、血漿中本薬濃度が高値(中央値以上)を示す群とそれ以外の群で比較した結果、有効性及び安全性に大きな違いは認められなかつたことから、「比較的量の多い食事」とともに本剤を服用した場合にも、患児における有効性及び安全性に臨床上問題となる影響が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、1歳以上6歳未満の患児対象の臨床試験成績等から、現時点において、食事の影響は特に大きな問題にはならないものと考えるが、製造販売後の使用実態下においても、食事による安全性及び有効性への影響について確認する必要があるものと考える。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人患児を対象とした試験成績(5.3.5.2.2: C511試験、5.3.5.2.4: C512試験、5.3.5.2.6: C601試験)が提出され、参考資料として外国人患児を対象とした試験成績(5.3.3.5.1: 066試験、5.3.3.5.2: 136/138試験)が提出された。また、これらの試験における本薬の用量設定を行うために用いられた年長患児及び健康成人の薬物動態に関する成績(初回承認時資料)が参考資料として提出された。

(1) 患児に対する用量の設定について

海外における6歳未満の患児に対する用量は、6歳以上の患児及び成人に本薬を単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ と体重との関係に基づき、2歳以上6歳未満の患児(体重範囲: 10~20 kg)及び6カ月以上2歳未満の患児(体重範囲: 6~15 kg)において、成人に本薬フィルムコート錠(FCT)の臨床推奨用量である10 mgを投与したときのAUCに最も近くなる用量として4 mgが推定された。本邦では、成人よりも対象年齢層に近い9歳以上14歳未満の患児における $AUC_{0-\infty}$ と体重の関係に基づき臨床推奨用量を推定したところ(日本人における当該症例は8例と少なかったため、外国人患児データも含む)、本邦での2歳以上6歳未満の患児の標準体重範囲(12~20 kg)及び1歳の患児の

標準体重範囲（8～12 kg）において、9歳以上14歳未満の患児に臨床推奨用量である5 mg CTを投与したときのAUC（4250 ng·hr/mL）に最も近くなる用量は、海外と同様にいずれの年齢層においても4 mgであると考えられた。

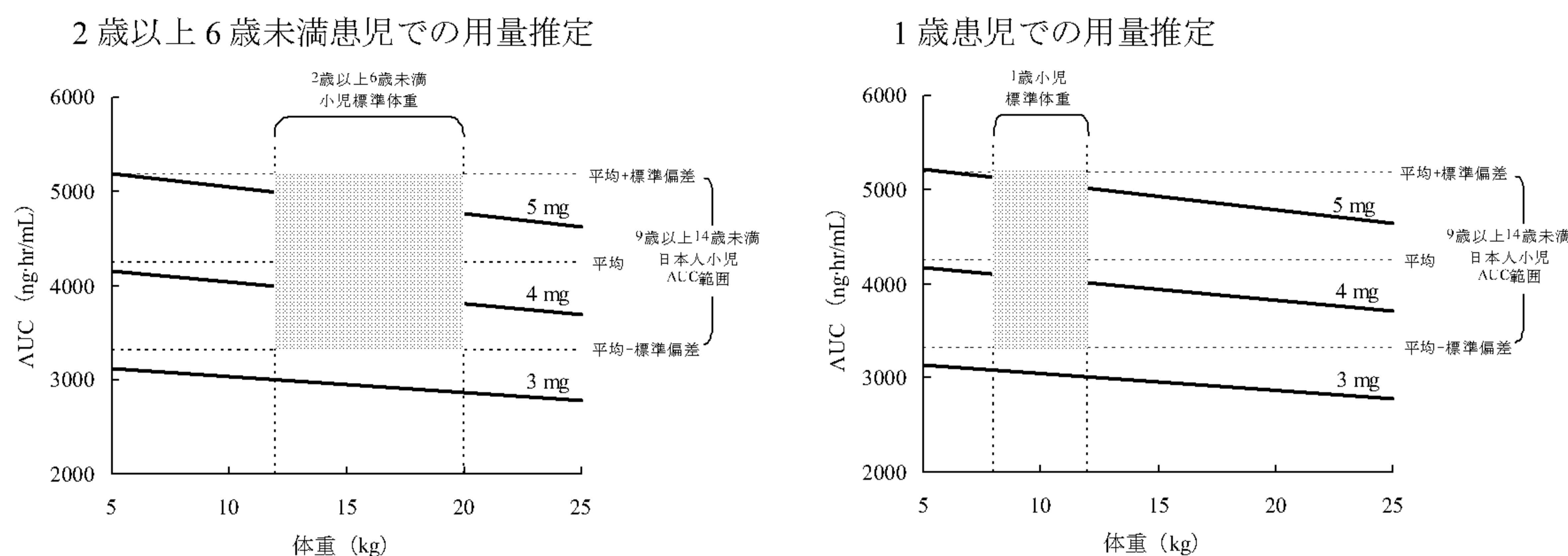


図 2歳以上6歳未満又は1歳患児の標準体重範囲^{*}における本薬3、4又は5 mg投与時のAUC_{0-∞}の推定

(2) 患児を対象とした試験

<日本人における成績>

1) 2歳以上6歳未満患児第Ⅱ相オープン試験(5.3.5.2.2: C511試験<平成■年■月～平成■年■月>)

2歳以上6歳未満の日本人気管支喘息患児45例を対象として、本薬4 mg CT 1錠を1日1回就寝前に4週間反復経口投与し、最終投与後0.9～2.3時間（2歳以上6歳未満外国人患児に4 mg CTを経口投与したときのT_{max}付近）又は10.3～20.2時間（翌日）に各患児より1時点のみ採血し、血漿中本薬濃度を測定した。各患児において得られた血漿中本薬濃度を、健康成人44例に10 mg FCT（A103試験、A104試験、A502試験；初回承認時概要）、及び9歳以上14歳未満患児8例に5 mg CT（B501試験；初回承認時概要）を単回経口投与した後の個体別及び平均血漿中本薬濃度推移と比較したところ、45例中42例は健康成人及び9歳以上14歳未満患児の血漿中本薬濃度の範囲内であった（下図）。また、45例中1例が高値（投与後1.8時間に1275 ng/mL）、2例が低値（投与後13.8及び18.7時間で定量限界未満、<■ng/mL）を示したが、これらの患児において安全性上の問題は認められなかった。

* 標準体重範囲: 2歳以上6歳未満では12～20 kg、1歳では8～12 kgとした。

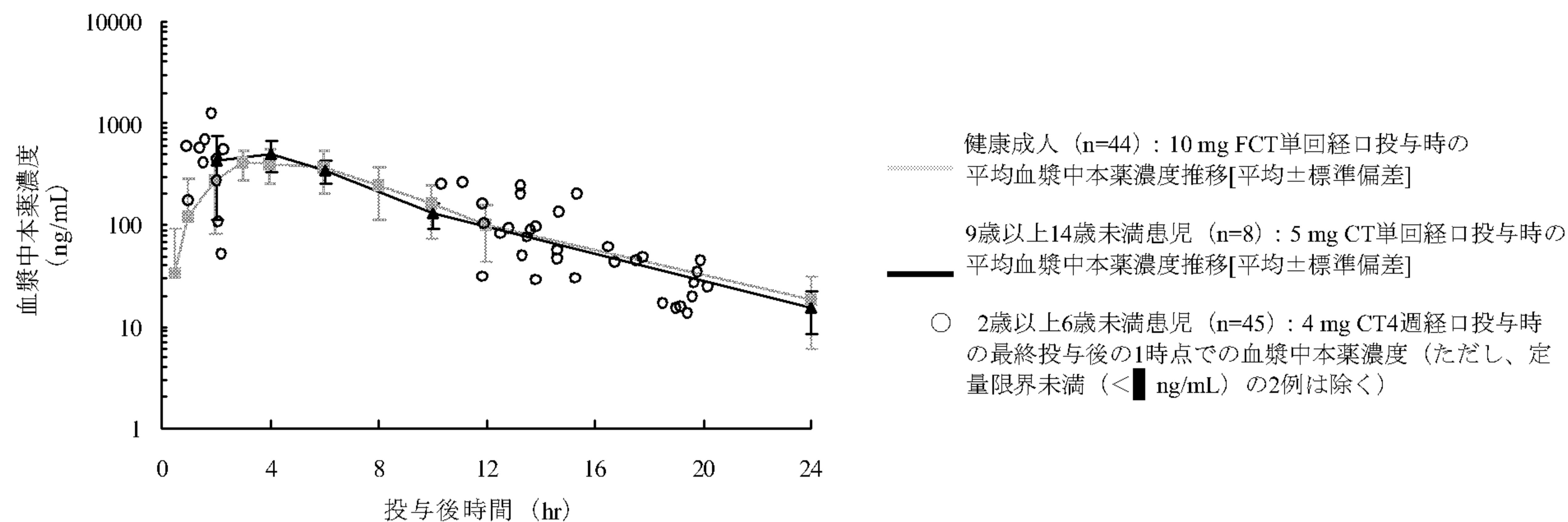


図 2歳以上6歳未満患児に4mg CTを経口投与時の個体別血漿中本薬濃度と9歳以上14歳未満の患児に5mg CT、健康成人に10mg FCTを経口投与時の平均血漿中本薬濃度の比較

