

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価の略語表

略号	名称
Cys LT ₁	システイニルロイコトリエンサブタイプ 1
FCT	フィルムコーティング錠
CT	チュアブル錠
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
PEF	ピークフロー
ALP	アルカリホスファターゼ
CK	クレアチンホスホキナーゼ
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ)
ALT (GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
CSS	Churg-Strauss syndrome：Churg-Strauss 症候群
FDA	米国食品医薬品局
NIH	米国国立衛生研究所

2.5 臨床に関する概括評価 目次

2.5.1	製品開発の根拠	2.5-1
2.5.1.1	本邦及び外国における成人及び6歳以上小児への適応	2.5-2
2.5.1.2	外国における6ヵ月以上6歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.2.1	外国における2歳以上6歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.2.2	外国における6ヵ月以上2歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.3	本邦における1歳以上6歳未満小児の新規臨床開発	2.5-3
2.5.1.3.1	背景：成人及び6歳以上小児の臨床推奨用量の設定	2.5-3
2.5.1.3.2	1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量の設定	2.5-3
2.5.1.3.2.1	用量推定根拠	2.5-3
2.5.1.3.2.2	血漿中薬物濃度及び臨床反応性の確認	2.5-4
2.5.1.3.3	症例数	2.5-4
2.5.1.3.4	参考とした有効性成績	2.5-4
2.5.1.3.5	参考とした安全性成績	2.5-5
2.5.1.3.6	臨床データパッケージ	2.5-5
2.5.1.3.7	2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511試験；5.3.5.2.2）	2.5-7
2.5.1.3.8	1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512試験；5.3.5.2.4）	2.5-8
2.5.1.3.9	1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601試験；5.3.5.2.6）	2.5-8
2.5.1.3.10	薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）（C523試験；5.3.1.1.2）	2.5-9
2.5.1.3.11	2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511試験；5.3.5.2.2）、1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512試験；5.3.5.2.4）及び1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601試験；5.3.5.2.6）の併合成績	2.5-9
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	2.5-11
2.5.2.1	臨床試験及び使用製剤	2.5-11
2.5.2.2	細粒剤投与時の用量相関性及び食事の影響	2.5-12
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	2.5-13
2.5.3.1	健康成人及び6歳以上小児における薬物動態試験成績	2.5-13
2.5.3.1.1	健康成人における試験成績	2.5-13
2.5.3.1.2	6歳以上小児における試験成績	2.5-14
2.5.3.1.3	肝機能不全患者における試験成績	2.5-14
2.5.3.1.4	薬物間相互作用	2.5-15
2.5.3.2	1歳以上6歳未満小児における薬物動態試験成績	2.5-15
2.5.3.2.1	小児用量の推定	2.5-15
2.5.3.2.2	1歳以上6歳未満小児における臨床試験成績	2.5-16
2.5.3.3	結論	2.5-16

2.5.4	有効性の概括評価	2.5-17
2.5.4.1	本邦の1歳以上6歳未満小児試験成績	2.5-17
2.5.4.2	本邦の1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児の有効性の比較	2.5-18
2.5.4.3	本邦の1歳以上6歳未満小児の年齢及び体重別の有効性	2.5-19
2.5.4.4	本剤の有効性に対する併用薬剤の影響	2.5-22
2.5.4.5	本剤の長期投与時の有効性	2.5-22
2.5.4.6	本邦の1歳以上6歳未満小児試験成績の外国試験成績との比較	2.5-23
2.5.4.7	有効性のまとめ	2.5-24
2.5.5	安全性の概括評価	2.5-25
2.5.5.1	有害事象	2.5-25
2.5.5.1.1	比較的良好とみられる有害事象	2.5-27
2.5.5.1.2	死亡	2.5-29
2.5.5.1.3	その他の重篤な有害事象	2.5-29
2.5.5.1.4	その他の重要な有害事象	2.5-29
2.5.5.1.5	安全率	2.5-30
2.5.5.2	臨床検査値の評価	2.5-30
2.5.5.2.1	治験期間を通しての臨床検査値	2.5-30
2.5.5.2.2	個々の臨床的に重要な異常	2.5-30
2.5.5.3	特別な患者集団及び状況下における安全性	2.5-30
2.5.5.3.1	自覚症状・他覚所見	2.5-30
2.5.5.3.2	臨床検査値異常変動	2.5-31
2.5.5.3.3	過量投与	2.5-31
2.5.5.3.4	薬物乱用	2.5-31
2.5.5.3.5	離脱症状及び反跳現象	2.5-31
2.5.5.4	他のロイコトリエン受容体拮抗薬の使用で発現することが知られている有害事象	2.5-32
2.5.5.5	市販後の使用経験	2.5-32
2.5.5.6	安全性評価のまとめ	2.5-33
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	2.5-34
2.5.6.1	モンテルカストのベネフィット	2.5-34
2.5.6.1.1	1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性	2.5-34
2.5.6.1.2	高い服薬コンプライアンス	2.5-34
2.5.6.2	モンテルカストのリスク	2.5-35
2.5.6.2.1	用法に関連したリスク	2.5-35
2.5.6.2.2	Churg-Strauss 症候群	2.5-36
2.5.6.2.3	食物－薬物及び薬物－薬物相互作用を含む既知又は可能性のある相互作用の患者に対するリスク	2.5-37

2.5.6.3 結論 2.5-37

2.5.7 参考文献..... 2.5-38

2.5.1 製品開発の根拠

気管支喘息は、成人同様、小児においても重要な気道の慢性炎症性疾患であり、喘息症状の管理を誤ると死に至る場合があり、その適切な治療及び管理が重要である。本邦における有症率は、平成 6 年（1994 年）の調査で乳幼児 4.2%、小児 4.0%と報告され、近年増加傾向にある [5.4.38]。また、小児気管支喘息発症年齢のピークは 1～2 歳であり、小児気管支喘息患者全体の約 60%が 2 歳までに、80～90%が 6 歳までに発症すると報告されている [5.4.38]。したがって、1 歳以上 6 歳未満の時期は、小児気管支喘息において特に注意すべき年齢と考えられる。

1 歳以上 6 歳未満の小児患者に対する治療は、「小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2005」では、急性発作と長期管理の治療に分類されている。更に、小児気管支喘息患者の治療法は、2 歳未満小児、2 歳以上 6 歳未満小児、6 歳以上小児の 3 つに分類されている [5.4.38]。発作治療薬としては吸入 β_2 刺激薬、アミノフィリン点滴静注、ステロイド薬静注が汎用され、長期管理薬としては抗アレルギー薬（吸入・経口）、テオフィリン製剤、吸入ステロイド薬、 β_2 刺激薬（吸入・経口・貼付）が使用されている。2 歳未満小児及び 2 歳以上 6 歳未満小児に対する治療法は年長の 6 歳以上小児及び成人気管支喘息と同様で、気道閉塞と気道炎症に対する薬物治療が行われており、各年齢層における治療法は類似している。しかし、吸入薬については、特に 2 歳未満の乳児では使用が困難なため、長期使用に当たってはコンプライアンスの低下が懸念され [5.4.38]、吸入ステロイド薬については、嗄声及び身長発達に対する抑制等が懸念されている [5.4.9]。また、本邦において広く用いられているテオフィリン製剤は治療薬物濃度域が狭く、消化管障害や精神神経症状等が発現し、特に乳幼児では痙攣と重篤な中枢神経系後遺症の発生が報告されており、慎重な投与が求められている [5.4.10 及び 38]。更に、フマル酸ケトチフェン、オキサトミド、メキタジンといった従来の経口抗アレルギー薬の多くは、効果発現までに 1～2 ヶ月を要すると言われている [5.4.38]。このように、6 歳未満小児気管支喘息に対する治療は、年長の小児患者と比べて発作のコントロールや長期管理の面で一段と困難を伴う。

一方、抗炎症作用及び気管支拡張作用の両方を有するロイコトリエン受容体拮抗薬は、前述のガイドラインにおいて長期管理薬として抗アレルギー薬に分類されているが、従来の抗アレルギー薬と比べて効果発現が早く、かつ長期使用でも効果が減弱せず、安全性も高いことから、間欠型から重症持続型まで幅広い範囲の重症度の喘息に対する治療薬として使用されている。現在、本邦で 6 歳未満小児を対象として承認されているロイコトリエン受容体拮抗薬は、1 歳以上の小児に対して使用されているプラナルカスト水和物（以下、プラナルカスト）のみであるが、体重による用量調節及び 1 日 2 回の投与が必要である。

以上の点から、投薬が容易で、1 日 1 回投与が可能であり、速やかに効果を発現し、高い有効性、安全性及び広い治療域を有する新たな治療薬の開発が望まれている。

モンテルカストナトリウム（以下、モンテルカスト）は選択的なシステイニルロイコトリエンサブタイプ 1（Cys LT₁）受容体拮抗薬である。本剤は低年齢の小児に対して服用が容易な細粒剤で、1 日 1 回就寝前投与で十分な効果が得られ、安全性が高い薬剤である。本剤は外国において先行して開発され、平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、世界 62 カ国において 6 歳未満小児に対する適応を取得している。本邦においても、以上のような状況を踏まえ、軽症から中等症の 1

歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象に本剤の開発を行うこととした。

2.5.1.1 本邦及び外国における成人及び 6 歳以上小児への適応

モンテルカストは、平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、下記の用法・用量で、成人及び 6 歳以上小児に対する適応が本邦を含む世界各国で承認されている。

用法・用量：

〔FCT（フィルムコーティング錠）〕成人に対して 10 mg を 1 日 1 回就寝前経口投与する。

〔CT（チュアブル錠）〕6 歳以上小児に対して 5 mg を 1 日 1 回就寝前経口投与する。

2.5.1.2 外国における 6 ヶ月以上 6 歳未満小児の臨床開発

外国における 6 歳未満の小児気管支喘息に対するモンテルカストの開発は、まず 2 歳以上 6 歳未満の小児を対象とし、その後、6 ヶ月以上 2 歳未満の小児を対象として実施された。

2.5.1.2.1 外国における 2 歳以上 6 歳未満小児の臨床開発

外国における 2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息に対するモンテルカストの開発は、ICH ガイドライン（E11）に基づいて実施された。

1.5.2.1.1 外国における 2 歳以上 6 歳未満小児適応の開発の経緯で記載したように、2 歳以上 6 歳未満小児用量は回帰分析により 4 mg と推定され、本用量の妥当性は薬物動態試験（066 試験；5.3.3.5.1）、二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）及び 072 試験；5.3.5.1.1 の延長試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2）によって確認された。本適応に関しては、下記の用法・用量で平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、本邦を除く世界各国で承認されている。

用法・用量：

〔CT〕2 歳以上 6 歳未満小児に対して 4 mg を 1 日 1 回就寝前経口投与する。

2.5.1.2.2 外国における 6 ヶ月以上 2 歳未満小児の臨床開発

6 ヶ月以上 2 歳未満の小児気管支喘息患者において、低年齢児においても安全に服薬できる剤型として細粒剤が開発された。

2 歳以上 6 歳未満小児と同様の手法を用いて、6 ヶ月以上 2 歳未満小児用量が 4 mg と推定され、本用量の妥当性は薬物動態試験（136/138 試験；5.3.3.5.2）、二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3）及び長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4）によって確認された。

また、生物学的同等性試験（183 試験；5.3.1.2.2）の結果、CT と細粒剤が生物学的に同等であったことから、2 歳以上 6 歳未満小児に対しても細粒剤（4 mg）の剤型が追加された。