2) 1歳患児第II相非盲検非対照試験 (5.3.5.2.4: C512 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

1歳日本人気管支喘息患児（薬物動態評価例16例）を対象として、本剤4mgを1日1回就寝前に4週間経口投与し、最終投与後1.2～3.0時間（1歳外国人患児に4mg細粒剤を経口投与したときのT_{max}付近）又は12.8～21.8時間（翌日）に各患者より1時点のみ採血し、血漿中本薬濃度を測定した。患児において得られた血漿中本薬濃度を、健康成人44例に10mg FCT（A103試験、A104試験、A502試験；初回承認時概要）、及び9歳以上14歳未満の患児8例に5mg CT（B501試験；初回承認時概要）を単回経口投与した後の個体別及び平均血漿中本薬濃度推移と比較したところ、16例中14例は健康成人及び9歳以上14歳未満の患児の血漿中本薬濃度の範囲内であった。また、16例中1例が高値（投与後21.3時間に109ng/mL）、1例が低値（投与後13.3時間に20.0ng/mL）を示したが、これらの患児において安全性上の問題は認められなかった。

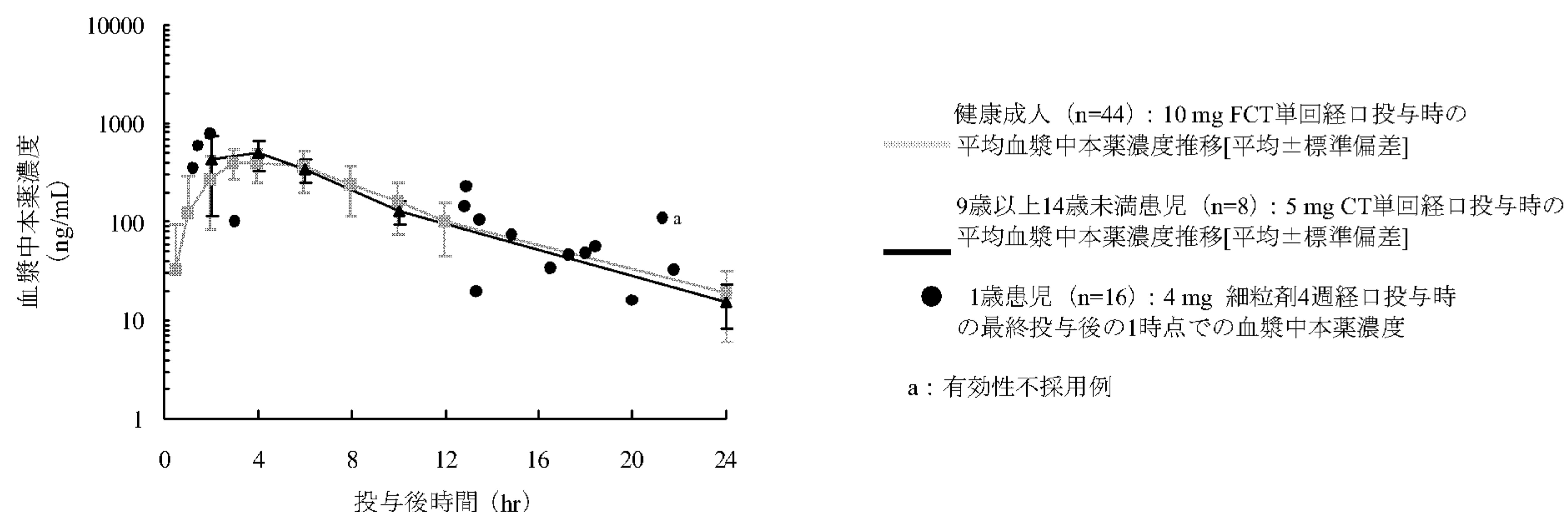


図 1歳患児に4mg 細粒剤を経口投与時の個体別血漿中本薬濃度と9歳以上14歳未満の患児に5mg CT、健康成人に10mg FCTを経口投与時の平均血漿中本薬濃度の比較

3) 1歳以上6歳未満患児長期投与試験 (5.3.5.2.6: C601 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

1歳以上6歳未満の日本人気管支喘息患児67例を対象として、本剤4mg1包を1日1回就寝前に8週間経口投与し、4週間投与後1.0～2.1時間（1歳外国人患児に4mg細粒剤を経口投与したときのT_{max}付近）又は12.0～20.9時間（翌日）に各患児より1時点のみ採血し、血漿中本薬濃度を測定した。各患児において得られた血漿中本薬濃度を、健康成人44例に10mg FCT（A103、A104、A502

試験；初回承認時概要)、及び9歳以上14歳未満患児8例に5mg CT (B501 試験；初回承認時概要)を単回経口投与した後の個体別及び平均血漿中本薬濃度推移と比較したところ、67例中64例は健康成人及び9歳以上14歳未満の患児の血漿中本薬濃度の範囲内であった。本試験における1歳の患児と2歳以上6歳未満の患児の血漿中本薬濃度にも明確な差異はなかった。また、67例中2例は高値を示し、1例は低値(投与後13.5時間で定量限界未満、<■ ng/mL)を示した。高値を示した2例の血漿中本薬濃度はそれぞれ401(投与後20.3時間)及び567 ng/mL(投与後20.7時間)であり、健康成人及び9歳以上14歳未満の患児の平均血漿中本薬濃度の10倍以上高い濃度であった。これら2例に本剤4mgを再投与した際の血漿中本薬濃度は、他の患児における血漿中本薬濃度の変動範囲内であり、高値が再現されないことが確認された。これら高値及び低値を示した患児において、安全性上の問題は認められなかった。

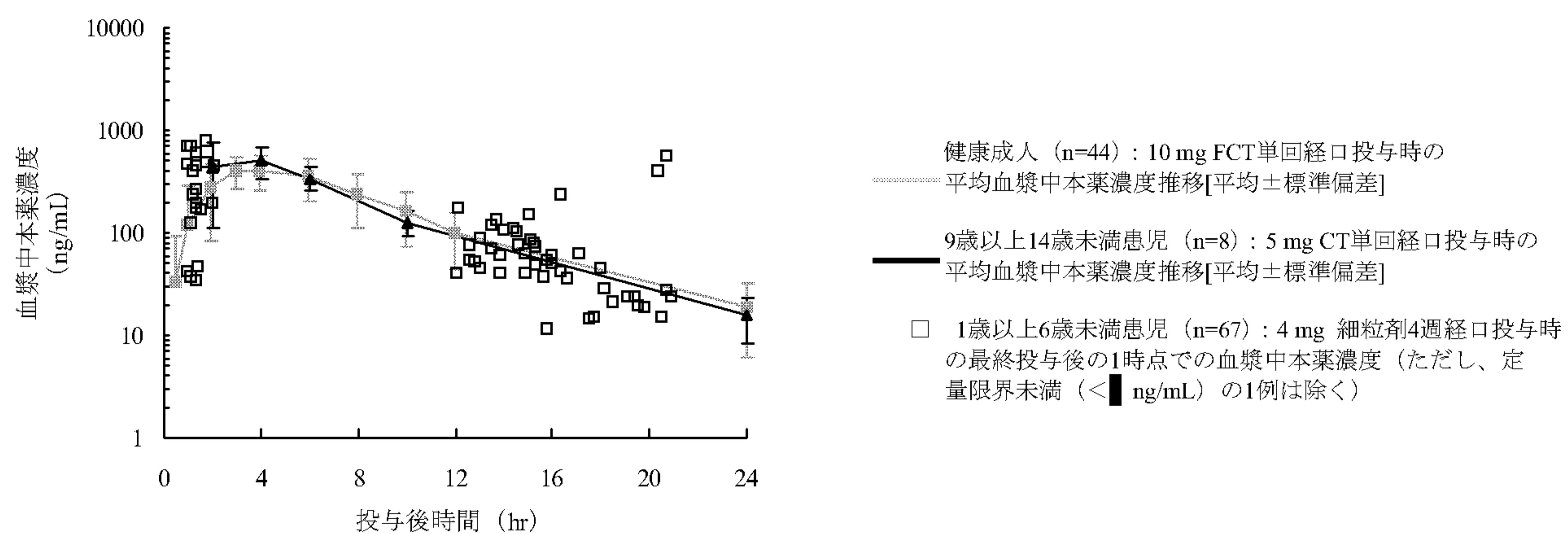


図 1歳以上6歳未満患児に4mg細粒剤を経口投与時の個体別血漿中本薬濃度と9歳以上14歳未満の患児に5mg CT、健康成人に10mgFCTを経口投与時の平均血漿中本薬濃度の比較