なお、本適応に関しては、下記の用法・用量で平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、本邦を除

2.5 臨床に関する概括評価

いて米国、ヨーロッパ諸国等、世界各国で承認されている。

用法・用量：

〔細粒剤〕 6 ヶ月以上 6 歳未満小児* に対して 4 mg を 1 日 1 回就寝前経口投与する。

* 1 歳以上 6 歳未満又は 2 歳以上 6 歳未満で承認されている国もある。

2.5.1.3 本邦における 1 歳以上 6 歳未満小児の新規臨床開発

本邦における 6 歳未満小児に対する開発は、まず 2 歳以上 6 歳未満の小児を先行し、その後 1 歳小児まで対象年齢を拡大した。

2.5.1.3.1 背景：成人及び 6 歳以上小児の臨床推奨用量の設定

モンテルカストは、本邦の成人気管支喘息患者を対象とした用量設定試験成績（プラセボ、1 mg、10 mg、20 mg）〔5.4.11〕から成人の臨床推奨用量が 10 mg と設定された。次に、モンテルカストの 6 歳以上小児の臨床推奨用量は、喘息の病態及び治療法が成人と 6 歳以上小児で類似することから、成人の臨床推奨用量（10 mg）投与時の薬物動態との比較から 5 mg と推定した。その後、6 歳以上小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験を用量 5 mg で実施し、成人に臨床推奨用量である 10 mg を投与した場合の臨床反応性との類似性を確認し、6 歳以上小児の臨床推奨用量を 5 mg と設定した。現在、10 mg FCT 及び 5 mg CT が成人及び 6 歳以上小児に対してそれぞれ承認されている。

2.5.1.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量の設定

2.5.1.3.2.1 用量推定根拠

本邦での 1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量の設定については、平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）及び平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）の助言を踏まえて実施した。病態及び治療法の類似性は、6 歳未満小児と 6 歳以上小児についても同様であり、年長の 6 歳以上小児の薬物動態から、1 歳以上 6 歳未満小児の用量を推定し、その推定用量を用いて実施した臨床試験で、1 歳以上 6 歳未満小児の血漿中薬物濃度及び臨床反応性が年長の 6 歳以上小児と類似した場合、当該用量を 1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量として設定できると考えた。また、6 歳未満小児の有効性を示すために年長の 6 歳以上小児及び成人の臨床試験成績を外挿できると考えた。

そこで、本邦及び外国の 6 歳以上小児、及び外国の 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験成績をもとに、回帰分析を実施し、得られた $AUC_{0-\infty}$ と体重の関係から本邦における 2 歳以上 6 歳未満及び 1 歳小児の臨床推奨用量は、いずれの年齢層でも 4 mg と推定された（2.7.2.2.1.1 小児用量の推定）。

2.5.1.3.2.2 血漿中薬物濃度及び臨床反応性の確認

次に、推定した用量（4 mg）を用いて、2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2、CT）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6、細粒剤）を実施し、有効性及び安全性の検討に加え、4 週投与終了後（又は中止時）の T_{max} 付近（投与 1 ～3 又は 4 時間後）又は翌日の 1 時点での血漿中薬物濃度を測定した。1 歳小児については、1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4、細粒剤）を実施し、安全性及び血漿中薬物濃度の面から 4 mg 投与の妥当性を予備的に確認した後、C601 試験；5.3.5.2.6 において有効性を含めて検討した。その結果、1 歳小児の血漿中薬物濃度及び臨床反応性は、2 歳以上 6 歳未満小児と類似していたことから 1 歳小児を 2 歳以上 6 歳未満小児の年齢層に併せて評価することは妥当と考えた。

CT と細粒剤が生物学的に同等（CT vs. 細粒剤 [最終製剤]、183 試験；5.3.1.2.2）であることから、これら 3 試験（C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6）の成績を併合した。1 歳以上 6 歳未満小児に用量 4 mg を投与したときの血漿中薬物濃度及び臨床反応性（血漿中薬物濃度及び安全性；C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6、有効性；C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6）は、年長の 6 歳以上小児に臨床推奨用量 5 mg を投与した臨床試験成績 [薬物動態試験（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁）、第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）及び長期投与試験（B601 試験治療期；5.3.5.2.7）] と類似していた。以上より、1 歳以上 6 歳未満小児における臨床推奨用量として 4 mg が妥当と判断した。

2.5.1.3.3 症例数

平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）及び平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）での議論に基づき、既承認の類薬の症例数や、1 歳以上 6 歳未満という低年齢小児における臨床試験の実施可能性を検討した結果、100 例を超える症例数を集積することにより、モンテルカスト 4 mg の有効性及び安全性の評価が可能と判断した。

2.5.1.3.4 参考とした有効性成績

平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）での助言に基づき、本邦では非盲検非対照試験しか行っていないが、モンテルカスト 4 mg のプラセボとの有効性の比較については、外国の 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）と比較することにより検討し、その有効性はプラセボを上回っていることが示された。この比較の妥当性は平成■■年（20■■年）■■月■■日の■■相談（医機治発第■■号、平成■■年■■月■■日）で認められた。また類薬との有効性の比較については、本邦の 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）、6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702 試験；5.3.5.4.6）及び成人第Ⅲ相二重盲検比較試験成績（A301 試験；5.4.8 承認時概要 367 頁）を参考にして評価することが可能と判断した。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.3.5 参考とした安全性成績

安全性については、本邦の 6 歳以上小児長期投与試験（B601 試験治療期；5.3.5.2.7 及び B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8）、二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）及び 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702 試験；5.3.5.4.6）、外国の 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3）及び 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4）、2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）及びその延長試験である長期投与試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2）成績も参考とし、総合的に考察した。

2.5.1.3.6 臨床データパッケージ

上記方針に基づく本申請のデータパッケージ、参考とした前回承認時の内容及び本邦評価資料一覧を表 2.5.1.3.1、2 及び 3 にそれぞれ示す。

表 2.5.1.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児適応申請におけるデータパッケージ

評価資料 (本邦試験)		参考資料	
		本邦試験	外国試験
有効性	・ 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2) ・ 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6)	・ 6 歳以上小児長期投与試験 (B601 試験治療期 ; 5.3.5.2.7 ・ B601 試験継続提供期 ; 5.3.5.2.8) ・ 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験 (B701 試験 ; 5.3.5.4.4) ・ 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験 (B702 試験 ; 5.3.5.4.6)	・ 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験 (072 試験 ; 5.3.5.1.1)
	・ 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2) ・ 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験 (C512 試験 ; 5.3.5.2.4) ・ 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6)	・ 6 歳以上小児長期投与試験 (B601 試験治療期 ; 5.3.5.2.7 ・ B601 試験継続提供期 ; 5.3.5.2.8) ・ 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験 (B701 試験 ; 5.3.5.4.4) ・ 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験 (B702 試験 ; 5.3.5.4.6)	・ 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験 (136/138 試験 ; 5.3.3.5.2) ・ 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験 (176 試験 ; 5.3.5.1.3) ・ 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験 (232 試験 ; 5.3.5.1.4) ・ 2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験 (066 試験 ; 5.3.3.5.1) ・ 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験 (072 試験 ; 5.3.5.1.1) ・ 2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (072EXT 試験 ; 5.3.5.1.2)
	・ 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2) ・ 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験 (C512 試験 ; 5.3.5.2.4) ・ 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6) ・ 薬物動態試験 (細粒剤投与時の食事の影響) (C523 試験 ; 5.3.1.1.2)		・ 生物学的同等性試験 (CT vs. 細粒剤 [非最終製剤]) (090 試験 ; 5.3.1.2.1) ・ 生物学的同等性試験 (CT vs. 細粒剤 [最終製剤]) (183 試験 ; 5.3.1.2.2) ・ 用量相関性試験 (127 試験 ; 5.3.1.1.3) ・ 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験 (136/138 試験 ; 5.3.3.5.2) ・ 2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験 (066 試験 ; 5.3.3.5.1)

表 2.5.1.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児適応申請に参考とした前回承認時の内容

有効性	安全性	薬物動態
・ 6 歳以上小児 第Ⅱ相オープン試験 （B201 試験；5.4.8 承認時 概要 464 頁） ・ 成人 第Ⅲ相二重盲検比較試験 （A301 試験；5.4.8 承認時 概要 367 頁）	・ 6 歳以上小児 薬物動態試験 （B501 試験；5.4.8 承認時 概要 460 頁） ・ 6 歳以上小児 第Ⅱ相オープン試験 （B201 試験；5.4.8 承認時 概要 464 頁）	・ 6 歳以上小児 薬物動態試験 （B501 試験；5.4.8 承認時 概要 319～320 頁）

表 2.5.1.3.3 評価資料一覧（本邦試験）

	被験者 集団	組入れ 症例数	投与期間	血漿中薬物 濃度評価例数	有効性評価 例数	安全性評価 例数
2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験 （C511 試験；5.3.5.2.2）	2 歳以上 6 歳未満 小児患者	48	4 週間	45 ^{*1}	43	48
1 歳小児 第Ⅱ相非盲検非対照試験 （C512 試験；5.3.5.2.4）	1 歳 小児患者	18	4 週間	16 ^{*1}	—	17
1 歳以上 6 歳未満 長期投与試験 （C601 試験；5.3.5.2.6）	1 歳以上 6 歳未満 小児患者	72	8 週間	67 ^{*1}	66	72
		1 歳：14		1 歳：13	1 歳：13	1 歳：14
1 歳以上 6 歳未満 小児臨床試験 合計	1 歳以上 6 歳未満 小児患者	138	4～8 週間	128 ^{*1}	109	137
		1 歳：32		1 歳：29	1 歳：13	1 歳：31
薬物動態試験 （細粒剤投与時の食事の 影響）（C523 試験； 5.3.1.1.2）	健康成人	12	単回、 2 期 ^{*2}	11 ^{*3}	—	—

^{*1} 1 ポイント／症例

^{*2} 各投与の間には 1 週間の間隔を設ける。

^{*3} 各期 14 ポイント／症例

2.5.1.3.7 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）

本邦における 6 歳未満小児への適応年齢拡大に向けて、外国同様、まず 2 歳以上 6 歳未満の小児を対象とした開発を計画した。すなわち、本邦の成人及び 6 歳以上小児の薬物動態試験成績から 2 歳以上 6 歳未満小児用量を推定し、非盲検非対照臨床試験においてその用量の有効性、安全性を確認し、また成人又は 6 歳以上小児と臨床反応性を比較して、用量の妥当性を確認した上で承認申請を行うことを計画した。成人又は年長小児との比較のパラメータとしては、発作回数を用いることとした。以上の計画の妥当性について、平成■年（20■年）■月■日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）との治験相談（■相談：医機治発第■号、平成■年■月■日）[5.4.3] を実施した。

その結果、次のような助言を得た。■

2.5 臨床に関する概括評価

この助言に基づき、国内外の 6 歳以上小児の薬物動態試験成績をもとに回帰分析を行い、得られた $AUC_{0-\infty}$ と体重との関係から 2 歳以上 6 歳未満小児用量を 4 mg と推定した。

平成 年 (20 年) 月より 2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相オープン試験 (C511 試験) を実施し、モンテルカスト 4 mg CT での有効性、安全性及び血漿中薬物濃度 (1 ポイント/患者) を検討した。更に、試験デザインが非盲検非対照であったことから、平成 年 (20 年) 月 日の 相談時 (医機治発第 号、平成 年 月 日)

[5.4.4] の助言に基づき、外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験成績 (072 試験) と「日中に喘息発作のあった日数の割合」及び「日中に喘息症状のあった日数の割合」を比較し、モンテルカスト 4 mg 投与がプラセボを上回ることを確認した。この再解析手法の妥当性は、平成 年 (20 年) 月 日に実施した医薬品機構との治験相談 (相談：医機治発第 号、平成 年 月 日) [5.4.5] において認められた。

2.5.1.3.8 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験 (C512 試験；5.3.5.2.4)

外国における場合と同様、本邦においても更に低年齢の 1 歳小児へと開発対象年齢の拡大を計画した。剤型については 6 歳未満小児に汎用されており、かつ 2 歳未満の小児に投与可能な細粒剤を開発することとした。

本邦における 1 歳小児の臨床推奨用量は、2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験 (C511 試験；5.3.5.2.2) と同様の手法を用いて設定した。国内外の 6 歳以上小児及び外国の 2 歳以上 6 歳未満小児薬物動態試験成績を用いて回帰分析を行い、 $AUC_{0-\infty}$ と体重との関係から 1 歳の小児標準体重範囲において、6 歳以上小児に臨床推奨用量を投与した際の $AUC_{0-\infty}$ に最も近くなる用量を 4 mg と推定した。

平成 年 月 日に実施した医薬品機構による治験相談 (相談：医機治発第 号、平成 年 月 日) [5.4.6] に基づき、平成 年 (20 年) 月より 1 歳小児に対して、まず治療期間 4 週間の第Ⅱ相非盲検非対照試験 (C512 試験；5.3.5.2.4) を実施した。その結果、安全性及び血漿中薬物濃度 (1 ポイント/患者) の面から、本剤 4 mg 細粒剤を 1 歳小児に投与することは妥当と判断した。

2.5.1.3.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (C601 試験；5.3.5.2.6)

本剤 4 mg 細粒剤での安全性及び有効性を評価する長期投与試験の実施に際し、平成 年 (20 年) 月 日に医薬品機構との治験相談 (相談：医機治発第 号、平成 年 月 日) [5.4.6] を実施した。本相談においては、

助言を受けた。この助言を踏まえ、本長期投与試験の目標症例数を 60 例と設定

し、これまでに実施した 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験での 48 例と合わせて、全体で 100 例を超える症例を集積することとした。

平成■年（20■年）■月から、1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした治療期間 8 週間の長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）を開始した。本試験では 4 mg 細粒剤を 8 週間投与した際の安全性、有効性及び 4 週投与終了後（又は 4 週投与以前の中止時）の血漿中薬物濃度（1 ポイント／患者）を検討した。2 歳以上 6 歳未満小児については、既に第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）での投与経験があったが、1 歳小児については投与経験がなかったことから、2 歳以上 6 歳未満小児のみ組入れ可能という条件で本試験を開始した。一方、1 歳小児については 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）において 4 mg 細粒剤投与の妥当性が推定された場合、本試験への 1 歳小児の組入れを開始し、1 歳小児での長期投与データを集積することとした。その結果、1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児の血漿中薬物濃度に明確な違いはなかった。また、1 歳小児の臨床反応性が、2 歳以上 6 歳未満小児と類似することを確認し、1 歳小児を 2 歳以上 6 歳未満小児の年齢層と併せて評価することが妥当と判断した。次に、1 歳以上 6 歳未満小児の血漿中薬物濃度及び臨床反応性が 6 歳以上小児と類似していることを確認し、1 歳以上 6 歳未満小児に本剤 4 mg 細粒剤を投与することは妥当と判断した。

なお、本試験は保護者が希望した場合、被験者に対し本剤承認までの継続提供を実施している。平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、治療期開始から継続提供期まで副作用及び問題となる重篤な有害事象の発現はなく、平均 60 週、中央値 47 週（8～201 週、投与中の 2 例を除く）における長期投与時の安全性が確認されている（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）。

2.5.1.3.10 薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）（C523 試験；5.3.1.1.2）

「医薬品の臨床薬物動態試験について」（医薬審発第 796 号、平成 13 年 6 月 1 日）に基づき、本剤 4 mg 細粒剤投与時の血漿中薬物動態に対する食事の影響を検討するために、平成■年（20■年）■月より健康成人を対象として最終製剤を用いた薬物動態試験を実施した。その結果、食事摂取により、C_{max} が低下し T_{max} が遅延したが、AUC_{0-∞}は変化しなかった。以上より、4 mg 細粒剤は食事摂取の有無にかかわらず投与可能であることが示唆された。

2.5.1.3.11 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）、1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）の併合成績

前述のように、CT と細粒剤は生物学的に同等である（CT vs. 細粒剤 [最終製剤]、183 試験；5.3.1.2.2）ことから、1 歳以上 6 歳未満小児の臨床試験成績として第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）及び長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）の 2 試験の成績を併合し、その血漿中薬物濃度及び臨床反応性が 6 歳以上小児と類似していることを確認した。更に、本併合成績についても第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）と同様に外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）と比較し、モンテルカスト 4 mg の有効性はプラセボを上回ることを確認した。なお、1 歳以上 6 歳未満小児の血漿中薬物濃度及び安全性に関

2.5 臨床に関する概括評価

以上の結果、1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者に対する本剤 4 mg 細粒剤の有効性及び安全性が確認された。更に、本邦の 6 歳以上小児長期投与試験（B601 試験治療期；5.3.5.2.7 及び B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8）、二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）、6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702 試験；5.3.5.4.6）及び成人第Ⅲ相二重盲検比較試験（A301 試験；5.4.8 承認時概要 367 頁）、外国の 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3）、6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4）、2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）及びその延長試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2）成績を加えて有効性及び安全性を総合的に考察し、本剤 4 mg 細粒剤が 1 歳以上 6 歳未満小児の喘息治療に適する薬剤であると判断した。

以上の成績から、モンテルカストの１歳以上６歳未満の小児気管支喘息に対する有効性、安全性が確認されたと判断し、平成〇〇年（２０〇〇年）〇月〇日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による対面助言（〇〇相談：薬機審長発第〇号、平成〇〇年〇月〇日）[5.4.7]を受けた。その助言を踏まえて本申請資料を作成し、１歳以上６歳未満の小児気管支喘息の適応に関する承認申請を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験及び使用製剤

6 歳未満小児喘息患者を対象にモンテルカストを開発するため、細粒剤又は CT を用いて実施したモンテルカストの本邦臨床試験は 4 試験あり、これら臨床試験成績はいずれも評価資料とした。また、細粒剤又は CT を用いて実施した外国臨床試験 9 試験の試験成績も評価の参考とした。これらの試験について表 2.5.2.1.1 にまとめる。

表 2.5.2.1.1 6 歳未満小児喘息適応開発のために CT 又は細粒剤を用いて実施した臨床試験				
試験番号	試験内容	被験者	評価	使用製剤 [†]
本邦臨床試験（評価資料）				
C511； 5.3.5.2.2	第Ⅱ相オープン試験	2 歳以上 6 歳未満小児患者	血漿中濃度、安全性、有効性	4 mg CT
C512； 5.3.5.2.4	第Ⅱ相非盲検非対照試験	1 歳小児患者	血漿中濃度、安全性	4 mg 細粒剤（最終製剤）
C601； 5.3.5.2.6	長期投与試験	1 歳以上 6 歳未満小児患者	血漿中濃度、安全性、有効性	4 mg 細粒剤（最終製剤）
C523； 5.3.1.1.2	食事の影響試験	健康成人	薬物動態、安全性	4 mg 細粒剤（最終製剤）
外国臨床試験（参考資料）				
066； 5.3.3.5.1	単回投与試験	2 歳以上 6 歳未満小児患者	薬物動態、安全性	4 mg CT
072； 5.3.5.1.1	二重盲検比較試験	2 歳以上 6 歳未満小児患者	安全性、有効性	4 mg CT
072EXT； 5.3.5.1.2	長期投与試験	2 歳以上 6 歳未満小児患者	安全性	4 mg CT
090； 5.3.1.2.1	生物学的同等性試験（CT vs.細粒剤）	健康成人	薬物動態、安全性	4 mg 細粒剤（非最終製剤）、4 mg CT
127； 5.3.1.1.3	用量相関性試験	健康成人	薬物動態、安全性	2、4、6 mg 細粒剤（非最終製剤）
136/138； 5.3.3.5.2	単回投与試験	6 ヶ月以上 2 歳未満小児患者	薬物動態、安全性	4 mg 細粒剤（非最終製剤）
176； 5.3.5.1.3	二重盲検比較試験	6 ヶ月以上 2 歳未満小児患者	安全性	4 mg 細粒剤（最終製剤）
183； 5.3.1.2.2	生物学的同等性試験（CT vs.細粒剤）	健康成人	薬物動態、安全性	4 mg 細粒剤（最終製剤）、4 mg CT
232； 5.3.5.1.4	長期投与試験	6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児患者	安全性	4 mg 細粒剤（最終製剤）

[†] 4 mg CT はすべて外国における市販製剤

4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性については、外国で健康成人を対象に 2 試験（090 試験；5.3.1.2.1（2.7.1.2.2.1）及び 183 試験；5.3.1.2.2（2.7.1.2.2.2））が実施され、いずれの試験においても 4 mg CT と 4 mg 細粒剤は生物学的に同等であった。

2.5.2.2 細粒剤投与時の用量相関性及び食事の影響

細粒剤の用量相関性について外国で健康成人を対象とした試験が実施され、モンテルカストの薬物動態は2～6 mgの用量で線形性を示した（127 試験；5.3.1.1.3（2.7.1.2.4））。

細粒剤投与時のモンテルカストの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験は、本邦〔2.7.1.2.3.2 食事の影響（和食）（C523 試験；5.3.1.1.2）〕及び外国〔2.7.1.2.3.3 食事の影響（高脂肪食）（183 試験；5.3.1.2.2）〕で健康成人を対象に実施された。和食（C523 試験；5.3.1.1.2）及び高脂肪食（183 試験；5.3.1.2.2）の摂取により、いずれも C_{max} が有意に低下し（約40%）、 T_{max} が有意に遅延したが（3.4～4.1 時間）、 $AUC_{0-\infty}$ はほとんど変化しなかった。このようにモンテルカストの T_{max} が遅延するのは、主として食事摂取により胃内容物排出時間が延長するためと推測される。モンテルカストは1日1回長期に反復投与される薬剤であり、食事摂取により $AUC_{0-\infty}$ が変化しないことから、吸収の遅延は、臨床上の問題にはならないと考えられる。更に、外国において小児用の柔らかい食物（アップルソース）とともに細粒剤を服用したときのモンテルカストの薬物動態への影響を検討した〔2.7.1.2.3.1 アップルソースの影響（090 試験；5.3.1.2.1）〕。健康成人にアップルソースとともに細粒剤を投与したところ、単独投与に比べて T_{max} が1.3 時間遅延したが、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は変わらず、臨床的に意味のある変化はなかった。以上のことから、4 mg 細粒剤は、食事摂取の有無にかかわらず投与可能であると考えられる。また、本剤を食物に混ぜたときのモンテルカストの安定性はベビーフード（アイスクリーム、にんじん、ごはん、アップルソース等）、調製ミルク及び母乳で確認されており、混合後少なくとも15分までは服用にあたり問題にならないと考えられた（2.3.P.8.4 食品との安定性）。したがって、ベビーフードのような柔らかい食物等と混合して投与する場合、少量の食物等と混合し、混合後は直ちに（15分以内）服用することとした。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

成人及び6歳以上小児を対象としたモンテルカストの薬物動態は、初回新薬承認申請[10 mg FCT（成人）及び5 mg CT（6歳以上小児）1日1回経口投与]時までには検討した。これらの試験成績は既に評価されている。その後、1歳以上6歳未満小児への適応年齢拡大に伴い、低年齢小児の臨床用量を検討した。