<外国人における成績>

1) 2歳以上6歳未満患児単回投与試験 (5.3.3.5.1: 066 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

2歳以上6歳未満の外国人気管支喘息患児15例(体重: 12.0～21.5 kg)に、本薬4mg CTを空腹時単回経口投与し、15例中8例においては投与前、投与後1.5、4及び12時間、7例においては投与前、投与後2、8及び24時間における血漿中本薬濃度を測定し、健康成人16例に10mg FCTを単回経口投与した際の薬物動態パラメータ(034試験；初回承認時概要)と比較した。

2歳以上6歳未満の患児及び健康成人におけるAUC_{pop}はそれぞれ 2721 ± 164 及び 2595 ± 165 ng·hr/mL、AUC_{pop}の比(患児/健康成人)と90%信頼区間は、1.05と[0.90, 1.22]であり、患児と健康成人のAUC_{pop}は同等であった。また、2歳以上6歳未満の患児のC_{max}(471 ± 65 ng/mL)は、健康成人(284 ± 54 ng/mL)に比べて約1.7倍高かった。2歳以上6歳未満の患児のT_{max}(2.07 ± 0.30 時間)は、健康成人(3.36 ± 0.60 時間)に比べて短かった。

2) 6 カ月以上 2 歳未満患児単回投与試験 (5.3.3.5.2: 136/138 試験<平成■年■月～平成■年■月>)

6 カ月以上 2 歳未満の外国人気管支喘息患児 32 例（体重：7.9～13.4 kg）に本薬 4 mg 細粒剤（非最終製剤）を空腹時にアップルソースとともに単回経口投与し、32 例中 17 例においては投与前、投与後 2.5、5 及び 12 時間、15 例においては投与前、投与後 3、8 及び 24 時間ににおける血漿中本薬濃度を測定した。薬物動態解析対象 26 例全例、6 カ月以上 1 歳未満 12 例及び 1 歳以上 2 歳未満患児 14 例に層別して、健康成人 16 例に本薬 10 mg FCT を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（034 試験；初回承認時概要）と比較した結果は、下表のとおりであった。

表 6 カ月以上 2 歳未満患児及び健康成人に
本薬 4 mg 細粒剤（非最終製剤）及び 10 mg FCT を単回投与したときの AUC_{pop}

対象	n	AUC _{pop} (ng·hr/mL)	健康成人に対する 幾何平均値の比	95%信頼区間 [†]
6 カ月以上 2 歳未満患児（全患児）	26	3226.6±250.0	1.26	1.02, 1.54
6 カ月以上 1 歳未満患児	12	3470.9±499.3	1.35	0.97, 1.87
1 歳以上 2 歳未満患児	14	3039.3±212.5	1.18	0.97, 1.44
健康成人	16	2569.0±165.7	—	—

母集団薬物動態解析による推定値 [標準誤差]

— : 該当なし

[†] 患児／健康成人、[‡] 中間解析を実施したため信頼係数は 95%とした。

表 6 カ月以上 2 歳未満患児及び健康成人に
本薬 4 mg 細粒剤（非最終製剤）及び 10 mg FCT を単回投与したときの薬物動態パラメータ

対象	n	CLp/F (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{24 hr} [†] (ng/mL)
6 カ月以上 2 歳未満 患児（全患児）	26	20.7 [17.3, 24.0]	514.4 [425.2, 603.6]	2.24 [1.95, 2.53]	3.39 [2.98, 3.80]	8.2 [‡] [4.6, 11.8]
6 カ月以上 1 歳未満 患児	12	19.2 [13.0, 25.5]	583.5 [391.6, 775.4]	2.07 [1.43, 2.71]	3.24 [2.44, 4.05]	9.1 [§] [2.1, 16.1]
1 歳以上 2 歳未満 患児	14	21.9 [18.6, 25.3]	470.1 [380.4, 559.7]	2.34 [2.02, 2.66]	3.48 [3.03, 3.93]	7.3 [§] [2.1, 12.5]
健康成人	16	64.9 [55.8, 73.9]	279.0 [221.8, 336.3]	3.39 [2.95, 3.82]	4.09 [3.73, 4.45]	9.7 [7.6, 11.8]

母集団薬物動態解析による推定値 [95%信頼区間]、[‡] n=12、[§] n=6

[†] 実測値に基づく平均値 [95%信頼区間]；投与後 24 時間を測定した患児の投与後 24 時間での血漿中本薬濃度

<審査の概略>

(1) 1 歳以上 6 歳未満患児における用量の推定の妥当性について

機構は、低年齢患児を対象とした臨床試験では採血ポイントを多く設定することは容易ではなく、AUC が適切に算出できない可能性も考えられることから、1 歳以上 6 歳未満患児における用量を推定するための薬物動態パラメータとして、C_{max} やトラフ値でなく AUC を用いたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、1 歳以上 6 歳未満の日本人患児を対象とした臨床試験（C511、C512 及び C601 試験）においては、各症例から 1 時点の採血しか行っていないため、患者ごとの AUC を評価するための採血ポイント数としては十分とはいえないものの、①本薬の C_{max} は食事の影響を受ける可能性が示さ

れており、試験プロトコールで、食事条件を統一しない国内臨床試験においては適切な指標ではないと考えられたこと、②トラフ値については、臨床試験の対象患者の大部分が外来患者であるため投与後 24 時間に採血を行うことは困難であると考えられたこと、③本薬の AUC は食事の影響を受けにくいことが示唆されていることなどを考慮すると、 C_{max} 及びトラフ値は AUC と同様に薬効発現に関与するパラメータであると考えるが、AUC を用いることが妥当であると判断したと説明した。

機構は、1 歳以上 6 歳未満の日本人患児に対する推定推奨用量（本剤 4mg）を投与した際の血漿中本薬濃度の実測値データも踏まえ、本剤の用量推定の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、①日本人患児対象の 3 試験（C511、C512 及び C601 試験）で得られた 1 歳以上 6 歳未満の患児における血漿中本薬濃度を体重「15 kg 未満」及び「15 kg 以上」で層別した結果、サブグループ間で特定の傾向は認められず（下図）、また、有効性及び安全性に関してても、体重による大きな違いは認められなかった（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略（2）安全性について」の項参照）こと、②年長（6 歳以上 15 歳未満）の日本人患児において、類薬では体重による用量調節が行われているものの、本薬では体重調節を行わず固定用量（5mg）の投与で、体重による用量調節が必要なケトチフェンに対する本薬の非劣性が示され、安全性についても大きな問題がなかった（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略（3）6 歳以上の小児の気管支喘息患者を対象とした本薬 5mgCT の市販後臨床試験の結果等について」の項参照）ことなどから、1 歳以上 6 歳未満の患児においても、体重による用量調節を行わず本剤 4 mg を固定用量で投与することに大きな問題はないものと考える旨を説明した。