本項では、最初に成人及び6歳以上小児の薬物動態試験成績についてまとめ、次いで申請対象である1歳以上6歳未満小児の臨床薬物動態試験成績について概括する。

2.5.3.1 健康成人及び6歳以上小児における薬物動態試験成績

本項にモンテルカストの主要な薬物動態試験成績をまとめた。これらの試験は初回申請時までには実施し、試験成績は既に評価されている。

2.5.3.1.1 健康成人における試験成績

健康成人における薬物動態

本邦において健康成人男性にモンテルカスト FCT 2～50 mg を単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量に比例して増加した [5.4.8 承認時概要 309～310 頁]。また、外国で健康成人にモンテルカスト FCT を 1～50 mg の用量で単回経口投与したときも、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量におおむね比例して増加した [5.4.8 承認時概要 314 頁]。本邦で健康成人男性に臨床推奨用量 10 mg（FCT）を単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は 3840 ± 906 ng・hr/mL であった。モンテルカストは 3.9 時間に C_{max} (526 ± 138 ng/mL) に達し、4.57 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で消失した [5.4.8 承認時概要 309～310 頁]。外国で健康成人にモンテルカスト 3 mg を静脈内投与したとき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 [5.4.8 承認時概要 289 頁]。

また、本邦でモンテルカスト 10 mg FCT を健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、モンテルカストの投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と 7 日目の AUC_{0-24hr} は同程度であった。投与 1～7 日目でトラフ濃度も上昇せず、蓄積がないことが示唆された [5.4.8 承認時概要 313～314 頁]。

In vitro の検討で、モンテルカストのヒト血漿蛋白との非結合型分率は 0.45% であり、生理的な濃度のアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白の両方に 99% 以上結合した。また、血球移行性は低く、赤血球／血漿中薬物濃度比は約 0.2 であった [5.4.8 承認時概要 291 頁]。

モンテルカストのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝には主に CYP3A4 及び 2C9 が関与し、CYP3A4 はスルホキシド体及び 21 位水酸化体、CYP2C9 は 36 位水酸化体の生成への関与が示唆された [5.4.8 承認時概要 306～307 頁]。*In vivo* での主代謝経路は 36 位の酸化的代謝であるが、健康成人に臨床推奨用量 10 mg 投与したときの血漿中には代謝物は検出されなかった [5.4.8 承認時概要 303～304 頁]。

外国で健康成人に [^{14}C]モンテルカストを 102 mg 経口投与したところ、投与量の 86.3% の放射

能が糞中に排泄され、尿中回収率は 0.118%であった。モンテルカスト及びその代謝物の主排泄経路は胆汁を介する糞中排泄であると考えられる [5.4.8 承認時概要 308 頁]。

食事の影響

本邦で健康成人男性にモンテルカスト 10 mg FCT を空腹時及び食後（和食）経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は食後投与でそれぞれ 23%及び 27%増加した（ $p<0.05$ ）が、臨床上問題となる変化ではないと考えられる。また、最高濃度到達時間（ T_{max} ）は食事摂取により変化しなかった [5.4.8 承認時概要 311～312 頁]。

また、外国で健康成人にモンテルカスト 10 mg FCT 又は 5 mg CT を空腹時及び食後（高脂肪食）経口投与したとき、食事摂取により FCT の血漿中薬物動態は変化しなかった。一方、CT では T_{max} が空腹時 2.3 時間から食後 4.0 時間となり、 C_{max} は食事摂取により 48%減少したが、食後投与の $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与の 87%であり、大きな影響はなかった [5.4.8 承認時概要 321～322 頁]。

FCT 及び CT の製剤間における薬物動態比較

外国で、モンテルカスト 10 mg CT を健康成人に空腹時単回経口投与したとき、10 mg FCT 投与時に比べて $AUC_{0-\infty}$ は約 20%高かった。 T_{max} は 2 時間であり、FCT 投与時の 4 時間に比べて短く、 C_{max} は FCT 投与時より約 50%高かった [5.4.8 承認時概要 321 頁]。

2.5.3.1.2 6 歳以上小児における試験成績

本邦において 9 歳以上 14 歳未満小児気管支喘息患者（小児患者）にモンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、健康成人の 10 mg FCT 投与時の薬物動態と比較した。小児患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ成人の 0.9～1.0 倍及び 1.0～1.1 倍であった。 $t_{1/2}$ は成人よりも有意に短かったが、平均値の差は 20%以内であった。以上より、5 mg CT 反復投与時の小児患者の薬物動態は、成人における 10 mg FCT 反復投与時と類似していると推定される [5.4.8 承認時概要 319 頁]。

外国では 9 歳以上 15 歳未満及び 6 歳以上 9 歳未満の小児患者を対象とした 2 つの薬物動態試験を実施した。9 歳以上 15 歳未満小児患者には FCT 6 又は 10 mg を単回経口投与した。このときの $AUC_{0-\infty}$ を 5 mg CT 投与時に補正し、10 mg FCT 投与時の成人データと比較した。また、6 歳以上 9 歳未満小児患者にはモンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ を 10 mg FCT 投与時の成人データと比較した。いずれも、小児患者の $AUC_{0-\infty}$ は成人の 10 mg FCT 投与時の $AUC_{0-\infty}$ と同程度であった。また、6 歳以上 9 歳未満小児患者にモンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したところ、蓄積はなかった [5.4.8 承認時概要 322～324 頁]。

2.5.3.1.3 肝機能不全患者における試験成績

外国で、軽度から中等度の肝機能不全患者にモンテルカスト 10 mg FCT を経口投与あるいは

7 mg を静脈内投与した後の血漿中薬物動態を健康成人と比較した。経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は健康成人に比べて 1.4 倍高かった。また、血漿クリアランスは 27.4 mL/min であり、健康成人 (45.7 mL/min) より低く、静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 7.4 時間で健康成人 (4.9 時間) に比べて長かった。肝機能不全患者にモンテルカスト 10 mg を 1 日 1 回反復投与した場合、 $t_{1/2}$ から算出した蓄積率の推定値は 17% であり、蓄積はほとんど起こらないと推定される。また、モンテルカストは健康成人で 1 日量 400 mg まで安全性を示しており、軽度から中等度の肝機能不全患者に投与する際に用法・用量の変更は必要としない [5.4.8 承認時概要 325 頁]。

2.5.3.1.4 薬物間相互作用

In vitro の阻害試験成績より、治療に有効な血漿中薬物濃度において、モンテルカストは CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 が関与する併用薬の代謝を顕著に阻害しないと推定される [5.4.8 承認時概要 306～307 頁]。一方、モンテルカストは CYP2C8 を阻害することが *in vitro* 試験で示された [5.4.12]。

モンテルカストと併用薬との薬物相互作用試験は、外国において健康成人を対象に実施され、併用薬には、テオフィリン、プレドニゾン、プレドニゾロン、テルフェナジン、ジゴキシン、ワルファリン及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）を用いた。これらの薬剤の血漿中薬物動態又は薬力学的プロファイルは、モンテルカスト併用により用法・用量の変更を必要とするほど変化しなかった。また、モンテルカストの血漿中薬物動態に及ぼすフェノバルビタール反復投与の影響を検討した。フェノバルビタール併用時にモンテルカストの $AUC_{0-\infty}$ は非併用時に比べて約 40% 減少した。いずれの薬剤との併用においても問題となる有害事象は発現しなかった [5.4.8 承認時概要 326～327 頁]。

モンテルカストは *in vitro* において CYP2C8 を阻害することが示されているが、CYP2C8 の代表的な基質として知られるロシグリタゾンとの臨床薬物相互作用試験（310 試験；5.4.13）の結果、モンテルカスト 10 mg とロシグリタゾン 4 mg を同時経口投与したとき、ロシグリタゾンの薬物動態は変化しないことが示された [5.4.13]。したがって、モンテルカストの臨床使用時には CYP2C8 の阻害は認められないことが推察される。

2.5.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児における薬物動態試験成績

本邦においては当初 2 歳以上 6 歳未満小児を対象として 4 mg CT を用いてモンテルカストを開発した。その後、1 歳小児を含めて 1 歳以上 6 歳未満小児に対象年齢を拡大したため、細粒剤を用いて開発した。

2.5.3.2.1 小児用量の推定

本邦臨床試験の実施に先立ち、6 歳未満小児の開発が先行していた外国での用量推定法にならい、2 歳以上 6 歳未満及び 1 歳小児の臨床試験の用量をそれぞれ推定した。外国においては成人に 10 mg FCT を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ を用量推定の基準としたが、本邦においては、平成

年(20●年)●月●日の医薬品機構との治験相談(●●●相談：医機治発第●●号、平成●年●月●日)[5.4.3]の助言を踏まえ、9歳以上14歳未満日本人小児に5 mg CTを投与したときの $AUC_{0-\infty}$ を用量推定の基準とした。体重と $AUC_{0-\infty}$ の既存データを回帰分析して得られる関係式に基づき、2歳以上6歳未満又は1歳小児の標準体重での $AUC_{0-\infty}$ が、9歳以上14歳未満小児の $AUC_{0-\infty}$ に最も近くなる用量は、いずれも4 mgと推定された(2.7.2.2.1.1 小児用量の推定)。

2.5.3.2.2 1歳以上6歳未満小児における臨床試験成績

本邦では小児臨床試験の用量と推定した4 mgを用いて、2歳以上6歳未満(CT、C511試験；5.3.5.2.2(2.7.6.1))、1歳(細粒剤、C512試験；5.3.5.2.4(2.7.6.2))及び1歳以上6歳未満(細粒剤、C601試験；5.3.5.2.6(2.7.6.3))小児患者を対象とした3つの臨床試験を実施した。これら3試験で小児患者に1日1回就寝前反復投与を行い、4週投与終了後(又は4週以前の中止時)に1患者から T_{max} 又は消失相付近の1時点で血漿中薬物濃度を測定した。いずれの試験でも、血漿中モンテルカスト濃度は既存の健康成人及び9歳以上14歳未満小児患者にそれぞれの臨床推奨用量(10 mg FCT及び5 mg CT)を投与したときの血漿中薬物濃度に比べ、おおむね個体間変動の範囲内であり、健康成人及び9歳以上14歳未満小児患者の平均血漿中薬物濃度推移をほぼ中心に分布した(C511試験；5.3.5.2.2(2.7.2.2.1.2)、C512試験；5.3.5.2.4(2.7.2.2.1.3)及びC601試験；5.3.5.2.6(2.7.2.2.1.4))。以上より、薬物動態の面から、本邦の1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量として4 mgが妥当であることが支持された。

外国では、2歳以上6歳未満(4 mg CT、066試験；5.3.3.5.1(2.7.6.7))及び6ヵ月以上2歳未満(4 mg 細粒剤、136/138試験；5.3.3.5.2(2.7.6.12))小児患者にモンテルカストを空腹時単回経口投与した。母集団薬物動態解析により得られた健康成人と当該年齢小児患者の AUC_{pop} はほぼ同様であり(AUC_{pop} 比[小児患者/健康成人]:1.05[066試験；5.3.3.5.1]及び1.26[136/138試験；5.3.3.5.2])、4 mg投与が薬物動態の面から妥当であると推察される(066試験；5.3.3.5.1(2.7.2.2.1.5)及び136/138試験；5.3.3.5.2(2.7.2.2.1.6))。