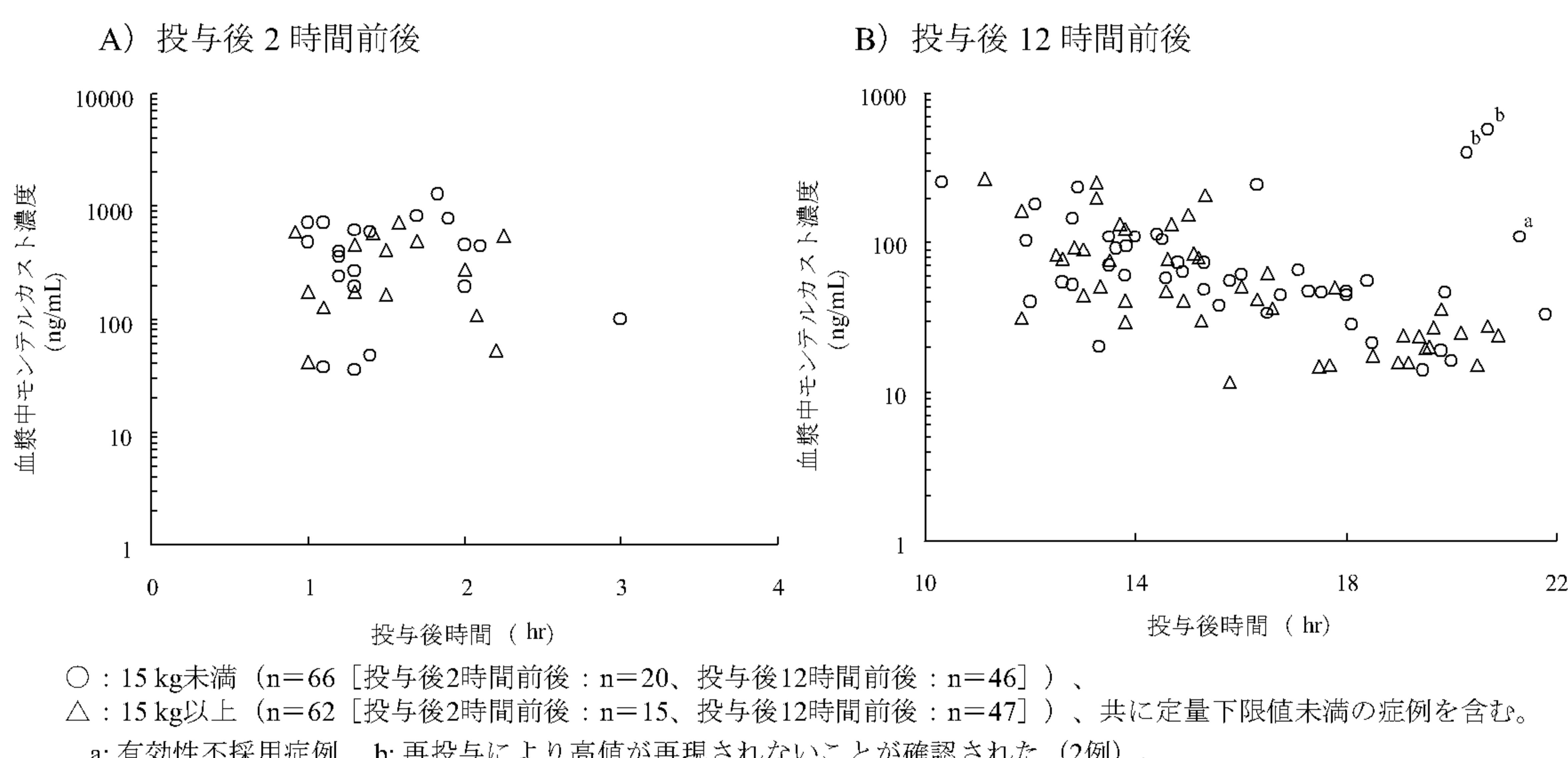


図 2 歳以上 6 歳未満（C511 試験）、1 歳（C512 試験）及び 1 歳以上 6 歳未満（C601 試験）患児に本薬 4 mg を 4 週間反復経口投与したときの 1 患児あたり 1 時点での血漿中本薬濃度の体重別の分布

機構は、国内臨床試験（C511 試験）で得られた 1 歳以上 6 歳未満の患児における投与後 1~3 時間の血漿中本薬濃度は、日本人健康成人（A103、A104、A502 試験、初回承認時概要）及び 9 歳以上 14 歳未満の患児（B501 試験、初回承認時概要）の平均値推移よりも高値に分布する傾向がみら

れること、さらに海外臨床試験で得られた2歳以上6歳未満の患児におけるC_{max}（066試験）及び6ヵ月以上2歳未満の患児におけるAUC（136/138試験）も外国人健康成人の平均値（034試験、初回承認時概要）と比較して高値傾向を示していることから、これらの原因と1歳以上6歳未満の日本人患児における推定用量の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、1歳以上6歳未満の患児対象の国内臨床試験（C511試験）においてT_{max}付近と考えられる投与後1～3時間の血漿中本薬濃度は、9歳以上14歳未満患児の平均値推移より高値傾向を示したが、この理由として、①1歳以上6歳未満の患児対象の試験は治験実施計画書に食事終了から服薬までの時間に関する規定を特に設けていなかったが、9歳以上14歳未満対象の試験は食後投与、健康成人対象の試験は空腹時または食後投与であり、摂食状態が異なっていたこと、②1歳以上6歳未満の患児対象の試験は4mgCT、9歳以上14歳未満の試験は5mgCT、健康成人対象の試験は10mgFCTを使用しており、使用剤型も異なっていたことが考えられたと説明した。また、申請者は、海外試験においても患児に対してはCT又は細粒剤、健康成人に対してはFCTを使用しており、患児と健康成人の使用剤型は異なっているが、健康成人に対する2歳以上6歳未満患児のAUCの幾何平均値の比は1.05（90%信頼区間；[0.90, 1.22]）、健康成人に対する1歳患児のAUCの幾何平均値の比は1.18（95%信頼区間；[0.97, 1.44]）であり、1歳以上6歳未満の患児と健康成人のAUCは同程度であったこと、③本剤4mgを1歳以上6歳未満の日本人患児に投与した際の有効性及び安全性に大きな問題は生じていないことから、1歳以上6歳未満の患児における用量（4mg）に大きな問題はないものと考える旨を説明した。さらに、申請者は、本剤4mgを用いた国内臨床試験（C601試験）において、血漿中本薬濃度が高値を示した症例が2例（姉弟、4歳0ヶ月及び1歳9ヶ月）みられたが、①血漿中本薬濃度の高値が判明した時点で休薬し、休薬3日後の血漿中本薬濃度を測定したところ定量下限（■ng/mL）未満であり、安全性について臨床上の問題はなかった（1例は有害事象なし、1例は投与開始14、32及び33日後に感染性の事象である「手足口病」、「上気道の炎症」及び「膿痂疹」がそれぞれ発現したが、いずれも因果関係は否定されている）こと、②本症例に本薬4mgを再投与した時、血漿中本薬濃度の高値は再現されなかつたこと、③血漿中本薬濃度が高値を示した時点での採血前に当該症例は治験薬が入っていたアルミサックを舐めていたことが保護者より説明されており、採血時点に近い時点で本剤が服用された可能性が考えられることなどから、1歳以上6歳未満で血漿中本薬濃度が高値を示した該当症例の設定用量（4mg）自体に問題があるとは考えていない旨をあわせて説明した。

機構は、1歳以上6歳未満患児における用量について、提出された臨床薬物動態の資料のみから用量（4mg）の妥当性について結論付けることは困難であるものの、日本人患児対象の臨床試験での薬物動態、有効性及び安全性も踏まえ、現時点で大きな問題はないものと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略」の項参照）が、実施された臨床試験では症例数が限定されていることなどから、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性データをもとに用量の妥当性について確認することが必要と考える。なお、類薬（プランルカストドライシロップ等）では体重により投与量が調節されていることから、本剤が臨床現場で使用される際には、使用方法に混乱が生じないように適切な注意喚起及び情報提供がなされるべきと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、①本薬 4 mg 細粒剤（本剤 4 mg）を用いた国内非盲検試験 2 試験（5.3.5.2.4: C512、5.3.5.2.6: C601）、②本薬 4 mg チュアブル錠（本薬 4 mg CT）を用いた国内非盲検試験（5.3.5.2.2: C511）の結果が提出された。また、安全性の参考資料として③C601 試験継続提供期の中間解析の結果、④本薬 5 mg チュアブル錠（本薬 5 mg CT）の 6 歳以上の小児の気管支喘息に対する承認に際して承認条件とされた国内市販後臨床 2 試験（5.3.5.4.4: B701、5.3.5.4.6: B702）の結果、⑤海外プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.1: 072）等の結果が提出された。

（1）本薬 4mgCT を用いた第Ⅱ相試験

1) 2 歳以上 6 歳未満患児非盲検非対照試験（5.3.5.2.2: C511 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の判定基準により軽症から中等症とされた 2 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児[†]（目標症例数 45 例）を対象に、本薬 4 mg CT の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与と設定された（薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

総投与症例数 48 例全例が安全性及び有効性の FAS（Full Analysis Set）解析対象とされ、有害事象による投与中止例 3 例（2 週間未満で中止 2 例、選択基準/服薬違反 1 例）及び併用薬違反 2 例を除く 43 例が有効性の PPS（Per Protocol Set）解析対象とされた。なお、本試験における中止例は 5 例（上記 3 例の他、副作用のため、来院日違反各 1 例）であった。

主要評価項目である観察期からの小発作回数[‡]の変化量（観察期 2 週間の平均値と治療期 3～4 週又は中止時の 2 週間の平均値との差；平均値±標準偏差（中央値；範囲））は、 -2.95 ± 5.02 （-1.50；-15.00～9.00）回/週、95 %信頼区間は [-4.50, -1.41] 回/週であり、観察期（4.85±4.92 回/週）から有意な減少が認められた（ $p<0.01$ ；対応のある t 検定）。