2.5.3.3 結論

初回新薬承認申請時までには得られた薬物動態試験成績に基づき、1歳以上6歳未満小児の臨床用量を4 mgと推定した。本推定用量を用いて実施した臨床試験(C511試験；5.3.5.2.2、C512試験；5.3.5.2.4及びC601試験；5.3.5.2.6)において、1歳以上6歳未満小児での血漿中モンテルカスト濃度は成人及び9歳以上14歳未満小児に臨床推奨用量を投与したときと類似することが確認された。これらのことから、1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量として4 mgが妥当であることが薬物動態の面から支持された。

2.5.4 有効性の概括評価

モンテルカスト 4 mg の有効性の評価は、軽症から中等症の小児気管支喘息患者を対象とした 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（4 週間）（C511 試験；5.3.5.2.2(2.7.6.1)）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（8 週間）（C601 試験；5.3.5.2.6(2.7.6.3)）の 2 試験の成績に基づいて行った。1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（4 週間）（C512 試験；5.3.5.2.4(2.7.6.2)）は有効性評価項目が探索的であったことから、有効性評価に含めなかった。

この 2 試験の併合成績と、6 歳以上小児の臨床推奨用量である 5 mg を投与した本邦の 6 歳以上小児第Ⅱ相オープン試験（4 週間）（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）及び 6 歳以上小児長期投与試験（12 週間）（B601 試験治療期；5.3.5.2.7(2.7.6.5)）の 2 試験の併合成績とを比較した。

更に、6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験（4 週間）（B701 試験；5.3.5.4.4）、6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（4 週間）（B702 試験；5.3.5.4.6）、成人第Ⅲ相二重盲検比較試験（4 週間）（A301 試験；5.4.8 承認時概要 367 頁）及び外国の 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（12 週間）（072 試験；5.3.5.1.1(2.7.6.8)）の成績も 1 歳以上 6 歳未満小児の有効性評価を支持するための参考とした。

2.5.4.1 本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験成績

本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験（C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6）では、有効性の主要な評価項目として小発作回数を用い、また、全般改善度（又は最終全般改善度、以下、全般改善度）についても評価した。

小発作回数の観察期からの変化量は、C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 の両試験で、投与 2 週時から有意に減少した（C511 試験；5.3.5.2.2： $p=0.0153$ 、C601 試験；5.3.5.2.6： $p=0.0008$ 、図 2.5.4.1）。

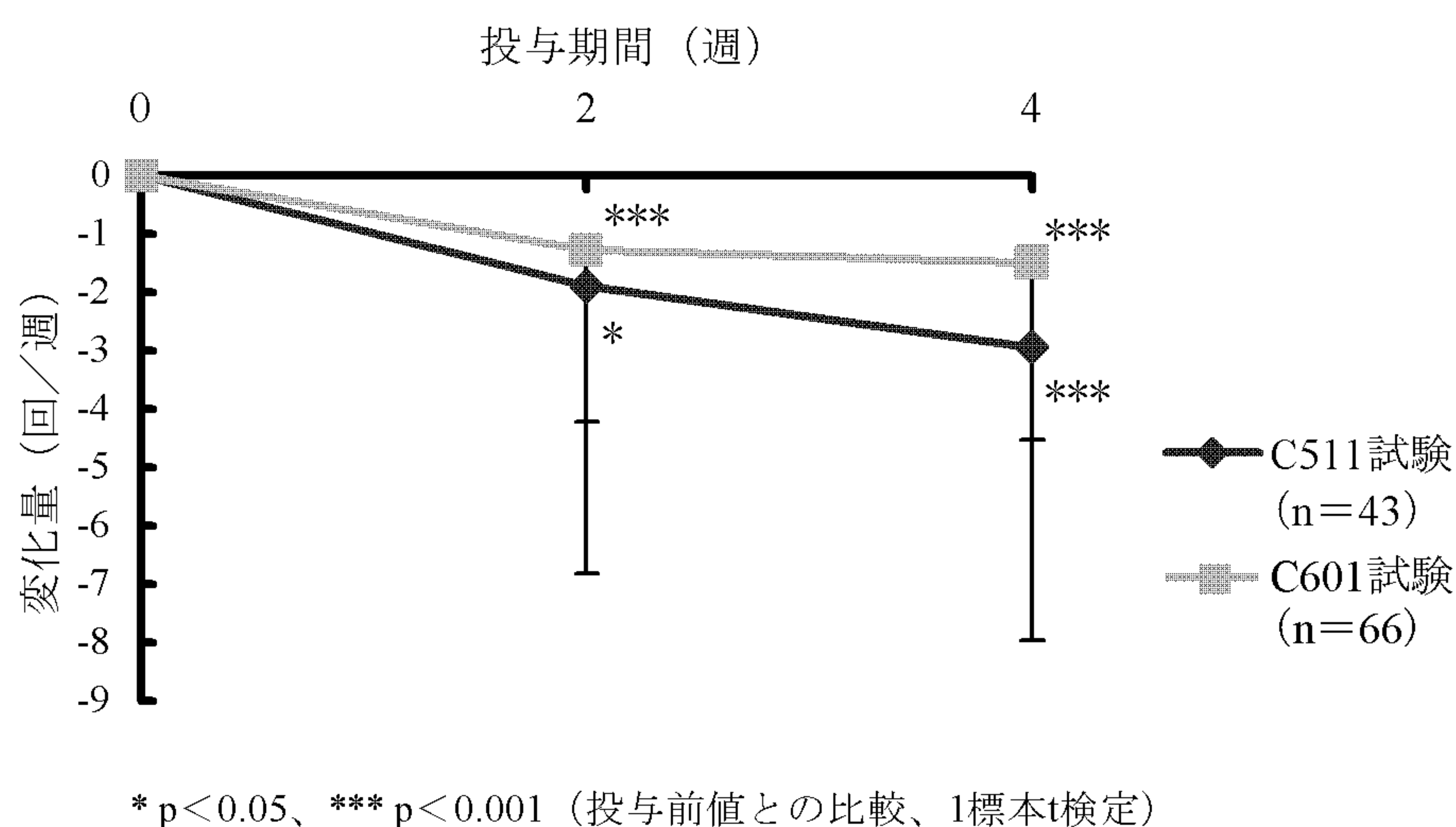


図 2.5.4.1 小発作回数 (変化量) の推移 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2 vs. C601 試験 ; 5.3.5.2.6)
(平均－標準偏差)

喘息症状、併用薬の使用状況並びに保護者及び患者の印象より判定された全般改善度では、「中等度改善」以上の患者の割合を示す有効率（以下、有効率）が、C511 試験 ; 5.3.5.2.2 では 69.8%、C601 試験 ; 5.3.5.2.6 では 89.4%であった。

以上のように、C511 試験 ; 5.3.5.2.2 及び C601 試験 ; 5.3.5.2.6 の両試験でモンテルカスト 4 mg は高い有効性を示した。

2.5.4.2 本邦の1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児の有効性の比較

本邦の1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児の有効性を比較することで、有効性の面から推定用量 4 mg の妥当性を検討した。その際、より広い範囲の小児患者集団を対象に比較できるよう、1歳以上6歳未満小児は C511 試験 ; 5.3.5.2.2 及び C601 試験 ; 5.3.5.2.6 の成績を、6歳以上小児は B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験成績 ; 5.3.5.2.7 をそれぞれ併合した。この比較は、両年齢層の試験で測定した小発作回数で行った。また、有効率についても比較した。

小発作回数の観察期からの変化量について、1歳以上6歳未満小児（C511 試験 ; 5.3.5.2.2 + C601 試験 ; 5.3.5.2.6）は6歳以上小児（B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁 + B601 試験 ; 5.3.5.2.7）同様に、2週時から有意に減少した（C511 試験 ; 5.3.5.2.2 + C601 試験 ; 5.3.5.2.6 : p=0.0001、B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁 + B601 試験 ; 5.3.5.2.7 : p<0.0001）。また、4週終了時又は中止時の変化量についても、1歳以上6歳未満小児（C511 試験 ; 5.3.5.2.2 + C601 試験 ; 5.3.5.2.6）は6歳以上小児（B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁 + B601 試験 ; 5.3.5.2.7）とほぼ同様であった（図 2.5.4.2）。

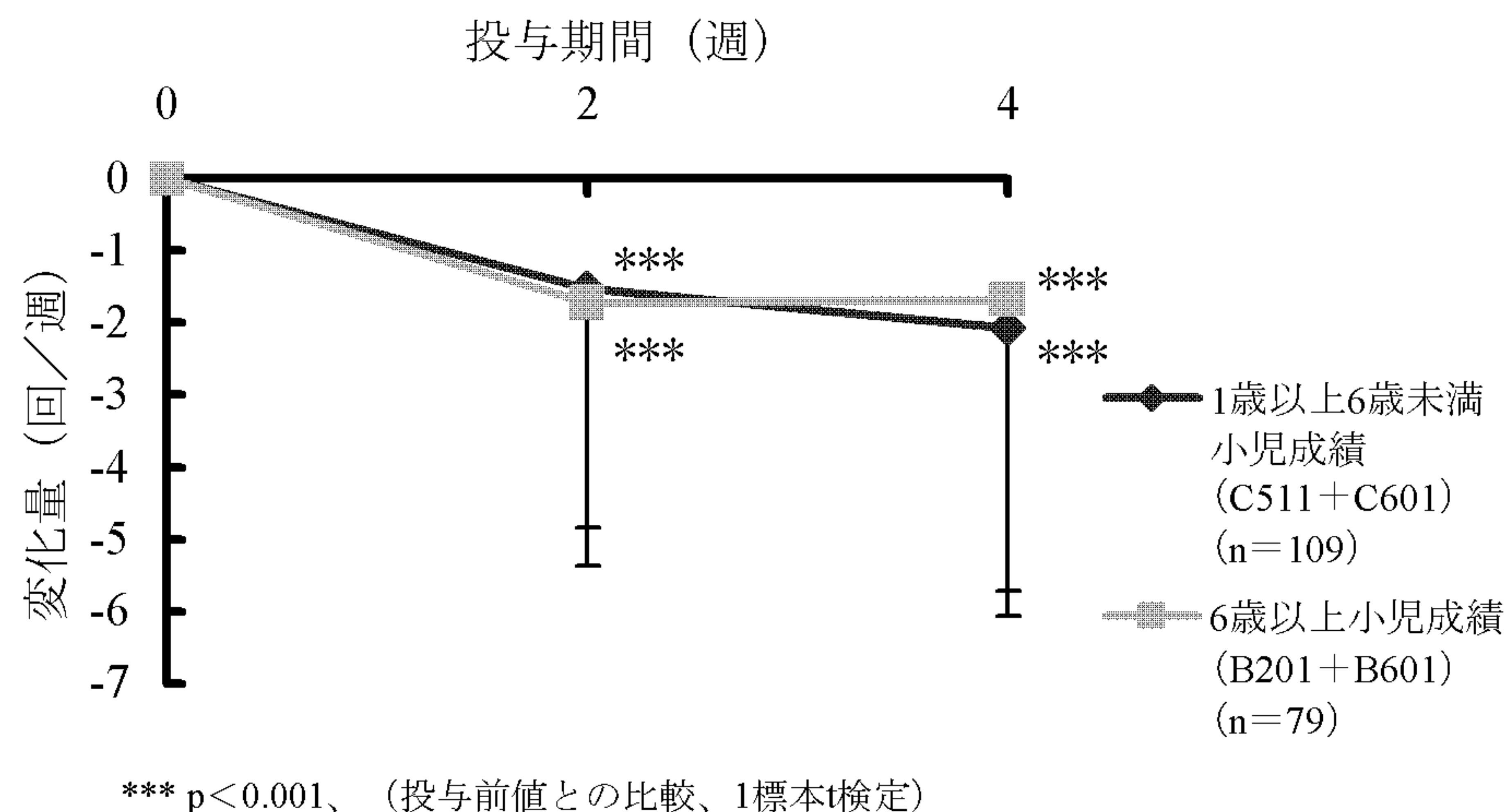


図 2.5.4.2 小発作回数 (変化量) の推移 (1 歳以上 6 歳未満小児 vs. 6 歳以上小児)
(平均－標準偏差)