副次評価項目である 1 週間あたりの発作回数については、大発作を起こした症例はなく、観察期に 1 回以上中発作を起こした症例の発作回数（平均値±標準偏差）は、観察期 2.50±1.63 回/週に対し投与 4 週時 0.13±0.23 回/週（変化量 -2.38 ± 1.71 回/週）、1 週間あたりの咳の回数（平均値±標準偏差）は、観察期 8.66±5.01 回/週に対し投与 4 週時 4.74±5.13 回/週（変化量 -4.06 ± 5.85 回/週）、1 週間あたりの治療点数（平均値±標準偏差）は、観察期 37.68±21.63 点/週に対し投与 4 週時 31.85±18.70 点/週（変化量 -5.72 ± 15.67 点/週）であり、観察期に比較しいずれも有意に改善した（いずれも $p<0.05$ ；対応のある t 検定）。

有害事象は、83.3 %（40/48 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（過量投与、喘息、呼吸困難、肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は、2 例（恶心・頭痛、発疹各 1 例）に認め

[†] 副腎皮質ステロイド薬の吸入又は全身投与患者は除外された。

[‡] 小発作回数：軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数。中発作回数：明らかな喘鳴と陥没呼吸、呼吸困難がある症状の回数。大発作回数：著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める症状の回数。

られ、いずれも投与中止後に軽快した。

臨床検査値異常変動は、12.5 % (6/48例) に認められ、血中 ALP 増加 1 例の因果関係は否定されていないが、投与終了後に回復している。

以上より申請者は、本薬 4 mg CT 1 日 1 回投与は 2 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児において有効であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

(2) 本剤 4mg を用いた臨床試験

1) 1 歳患児第 II 相非盲検非対照試験 (5.3.5.2.4: C512 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の判定基準により軽症から中等症とされ、病歴において 3 回以上の発作がある 1 歳の気管支喘息患児[§] (目標症例数 15 例) を対象に、本剤 4 mg の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg を 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与と設定された (薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例 18 例のうち終了時臨床検査の一部未実施 1 例を除く 17 例が、安全性解析対象とされ、一方、有効性解析対象は、18 例のうち投与期間が 13 日 (入院による環境の変化及び有害事象 (細菌感染) のため中止) の 1 例を除く 17 例であった。本試験における中止例は 2 例 (上記 1 例の他、有害事象 (肺炎)) であった。

有効性の評価項目である 1 週間あたりの中発作回数及び小発作回数の観察期からの変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ投与 4 週時 -0.31±1.01 回/週 (観察期 0.56±1.41 回/週) 及び -1.94±7.46 回/週 (観察期 6.15±8.37 回/週) であり、1 週間あたりの咳の回数の変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週時 -0.58±6.68 回/週 (観察期 9.65±6.44 回/週)、1 週間あたりの治療点数の変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週時 -3.6±18.2 点/週 (観察期 36.9±23.0 点/週) であった。

有害事象は、88.2 % (15/17 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例 (細菌感染、気管支肺炎、肺炎、上気道の炎症及び熱性痙攣各 1 例) に認められ、いずれも有害事象の発現による入院のため重篤と判定されたが、因果関係は否定されている。

臨床検査値異常変動は、23.5 % (4/17 例) に認められたが、血中 ALP 増加 1 例以外の因果関係は否定されている。

以上より申請者は、1 歳の気管支喘息患児に対し、本剤 4 mg 1 日 1 回投与は良好な忍容性を示したと考える旨を説明した。

2) 1 歳以上 6 歳未満患児長期投与試験 (5.3.5.2.6: C601 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の判定基準により軽症から中等症とされた 1 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児^{**} (目標症例数 60 例) を対象に、本剤 4 mg の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

§ 副腎皮質ステロイド薬の全身投与患者は除外とした。

** 副腎皮質ステロイド薬の吸入又は全身投与患者は除外された。

用法・用量は、本剤 4 mg を 1 日 1 回就寝前に 8 週間経口投与とされ、その後は患者及び保護者（代諾者）が希望した場合には承認時又は 6 歳になるまで継続投与可能と設定された（薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

総投与症例数 72 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象により 2 週間未満で投与を中止した 2 例（ヘルペスウイルス感染、膿痂疹・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群各 1 例）及び併用薬違反 4 例（クロモグリク酸ナトリウム吸入薬、14 員環マクロライド系抗生物質及び経口の抗アレルギー薬）を除く 66 例が有効性解析対象であった。本試験における中止例は 4 例（上記 2 例の他、喘息悪化 1 例、来院日違反 1 例）であった。

有効性の評価項目である 2 週間あたりの小発作回数、咳の回数、治療点数は、下表のとおりであり、いずれも観察期と比較して有意に減少した。

項目	観察期	2 週	4 週	6 週	8 週
小発作回数 (回／2 週)	7.98±9.26 (66) 5.00: 1.00～50.00	-3.42±7.88 *** (66) -2.00: -37.00～15.00	-4.03±8.18 *** (65) -2.00: -39.00～17.00	-4.26±8.17 *** (65) -3.00: -41.00～26.00	-5.49±8.09 *** (65) -4.00: -34.00～27.00
咳の回数 (回／2 週)	19.98±12.91 (66) 16.5: 0.00～56.00	-4.94±13.80 ** (66) -6.50: -50.00～41.00	-6.81±11.91 *** (65) -7.00: -54.00～21.00	-6.86±15.39 *** (65) -7.00: -53.00～33.40	-8.54±13.21 *** (65) -8.00: -45.00～33.40
治療点数 (点／2 週)	58.28±42.42 (66) 56.00: 0.00～156.50	-2.51±21.25 (66) -3.25: -52.00～131.50	-4.17±26.49 (65) -3.50: -81.00～122.00	-8.39±18.96 *** (65) -3.50: -87.00～43.50	-11.80±17.93 *** (65) -4.40: -74.30～21.00

観察期は実測値、それ以外は変化量、上段；平均±標準偏差、()：例数、下段；中央値；範囲

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、対応のある t 検定）

有害事象は、93.1 % (67/72 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3 例（ヘルペスウイルス感染、喘息発作、膿痂疹及びブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用として 1 例に皮膚乾燥が認められたが、投与終了後 1 週間で回復している。

臨床検査値異常変動は、18.1 % (13/72 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されており、重篤な事象も認められなかった。

また、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満における年齢別の有害事象及び臨床検査値異常変動の発現率は、それぞれ 100 % と 91.4 % 及び 7.1 % と 20.7 % とほぼ同程度であった。

以上より申請者は、1 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児に対する本剤 4 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性が示され、臨床的に有益な薬剤であることが示唆されたと考える旨を説明した。

3) C601 試験継続提供期 (5.3.5.2.9: C601 継続提供期<20■年■月～継続中>、参考資料)

1 歳以上 6 歳未満患児長期投与試験 (5.3.5.2.6: C601 試験) の投与終了後、患児及び保護者（代諾者）が本剤の投与継続を希望した患児を対象に、本剤の継続提供が行われ、2007 年 3 月までの結果が提出された。

用法・用量は、本剤 4 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与とされ、投与期間は本剤の承認時又は患児が 6 歳になるまでのいずれか早い日までと設定された。

C601 試験における治療期完了例 68 例のうち、継続提供期に移行した 53 例全例が安全性解析対象とされ、併用薬違反 4 例 (C601 試験における併用薬違反 4 例と同一) を除く 49 例が有効性解析対

象とされた。継続提供期における中止例は 32 例であり、主な理由は有害事象 12 例、患児の都合による服薬中止 5 例、来院せず 1 例等であった。

小発作回数の C601 試験の観察期からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与開始 20 週時（継続提供期開始から 12 週時） -5.51 ± 8.68 、56 週時 -6.13 ± 9.53 、104 週時 -7.04 ± 11.62 回/2 週であった。

有害事象は、53 例全例に認められたが、すべて因果関係は否定されている。死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、18 例（喘息 7 例、肺炎 2 例、胃腸炎、アデノイド肥大・扁桃肥大、鼻咽頭炎、中耳炎、気管支肺炎・喘息、低血糖症、急性気管支炎・胃腸炎、喘息・気管支炎、気管支炎各 1 例）に認められ、すべて有害事象により入院したため重篤とされたが、いずれも因果関係は否定されている。

臨床検査値異常変動は、50.9 % (27/53 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されており、臨床上特に問題となる事象は認められなかつた。

以上より申請者は、1 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児に対する本剤 4 mg 1 日 1 回を長期投与した際の安全性及び有効性が認められたと考える旨を説明した。

（3）本薬 5 mg CT の市販後臨床試験

1) 6 歳以上患児二重盲検比較試験（5.3.5.4.4: B701 試験<20■年■月～20■年■月>、参考資料）

6 歳以上 15 歳未満の気管支喘息患児（目標症例数 180 例、各群 90 例）を対象に、本薬 5 mg CT を 1 日 1 回投与した際の有効性及び安全性をケトチフェンと比較検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 5 mg CT を 1 日 1 回就寝前、ケトチフェンドライシロップ 2 mg/日（6 歳児は 1.2 mg/日）を 1 日 2 回朝食後及び就寝前にダブルダミー法により 4 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 188 例（本薬群 94 例、ケトチフェン群 94 例）のうち臨床検査データ不採用、除外基準違反の 3 例を除く 185 例（本薬群 92 例、ケトチフェン群 93 例）が安全性解析対象であった。有効性解析対象は、188 例のうちピークフロー測定日数不足、併用薬違反の 6 例を除く 182 例（本薬群 90 例、ケトチフェン群 92 例）が FAS 解析対象であり、さらに選択/除外基準違反、試験期間不足等の 15 例を除く 167 例（本薬群 84 例、ケトチフェン群 83 例）が PPS 解析対象であった。本試験における中止例は、11 例（本薬群 5 例、ケトチフェン群 6 例）に認められ、中止理由は有害事象 5 例（本薬群 2 例〔気管支炎、嘔気〕、ケトチフェン群 3 例〔気管支喘息発作、喘息症状の悪化、眠気〕）、患者都合又は服薬不遵守 4 例（本薬群 1 例、ケトチフェン群 3 例）、併用薬違反（ステロイド剤の全身投与）2 例（本薬群 2 例）であった。

主要評価項目である PPS における 2 週時の起床時ピークフロー改善値（観察期 2 週間の平均値と治療期 1～2 週の平均値との差；平均値±標準偏差）は、本薬群 13.6 ± 29.2 L/min、ケトチフェン群 3.4 ± 29.7 L/min、最小二乗平均の群間の差と 95 % 信頼区間は 9.84 L/min、[1.17, 18.51] であり（因子を投与群、共変量を投与前値とした共分散分析）、信頼区間の下限値が事前に設定した限界値 -10 L/min を上回ったことから、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

有害事象は、本薬群 58.7 % (54/92 例)、ケトチフェン群 65.6 % (61/93 例) 認められたが、死亡例

は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 1 例（気管支炎）、ケトチフェン群 2 例（喘息発作、喘息増悪各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、本薬群 3.3 % (3/92 例)（嘔気、情動不安定、月経障害各 1 例）、ケトチフェン群 7.5 % (7/93 例)（眠気 3 例、恶心、情動不安定、アトピー性皮膚炎増悪、皮膚着色各 1 例）に認められ、本薬群 1 例（嘔気）、ケトチフェン群 1 例（眠気）が副作用のため投与を中止した。

臨床検査値異常変動は、本薬群 8.7 % (8/92 例)、ケトチフェン群 8.6 % (8/93 例) に認められ、そのうち本薬群 4.3 % (4/92 例)（尿タンパク增加 2 例、BUN 増加、CK 増加、白血球数増加各 1 例）、ケトチフェン群 3.2 % (3/93 例)（ALT 増加、AST 増加各 2 例、好酸球数増加、白血球数増加各 1 例）は副作用とされたが、重篤な臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、6 歳以上 15 歳未満の気管支喘息患児における本薬 5 mg CT の有効性について、当該患者層において頻用されているケトチフェンに対する非劣性が検証され、安全性についてもケトチフェンと同程度であることが示唆されたと考える旨を説明した。

2) 6 歳以上患児吸入ステロイド併用試験 (5.3.5.4.6: B702 試験<20■年■月～20■年■月>、参考資料)

吸入ステロイド薬（ベクロメタゾン（BDP）100～400 μg/日又はフルチカゾン（FP）100～200 μg/日）を使用中の 6 歳以上 15 歳未満の気管支喘息患児（目標症例数 80 例、各群 40 例）を対象に、本薬 5 mg CT と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、テオフィリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、使用中の吸入ステロイド薬に併用して、本薬 5 mg CT を 1 日 1 回就寝前あるいはテオフィリンとして 1 回 5～8 mg/kg（ドライシロップ）又は 100～200 mg（錠剤）を 1 日 2 回朝食後及び就寝前に 4 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 84 例（本薬群 42 例、テオフィリン群 42 例）のうち、臨床検査データ不採用 1 例を除く 83 例（本薬群 42 例、テオフィリン群 41 例）が安全性解析対象であった。有効性解析対象は 84 例のうち、ピークフロー測定日数不足、併用薬違反の 3 例を除く 81 例（本薬群 40 例、テオフィリン群 41 例）が FAS 解析対象であり、さらに併用薬違反、試験法違反等 6 例を除く 75 例（本薬群 39 例、テオフィリン群 36 例）が PPS 解析対象であった。本試験における中止例は 5 例（本薬群 2 例、テオフィリン群 3 例）であり、中止理由は有害事象 3 例（本薬群 1 例〔喘息発作重積〕、テオフィリン群 2 例〔喘息増悪、副鼻腔炎〕）、来院日違反 1 例（テオフィリン群）、併用薬違反（漢方薬の新規投与）1 例（本薬群）であった。

主要評価項目である PPS における 2 週時の起床時ピークフロー改善値（観察期 2 週間の平均値と治療期 1～2 週の平均値の差；平均値±標準偏差）は、本薬群 22.7±30.2 L/min、テオフィリン群 8.9 ±29.2 L/min、最小二乗平均の群間の差と 95 % 信頼区間は 14.12 L/min、[0.63, 27.61] であった（因子を投与群、投与前値を共変量とした共分散分析； $p=0.0405$ ）。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本薬群 38.1 % (16/42 例)、テオフィリン群 58.5 % (24/41 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 1 例（喘息発作重積）、

テオフィリン群 1 例（喘息増悪）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、本薬群 2.4 % (1/42 例)（頭痛）、テオフィリン群 2.4 % (1/41 例)（嘔気）に認められた。

臨床検査値異常変動は、本薬群 9.5 % (4/42 例)、テオフィリン群 4.9 % (2/41 例) に認められ、そのうち本薬群 2 例（総タンパク增加、総ビリルビン增加・尿ウロビリノーゲン陽性各 1 例）が副作用とされたが、重篤な臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、吸入ステロイドを使用している 6 歳以上の気管支喘息患児に対する本薬 5 mg CT 1 日 1 回併用投与の有効性及び安全性が確認された旨を説明した。

（4）海外臨床試験

1) 2 歳以上 6 歳未満患児二重盲検比較試験 (5.3.5.1.1: 072 試験<19 [] 年 [] 月～19 [] 年 [] 月>、参考資料)

2 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児（目標症例数 510 例、本薬群 340 例、プラセボ群 170 例）を対象に、本薬 4 mg CT の安全性及び有効性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 4 mg CT 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 12 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 689 例（本薬群 461 例、プラセボ群 228 例）全例が安全性解析対象とされ、有効性解析対象は、評価項目ごとにデータの得られなかつた症例が除かれた。本試験における中止例は、71 例（本薬群 45 例、プラセボ群 26 例）に認められ、中止理由は有害事象、同意撤回、治験実施計画書からの逸脱等であった。

日中に喘息症状のあった日数（本薬群 458 例、プラセボ群 227 例）の割合（%）（平均値±標準偏差）は、本剤群 59.12 ± 28.57 、プラセボ群 63.79 ± 28.55 であり、最小二乗平均の群間差及びその 95 % 信頼区間は -5.57 及び $[-9.91, -1.23]$ であった（投与群、施設、併用薬剤を因子とした分散分析）。

有害事象は、本薬群 88.1 % (406/461 例)、プラセボ群 88.6 % (202/228 例) に認められたが、死亡例は認められなかつた。重篤な有害事象は、本薬群 17 例（喘息 10 例、過量投与・口渴、過量投与・口渴・散瞳、過量投与・傾眠、過量投与、併用薬の過量投与、胃腸炎、肺炎各 1 例）、プラセボ群 9 例（過量投与 2 例、喘息 2 例、過量投与・喘息、喘息・肺浸潤、喘息・上気道感染、双極性障害、脱水各 1 例）に認められ、このうち本薬群 2 件の口渴及び散瞳の因果関係が否定されていない。副作用は、本薬群 4.1 % (19/461 例)、プラセボ群 3.5 % (8/228 例) に認められ、主な事象（2 例以上）は本薬群で腹痛 6 例、口渴 5 例であり、プラセボ群で腹痛 4 例、尋麻疹 2 例であった。