喘息症状、併用薬の使用状況及び保護者及び患者の印象より判定された全般改善度では、有効率が、6 歳以上小児 (B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁+B601 試験 ; 5.3.5.2.7) では 73.4%、1 歳以上 6 歳未満小児 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2+C601 試験 ; 5.3.5.2.6) では 81.7%と高い値であり、両年齢層で類似していた。

以上より、モンテルカスト 4 mg を 1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者に投与した場合の有効性は、6 歳以上小児気管支喘息患者に臨床推奨用量である 5 mg を投与した場合の有効性と類似していた。

2.5.4.3 本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児の年齢及び体重別の有効性

本剤は 4 mg 一用量であり、成長が著しい 1 歳以上 6 歳未満の低年齢小児では、年齢及び体重は有効性に影響を与える重要な因子であると考えた。したがって、主要な評価項目である 4 週終了時又は中止時の小発作回数と全般改善度における有効率について、年齢及び体重別に検討した。年齢別の解析においては、いずれのサブグループにおいても小発作回数 (-1.61～-3.03 回/週) 及び有効率 (76.7～92.3%) に大きな違いはなかった (図 2.5.4.3.1 及び 2)。また、体重別の解析においても 15 kg 未満と 15 kg 以上のサブグループで小発作回数 (-1.83～-2.25 回/週) 及び有効率 (80.0～83.7%) に大きな違いはなかった (図 2.5.4.3.3 及び 4)。

以上より、モンテルカストは年齢及び体重に影響されことなく一定した有効性を示すと考えた。

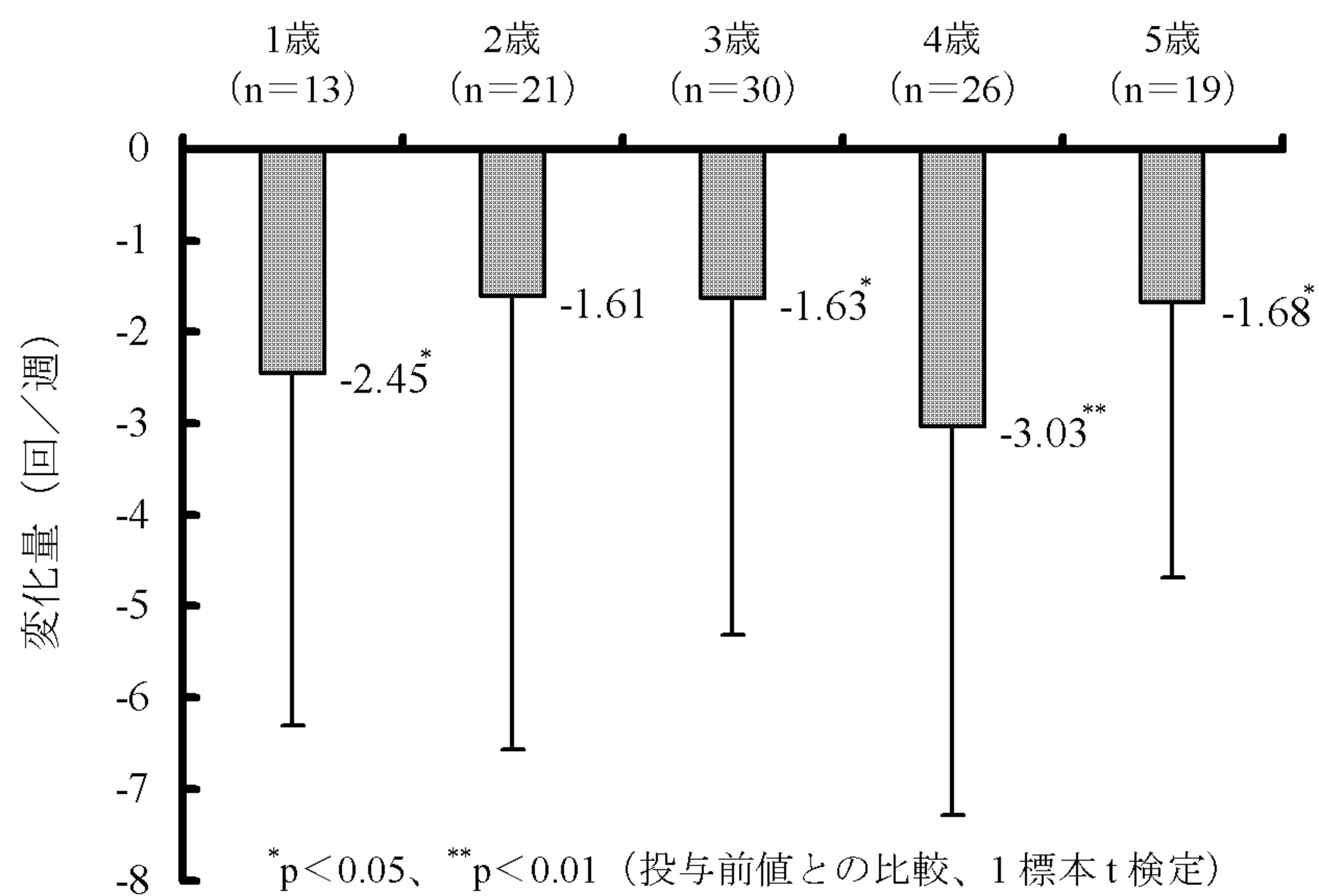


図 2.5.4.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児の年齢別小発作回数 (4 週終了時又は中止時変化量)

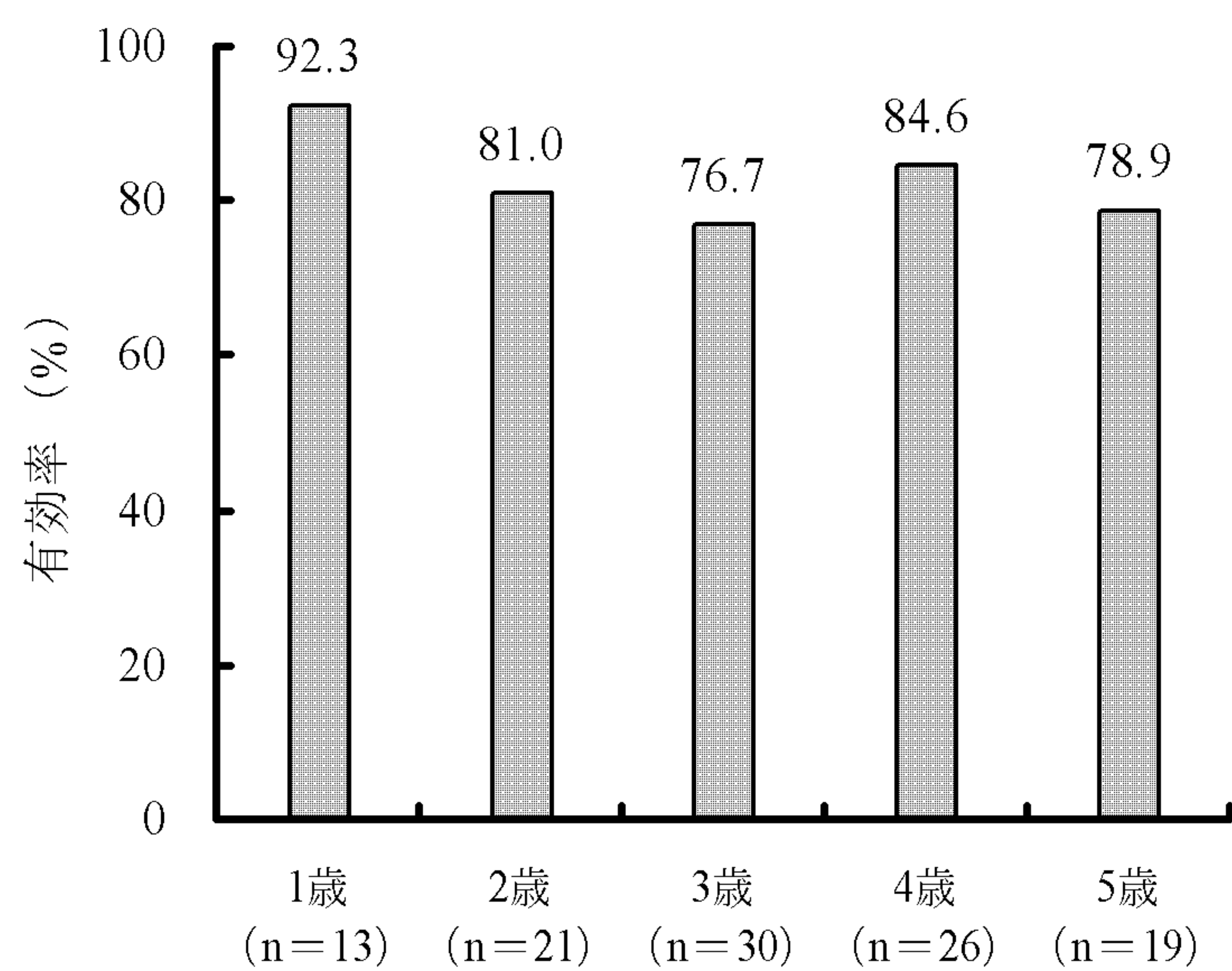


図 2.5.4.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児の年齢別有効率 (全般改善度：中等度改善以上の割合)