臨床検査値異常変動は、本薬群 3.5 % (16/451 例)、プラセボ群 5.4 % (12/224 例) に認められ、そのうち本薬群 7 例（AST 上昇 3 例、Ht 低下及び Hb 低下 2 例、好酸球数增加及び白血球数減少 1 例）、プラセボ群 1 例（ALP 上昇）が副作用とされたが、重篤な臨床検査値異常変動は認められなかつた。

以上より申請者は、本薬 4 mg CT の 1 日 1 回、12 週間投与は 2 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児において有効であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性評価について

機構は、2歳以上6歳未満の患児を対象とした国内第II相試験において主要評価項目を観察期からの小発作回数の変化量とした理由及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦における成人及び6歳以上の患児を対象とした試験では、肺機能検査のような客観的な測定に基づく評価と、患児及び保護者により報告された喘息日記に基づく評価の双方が行われたが、小児の臨床試験では成人の臨床試験と異なり、患者の年齢特有の技術的、倫理的な制限をともなうことが一般的に知られており、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005においてもピークフロー(PEF)等の肺機能検査の測定可能年齢は一般的には6歳以上とされていることなどから、6歳未満の患児を対象とした試験では、喘息日記から収集される代表的な臨床症状である小発作回数を用いて有効性を評価したと説明した。また申請者は、6歳以上の患児を対象とした国内臨床試験(B201、B601、B701、B702試験)における小発作回数の観察期からの変化量と起床時PEFの変化量の相関について検討したところ、本薬5mgCTの市販後臨床試験であるB702試験の観察期の小発作回数は他の3試験に比べて低かったが、他の3試験における小発作回数と起床時PEFの改善値には、すべて負の相関(2週時: -0.35~-0.46、4週時: -0.33~-0.57、Spearman順位相関係数)があり、小発作回数が減少すれば起床時PEFが増加する傾向が認められたことから、1歳以上6歳未満の患児において、小発作回数を主要評価項目とすることに大きな問題はないものと考えた旨を説明した。

また、機構は、2歳以上6歳未満患児を対象とした国内臨床試験(C511試験)と1歳以上6歳未満患児を対象とした長期投与の国内臨床試験(C601試験)で小発作回数の推移に異なる傾向がみられる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、C601試験の4週時的小発作回数変化量はC511試験の約50%であった(C511試験; -2.93 ± 5.07 回/週、C601試験; -1.51 ± 3.07 回/週)が、①小発作回数の推移に影響を及ぼすことが予想される観察期の症状(「小発作が1回以上」)、併用薬の使用条件に関する選択基準及び除外基準は両試験で同一に設定されており、併用薬の使用状況(テオフィリン、気管支拡張薬、吸入クロモリン併用割合)に大きな偏りはなかったこと、②喘息の重症度はC511試験では軽症37.2%(16/43例)、中等症62.8%(27/43例)、C601試験では軽症54.5%(36/66例)、中等症45.5%(30/66例)とC511試験で重症度の高い患児がやや多く、小発作回数のベースラインもC511試験で高かった(C511試験; 4.85 ± 4.92 回/週、C601試験; 2.99 ± 3.47 回/週)ことなどから、両試験の小発作回数の推移が異なったのは対象患児の重症度及び小発作回数のベースラインの相違によるものと考えられる旨を説明した。

機構は、本申請の対象である1歳以上6歳未満の患児におけるPEF測定の実施可能性が低いこと、国内で6歳以上の患児でのPEFと小発作回数の変化量との相関傾向がみられていることなどを勘案すると、本申請において本剤使用時の臨床的意義と考えられる小発作回数の変化量を基に有効性を評価することに大きな問題はないものと考える。

(2) 安全性について

機構は、1歳以上6歳未満の日本人患児における安全性と体重及び年齢の安全性への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、① 1歳以上6歳未満の日本人患児に本剤4mg又は本薬4mgCTを投与した3試験(C511、C512、C601試験)において、有害事象の発現率は89.1%（122/137例）であり、重篤な有害事象は8.0%（11/137例）に認められたが、重篤な有害事象が発現した症例は、いずれも軽快又は回復していること、臨床検査値異常変動の有害事象は16.8%（23/137例）に認められたが、臨床検査値異常変動のため本薬の投与を中止した症例はなかったこと、② 6歳以上の日本人患児に本薬5mgCTを投与した5試験（B201、B501、B601、B701、B702試験）において有害事象は59.6%（137/230例）、臨床検査値異常変動の有害事象は9.6%（22/230例）に認められており、1歳以上6歳未満の患児の発現率がやや高かったが、一般に被験者の年齢が低いほど保護者と一緒に過ごす時間が長く、保護者の観察がより注意深くなると考えられること、1歳以上6歳未満及び6歳以上の臨床試験で発現した有害事象のうち、低年齢ほど発現率が高かった有害事象は、上気道の炎症、下痢、インフルエンザ、中耳炎、水痘、膿瘍疹、肺炎、ウイルス感染、結膜炎、発疹、手足口病及び熱性痙攣であり、主に感染症や風邪などで、治験薬と関係なく低年齢児において一般的にみられる事象でもあること、③ 1歳以上6歳未満の日本人患児対象の3試験（C511、C512、C601試験）において副作用は2.2%（3/137例）、臨床検査値異常変動の副作用は1.5%（2/137例）に認められ、6歳以上の日本人患児対象の5試験（B201、B501、B601、B701、B702試験）での副作用発現率（2.6%（6/230例））、臨床検査値異常変動の副作用発現率（2.6%（6/230例））と同様であったこと、④本薬の副作用として知られている肝機能障害、発疹、下痢、腹痛などに関連する有害事象としては、1歳以上6歳未満の日本人患児対象の3試験（C511、C512、C601試験）においては、発疹2.9%（4/137例）、蕁麻疹4.4%（6/137例）、下痢9.5%（13/137例）、腹痛2.2%（3/137例）等、6歳以上の日本人患児対象の5試験（B201、B501、B601、B701、B702試験）においては、ALT增加1.3%（3/228例）、AST增加0.9%（2/228例）、湿疹1.7%（4/230例）、蕁麻疹2.2%（5/230例）、下痢1.7%（4/230例）、腹痛6.1%（14/230例）等が認められており、1歳以上6歳未満患児と6歳以上患児で大きな相違は認められていないことなどから、1歳以上6歳未満の患児における安全性に大きな問題はないものと考えると説明した。

また、申請者は、1歳以上6歳未満の日本人患児対象の3試験（C511、C512、C601試験）において、体重によるサブグループ解析を実施した結果、①「15kg未満」及び「15kg以上」の有害事象発現率はそれぞれ92.9%（65/70例）、85.1%（57/67例）であり、大きな違いはみられなかったこと、②「15kg未満」及び「15kg以上」の臨床検査値異常変動の有害事象の発現率は、それぞれ20.0%（14/70例）、13.4%（9/67例）であり、低体重層患児で発現率が増加する傾向が認められたが、臨床検査値異常変動のため本剤の投与を中止した症例はなかったことから、安全性評価例数が少ないものの体重により安全性に大きな問題はないものと考えると説明した。さらに、申請者は、同様に年齢によるサブグループ解析を実施した結果、①有害事象発現率は1歳以上2歳未満93.5%（29/31例）、2歳以上3歳未満95.7%（22/23例）、3歳以上4歳未満87.5%（28/32例）、4歳以上5歳未満85.7%（24/28例）、5歳以上6歳未満82.6%（19/23例）と低年齢層患児で有害事象の発現率が高い傾向にあったが、副作用発現率には一定の傾向は認められなかったこと、②評価例数は少ないものの、1

歳以上 6 歳未満の患児で重篤な有害事象の発現した 11 例のうち、1 歳患児での発現は 6 例〔細菌感染、気管支肺炎、肺炎、上気道の炎症及び熱性痙攣、喘息、膿瘍疹及びブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群〕であり他の年齢層より多くみられたが、いずれも回復したこと、③臨床検査値異常変動の有害事象の発現率は 1 歳以上 2 歳未満 16.1% (5/31 例)、2 歳以上 3 歳未満 39.1% (9/23 例)、3 歳以上 4 歳未満 3.1% (1/32 例)、4 歳以上 5 歳未満 14.3% (4/28 例)、5 歳以上 6 歳未満 17.4% (4/23 例) と一定の傾向はみられなかつたことなどから低年齢層患児における安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、1 歳以上 6 歳未満の海外の安全性データについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、2 歳以上 6 歳未満の外国人患児対象の臨床試験成績（072 試験）における有害事象発現率は本薬群 88.1% (406/461 例)、プラセボ群 88.6% (202/228 例)、臨床検査値異常変動の有害事象の発現率は本薬群 3.5% (16/451 例)、プラセボ群 5.4% (12/224 例)、6 カ月以上 2 歳未満外国人患児を対象とした臨床試験成績（176 試験）における有害事象発現率は、本薬群 75.4% (132/175 例)、プラセボ群 76.5% (62/81 例)、臨床検査値異常変動の有害事象の発現率は本薬群 4.1% (7/170 例)、プラセボ群 1.3% (1/79 例) であり、安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

申請者は、海外市販後の自発報告において、肝機能障害、発疹、下痢、腹痛等の発現状況に 1 歳以上 6 歳未満患児と 6 歳以上患児とで目立った差異は認められず、また本邦市販後の 1 歳以上 6 歳未満患児における自発報告においては、発疹、全身性皮疹、皮膚剥脱が各 1 例、尋麻疹が 3 例で認められており、肝機能障害、下痢、腹痛等は認められていないことを説明した。また、申請者は、Churg-Strauss 症候群 (CSS) の発現状況について、最新の安全性データ ([REDACTED]; 海外発売～2007 年 1 月) における国内外での CSS 報告は 513 例であったが、このうち 1 歳以上 6 歳未満の患児での発現例は 2 例 (2 歳女児及び 4 歳男児) であり、1 例は患児の母親が代理ミュンヒハウゼン症候群であり情報が正確でない可能性があること、1 例は本薬投与後にアナフィラキシー反応様の斑点等が発現し、CSS が疑われたが、好酸球値は本薬投与前より減少していたことから 2 例とも CSS とは考えがたい旨を説明した。また、申請者は CSS と喘息治療との関連については、CSS の発現が報告されている複数の喘息治療薬には化学構造に共通性がないこと、ステロイド薬の漸減と CSS 症状の発現に強い相関性がみられることなどから、喘息治療に伴う CSS の発現は顕在化していなかつたか、もしくはステロイド薬減量による再燃のいずれかによるものとの見解も示されている (Weller PF *et al.* NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:175) こと、さらに CSS の好発年齢は 30～40 代 (難治性血管炎の診療マニュアル^{††}) とされており、喘息の発症から CSS と診断されるまでの期間の中央値は 4 年であり、ロイコトリエン受容体阻害薬の影響を受けないとの報告もある (Karina A. Keogh *et al.* *AM J Med* 2003;115:284-290) ことも勘案すると、本申請の対象である 1 歳以上 6 歳未満の患児においては、CSS の発現は大きな問題にならないものと考える旨をあわせて説明した。

機構は、1 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児を対象とした国内臨床試験において、臨床上特に問題となる副作用及び有害事象は発現しておらず、また、6 歳以上患児及との比較等においても安全性ア

^{††} 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 (班長 橋本博史)

ロファイルに特段の相違は認められることなどから、1歳以上6歳未満の患児における安全性について現時点で大きな問題はないと考えるが、国内臨床試験は少数例で実施されており十分な安全性評価がなされているとは判断し難いこと、年齢によるサブグループ解析の結果では低年齢層患児で有害事象の発現率が高い傾向がみられたこと、海外市販後において少数例ではあるものの6歳未満の患児においてもCSSの発現が認められていること等を勘案すると、製造販売後においても安全性を検討していく必要があると考える。

(3) 6歳以上の気管支喘息患児を対象とした本薬5mgCTの市販後臨床試験の結果等について

本薬5mgCTは「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」の条件を付した上で承認されているが、本薬5mgCTの承認審査時に提出された2つの市販後臨床試験の計画骨子と実際に行った市販後臨床試験の試験計画の変更点及び変更理由について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬5mgCTの承認審査時に市販後臨床試験として(i)「6～15歳の患児を対象、オキサトミドドライシロップを対照薬、主要評価項目を全般改善度としたオープン比較試験（目標症例数各群75例、計150例）」、(ii)「吸入ステロイドによる治療で効果不十分な6～15歳の患児を対象としたオープン試験（目標症例数60例）」を当初計画したが、試験(i)については、近年の臨床試験対象における患児の年齢範囲の上限は、一般に15歳未満とされていること、対照薬はプロンカルカスト水和物の第III相試験で用いたオキサトミドよりもケトチフェンの方が汎用されており適切と考えられたこと、主要評価項目は定量的で客観的な指標を用い、試験デザインはより検証的な試験とすべきと考えたことから、「6歳～15歳未満の患児対象（目標症例数各群90例、計180例）、主要評価項目を2週時ピークフロー改善値（起床時）としたケトチフェン対照二重盲検群間比較試験（5.3.5.4.4: B701）」に変更したこと、試験(ii)については、①小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの改訂、プロピオン酸フルチカゾンの普及により、吸入ステロイドを具体的にプロピオン酸ベクロメタゾン又はプロピオン酸フルチカゾンと規定すること、②近年の臨床試験における患児の年齢範囲の上限は一般に15歳未満とされていることから年齢の上限を変更すること、③本薬5mgの上乗せ効果がより明確になるように比較対照群（テオフィリン群）を設けることが適切と考えたことから、「観察期間中に効果判定可能な症状（繰り返す咳嗽又は小発作あるいは中発作）を有し、吸入ステロイド薬（BDP: 100～400μg/日又はFP: 100～200μg/日）を使用している6～15歳未満の患児対象（各群40例、計80例）、テオフィリン対照非盲検比較試験（5.3.5.4.6: B702）」に変更したことを説明した。

また、申請者は、試験(i)ケトチフェン対照二重盲検群間比較試験（B701試験）の結果から、①主要評価項目である2週時ピークフロー改善値（起床時）で、ケトチフェンに対する本薬5mgCTの非劣性が示され、安全性についても本薬5mgCT群はケトチフェン群と同様であったこと、②2週時ピークフロー改善値（起床時）及び4週時ピークフロー改善値（起床時）を体重30kg未満及び30kg以上のサブグループで解析したところ、本薬5mgCT群ではいずれも観察期に比べて有意な改善がみられ、安全性についても30kg以上と30kg未満でほぼ同様であったこと、③2週時ピークフ

ロー改善値（起床時）は年齢別で大きな違いはみられなかつたこと、また試験（ii）テオフィリン対照非盲検比較試験（B702 試験）の結果から、本薬 5 mg CT とテオフィリンとの安全性に大きな違いはみられなかつたことなどから、6 歳以上 15 歳未満の気管支喘息患児に対して、本薬 5 mg CT 投与時の有効性及び安全性が確認でき、承認条件である本薬の用法・用量設定の適切性及び安全性を確認することができたと考えると説明した。

機構は、提出された本薬 5 mg CT の市販後臨床試験成績から、本薬 5 mg CT の 6 歳以上 15 歳未満の「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。」の内容について確認できたものと考える。

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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、大きな問題は認められなかつた[#]。

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3、5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査が行われ、治験実施計画書からの逸脱等が認められたものの、特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、1 歳以上 6 歳未満の気管支喘息患児に対する本剤（細粒剤）の有効性は示されているものと判断する。また、本剤（細粒剤）の安全性については、現時点で重大な問題はなく、本剤（細粒剤）のベネフィットはリスクを上回るものと考えるが、安全性等については長期投与時の場合も含め製造販売後に調査が必要と考える。

また、提出されたシングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の市販後臨床試験成績から、シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の承認条件「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。」の内容について確認できたものと考える。

専門委員の検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、1 歳以上 6 歳未満の小児の気管支喘息について本剤（細粒剤）の輸入を承認して差し支えないと考える。

[#]なお、審査の過程において、承認申請資料の一部で資料間の整合性が十分でない点があり、機構は申請者に今後改善するよう求めたところ、申請者は、申請資料の整合性等の確保のための確認手順の明確化、申請資料等の確認担当者の教育等を実施すると説明した。

審査報告（2）

平成 19 年 5 月 18 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応が行われた。

1. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、提出された国内臨床試験成績等より多くの症例における長期投与時も含めた安全性情報等の集積が必要と判断し、製造販売後にさらに安全性及び有効性について検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、800例以上を対象とした長期特定使用成績調査（観察期間1年以上）を実施し、気管支喘息の重症度、年齢、体重、食事内容、併用薬等の情報を収集して安全性及び有効性に影響を及ぼす要因等につき検討する予定であること、また、医療機関向け資材及び患児及び保護者向け資材等も準備し、適切に情報提供を行う旨を説明した。

機構は、製造販売後調査を速やかに実施する必要があり、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであると考える。

その他、機構は、添付文書で、用量調節等に関する注意喚起を適切に行うように指示し、添付文書が改訂された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 気管支喘息

[用法・用量] 通常、1 歳以上 6 歳未満の小児にはモンテルカストとして 4mg（本剤 1 包）を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

また、機構は、提出されたシングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の市販後臨床試験成績から、シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5 の承認条件「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。」の内容について確認できたものと考える。