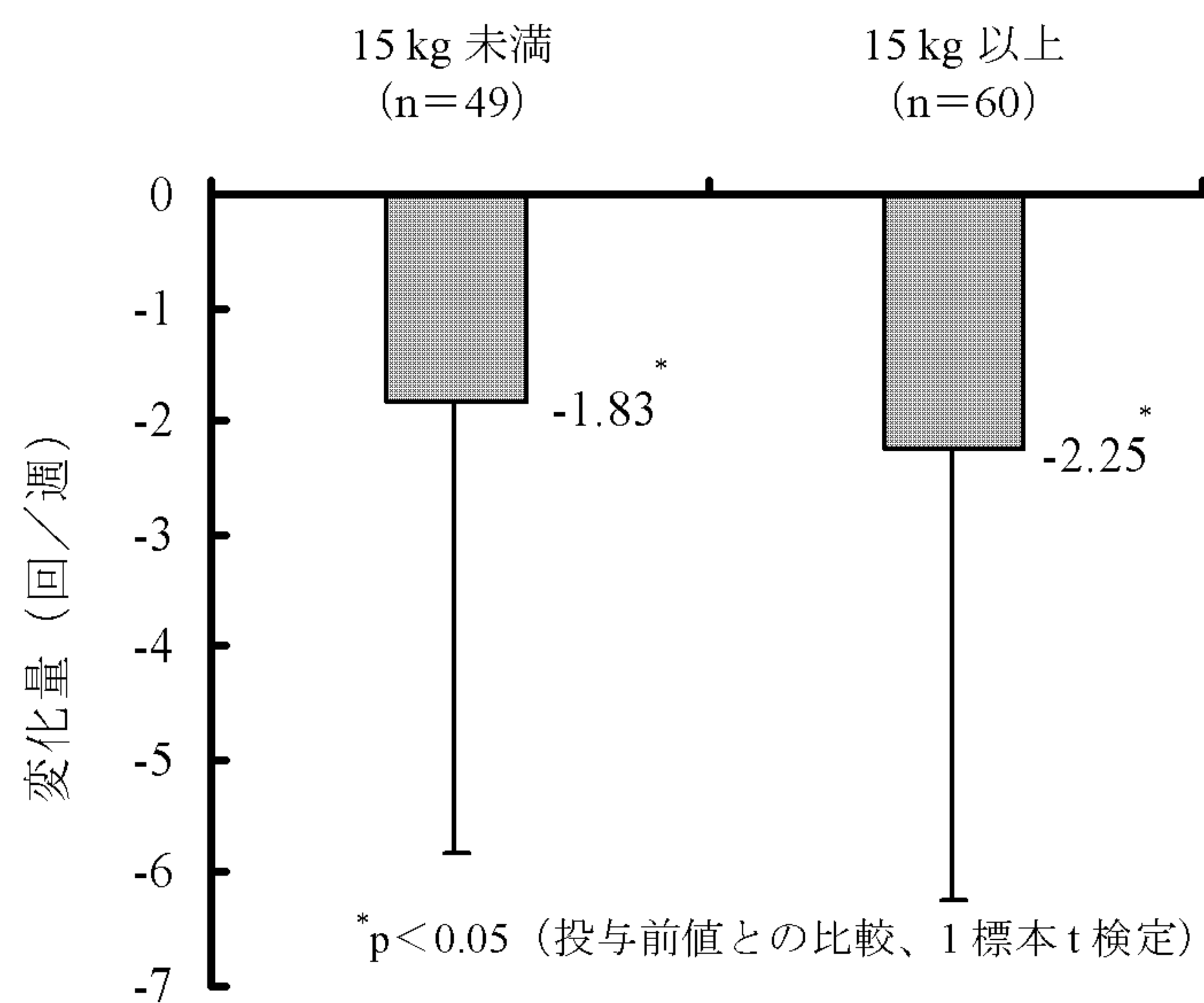


図 2.5.4.3.3 1 歳以上 6 歳未満小児の体重別 (15 kg 未満、15 kg 以上) 小発作回数
(4 週終了時又は中止時変化量)
(平均－標準偏差)

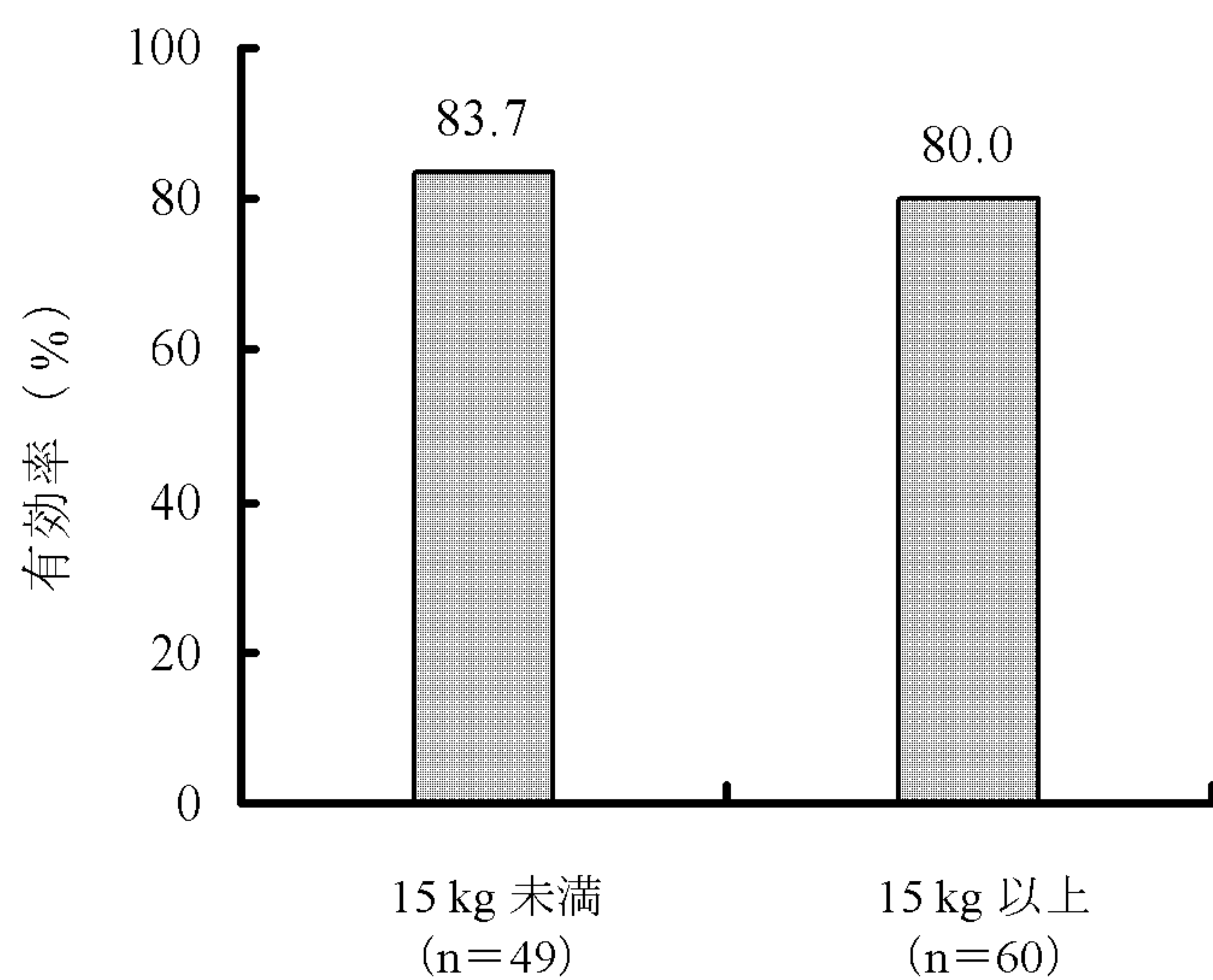


図 2.5.4.3.4 1 歳以上 6 歳未満小児の体重別 (15 kg 未満、15 kg 以上) 有効率
(全般改善度：中等度改善以上の割合)

2.5.4.4 本剤の有効性に対する併用薬剤の影響

本邦の1歳以上6歳未満小児試験（C511試験；5.3.5.2.2及びC601試験；5.3.5.2.6）では、気管支拡張薬（ β 刺激薬又はキサンチン誘導体）及び吸入クロモグリク酸ナトリウムの併用を可能としていた。そこで、1歳以上6歳未満小児において使用頻度の高いテオフィリン及び吸入クロモグリク酸ナトリウムが、本剤の有効性に及ぼす影響を各併用薬の有無によるサブグループ解析により検討した。その結果、1歳以上6歳未満小児（C511試験；5.3.5.2.2＋C601試験；5.3.5.2.6）において、テオフィリン及び吸入クロモグリク酸ナトリウムの併用有無にかかわらず小発作回数においてほぼ同様の改善及び有効率を示した（図2.7.3.3.3.2.5～8）。

なお、外国で実施された2歳以上6歳未満小児二重盲検比較試験（072試験；5.3.5.1.1）では、モンテルカストは吸入ステロイド薬又は吸入クロモリンの併用の有無にかかわらず、日中に喘息症状のあった日数の割合において同様の有効性を示しており、吸入ステロイド薬又は吸入クロモリンの併用有無と投与群の交互作用は有意ではなかった（表2.7.3.3.3.2.12）。

以上より、併用薬（テオフィリン、吸入クロモグリク酸ナトリウム、吸入クロモリン、吸入ステロイド薬）の有無にかかわらず本剤は同様の有効性を示すと考えた。

2.5.4.5 本剤の長期投与時の有効性

本邦の1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601試験；5.3.5.2.6）では、本剤4 mgを約2ヵ月間（8週間）投与した。その結果、小発作回数は、2週時から有意に減少し、その効果は減弱することなく8週まで持続した（図2.5.4.5）。なお、C601試験；5.3.5.2.6では保護者が希望した被験者に対し、本剤承認までの継続提供を実施している（C601試験継続提供期；5.3.5.2.9）。また、6歳以上小児長期投与試験（継続提供期）（B601試験継続提供期；5.3.5.2.8）においては、小発作回数、起床時及び就寝前ピークフロー（PEF）の観察期からの変化量が60週まで有意に改善することを確認している（図2.7.3.5.2及び3）。

以上より、1歳以上6歳未満小児における長期間投与における耐薬性はないと考えた。

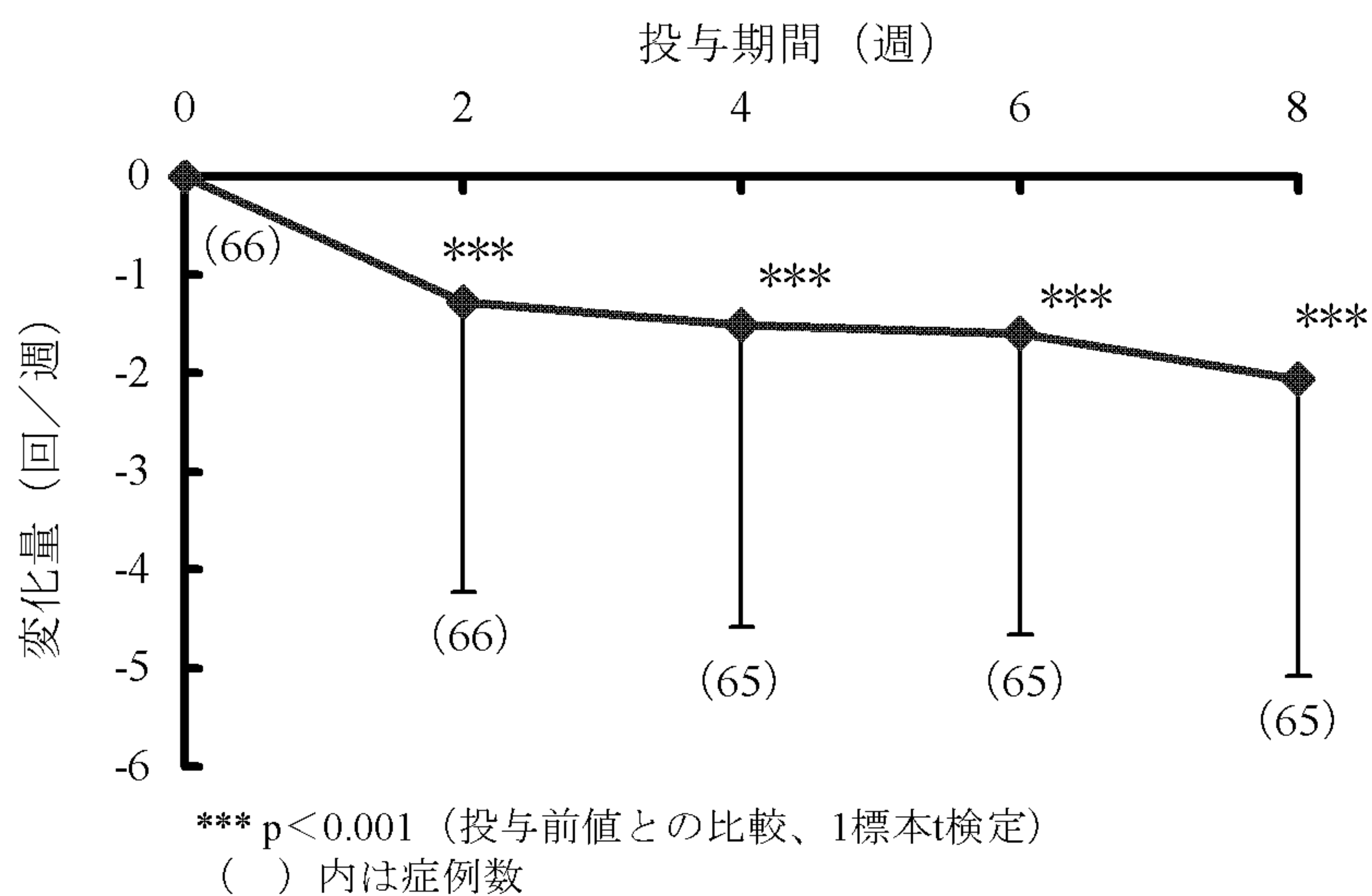


図 2.5.4.5 1 歳以上 6 歳未満小児患者における小発作回数の経時的変化
(平均－標準偏差)

2.5.4.6 本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験成績の外国試験成績との比較

本邦の治験環境においては 1 歳以上 6 歳未満小児の年齢層でプラセボを対照とした試験を実施するのは困難であったことから、有効性評価を実施した 2 試験（C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6）はいずれも非盲検非対照のデザインであった。したがって、これら 2 試験を併合解析した場合のモンテルカスト 4 mg の有効性評価における分析感度を保証するため、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）と比較した。その結果、日中に喘息発作のあった日数の割合及び日中に喘息症状のあった日数の割合のいずれについても、本邦試験（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）における観察期からの変化量は外国試験（072 試験；5.3.5.1.1）のプラセボ群及びモンテルカスト群の観察期からの変化量を上回った（表 2.5.4.6）。

以上より、本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験 2 試験を併合した成績（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）と外国試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）との比較から、モンテルカスト 4 mg の有効性評価における分析感度は保証されたと判断した。

表 2.5.4.6 本邦と外国の 6 歳未満小児試験成績の比較

評価項目	実施国	投与群	解析対象例数	平均値 (%)		変化量 (%)		p 値
				観察期	治療期 (4 週間)	平均	標準偏差	
日中に喘息発作のあった日数の割合	本邦	モンテルカスト群	45 ^{*1}	48.9	24.7	-24.2	29.8	<0.001 (観察期 vs.治療期 ^{*3})
	外国	モンテルカスト群	335 ^{*2}	55.5	39.5	-16.0	26.7	<0.001 (モンテルカスト群 vs.プラセボ群 ^{*4})
		プラセボ群	161 ^{*2}	53.2	44.2	-9.0	23.6	
日中に喘息症状のあった日数の割合	本邦	モンテルカスト群	45 ^{*1}	76.7	51.2	-25.5	24.0	<0.001 (観察期 vs.治療期 ^{*3})
	外国	モンテルカスト群	335 ^{*2}	84.2	66.3	-17.9	25.6	0.002 (モンテルカスト群 vs.プラセボ群 ^{*4})
		プラセボ群	161 ^{*2}	82.0	70.8	-11.2	23.0	

^{*1} 喘息症状及びβ刺激薬の使用日数が7日以下であった症例を除外、^{*2} 吸入ステロイド薬併用例を除外

^{*3} 1 標本 t 検定、^{*4} 投与群、施設及び併用薬の有無及び投与前値を因子として含む ANCOVA モデルにより検定

2.5.4.7 有効性のまとめ

軽症から中等症の小児気管支喘息患者を対象に、モンテルカスト 4 mg を用いて、2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）を実施した結果、1 歳以上 6 歳未満小児試験成績（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）は 6 歳以上小児の臨床推奨用量の 5 mg を投与した試験成績（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁＋B601 試験；5.3.5.2.7）と類似する有効性を示した。更に、血漿中薬物濃度及び安全性成績についても両者で類似していた（血漿中薬物濃度；2.5.3、安全性；2.5.5）ことから、1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量を 4 mg とすることは妥当と考えた。

モンテルカスト 4 mg の有効性は年齢、体重及び併用薬剤の影響を受けないことが示された。本剤長期投与時の効果について、C601 試験での約 2 ヶ月間投与において、モンテルカスト 4 mg の有効性は持続した。更に、本邦試験でのモンテルカスト 4 mg の改善効果は外国試験でのプラセボ群及びモンテルカスト 4 mg 群を上回ることが示され、有効性評価における分析感度を有することが保証されたと判断した。なお、本邦の 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）で、2 週時ピークフロー改善値（起床時）において、モンテルカストのケトチフェンに対する非劣性のみならず、優越性についても示された。更に、モンテルカストの有効性成績は 6 歳未満小児成績と類似していたことから、本薬は 6 歳未満小児においてもケトチフェンに対する同様の有効性を有すると推測される。また、成人第Ⅲ相二重盲検比較試験（A301 試験；5.4.8 承認時概要 367 頁）で、モンテルカストのプラナルカストに対する優越性が確認されており、更に、成人と小児で有効性は類似していることから、小児においてもプラナルカストに対する同様の有効性が推測される。このことは、文献から入手可能であったプラナルカストの有効性データとモンテルカスト 4 mg の有効性の比較からも示された（2.7.3.4.4）。

以上より、モンテルカスト 4 mg は軽症から中等症の 1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者に対して、年齢、体重及び併用薬の有無にかかわらず高い有効性を示す喘息治療薬であると考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

1 歳以上 6 歳未満の小児喘息におけるモンテルカストの安全性は、本邦で実施した 3 試験（C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6）により評価した。また、モンテルカストは、本邦では 6 歳以上小児に対する適応を取得し、外国では 6 ヶ月以上小児に対する適応を取得していることから、これらの成績を安全性評価の際の参考とした（表 2.5.1.3.1 及び 2；2.5.1.3）。

1 歳以上 6 歳未満小児におけるモンテルカストの 1 日投与量は 4 mg であり、投与を受けた症例数は 138 例であった。このうち、自覚症状・他覚所見の有害事象が認められず、試験終了時の臨床検査を実施しなかった 1 例を除いた 137 例を安全性の評価対象とした。モンテルカストの平均投与期間は 5.9 ± 2.2 週であり、6 週超 8 週以下が 69 例と最も多かった（表 2.7.4.1.1；2.7.4.1.2）。なお、C601 試験；5.3.5.2.6 では保護者が希望した場合、患者に対して本剤を承認時まで継続提供しており、引き続き長期投与におけるモンテルカストの安全性データを収集している（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）。C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9 では、治療期及び継続提供期を含めて平均 61.0 ± 46.2 週（8.6～201.7 週）投与した（平成 19 年 3 月現在、投与継続中の 2 例を除く）（2.7.4.1.2）。

2.5.5.1 有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は 83.3～93.1%、副作用発現率は 0～4.2%と類似しており、1 歳以上 6 歳未満小児全体における有害事象発現率は 89.1%、副作用発現率は 2.2%であった（表 2.5.5.1.1）。

1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似しており、1 歳以上 6 歳未満小児全体及び 6 歳以上小児との比較では、1 歳以上 6 歳未満小児の有害事象発現率はやや高かったが、副作用発現率は類似していた（表 2.5.5.1.2、表 2.7.4.2.19；2.7.4.2.1.8）。

表 2.5.5.1.1 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象及び副作用のまとめ（自覚症状・他覚所見）

治験番号	C511 試験；5.3.5.2.2	C512 試験；5.3.5.2.4	C601 試験；5.3.5.2.6	1 歳以上 6 歳未満 全体
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験	1 歳小児第Ⅱ相非盲検 非対照試験	1 歳以上 6 歳未満小児 長期投与試験	
安全性評価症例数	48	17	72	137
有害事象発現例数	40	15	67	122
有害事象発現率（%）	83.3	88.2	93.1	89.1
副作用発現例数	2	0	1	3
副作用発現率（%）	4.2	0	1.4	2.2

表 2.5.5.1.2 年齢別の有害事象及び副作用のまとめ（自覚症状・他覚所見）

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾						6 歳以上 (参考) ²⁾
	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計	
安全性評価症例数	31	23	32	28	23	137	96
有害事象発現例数	29	22	28	24	19	122	67
有害事象発現率 (%)	93.5	95.7	87.5	85.7	82.6	89.1	69.8
副作用発現例数	0	0	1	1	1	3	2
副作用発現率 (%)	0	0	3.1	3.6	4.3	2.2	2.1

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6 ²⁾ B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験における臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 12.5～23.5%、副作用発現率は 0～5.9%であり、1 歳以上 6 歳未満小児全体における有害事象発現率は 16.8%、副作用発現率は 1.5%であった（表 2.5.5.1.3）。

1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の有害事象発現率は、2 歳小児が他の年齢層より高く、3 歳小児は低かったが、副作用発現率は年齢に関係なくほぼ同様であった。1 歳以上 6 歳未満小児全体及び 6 歳以上小児との比較では、有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた（表 2.5.5.1.4、表 2.7.4.2.20；2.7.4.2.1.8）。

表 2.5.5.1.3 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象及び副作用のまとめ（臨床検査値異常変動）

治験番号	C511 試験；5.3.5.2.2	C512 試験；5.3.5.2.4	C601 試験；5.3.5.2.6	1 歳以上 6 歳未満 全体
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験	1 歳小児第Ⅱ相非盲検 非対照試験	1 歳以上 6 歳未満小児 長期投与試験	
安全性評価症例数	48	17	72	137
有害事象発現例数	6	4	13	23
有害事象発現率 (%)	12.5	23.5	18.1	16.8
副作用発現例数	1	1	0	2
副作用発現率 (%)	2.1	5.9	0	1.5

表 2.5.5.1.4 年齢別の有害事象及び副作用のまとめ（臨床検査値異常変動）

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾						6 歳以上 (参考) ²⁾
	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計	
安全性評価症例数	31	23	32	28	23	137	96
有害事象発現例数	5	9	1	4	4	23	10
有害事象発現率 (%)	16.1	39.1	3.1	14.3	17.4	16.8	10.4
副作用発現例数	1	0	1	0	0	2	0
副作用発現率 (%)	3.2	0	3.1	0	0	1.5	0

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6 ²⁾ B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）

1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の継続提供期（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）では、副作用及び問題となる重篤な有害事象は発現せず、本剤の長期投与時の忍容性は良好であり、十分

な安全性が認められた (2.7.4.2.1.10)。

外国のプラセボ対照二重盲検比較試験におけるモンテルカスト群の有害事象発現率及び副作用発現率は、プラセボ群の発現率と類似していた。また、長期投与試験におけるモンテルカスト群の有害事象発現率及び副作用発現率は、標準治療群（吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬、吸入／噴霧クロモリン又はネドクロミル[†]）の発現率と類似しており、モンテルカストの安全性に問題はないと考えられた（表 2.7.6.8.9～12；2.7.6.8、表 2.7.6.9.7～10；2.7.6.9、表 2.7.6.13.6～9；2.7.6.13、表 2.7.6.15.7～9；2.7.6.15）。本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象発現率及び副作用発現率は、外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児の発現率と類似していた（[†]232 試験；5.3.5.1.4 のみ）。

2.5.5.1.1 比較的良好にみられる有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児において発現率の高かった自覚症状・他覚所見の有害事象は、上気道の炎症、鼻咽頭炎、胃腸炎、下痢、インフルエンザ、発熱及び喘息であった。このうち、上気道の炎症、鼻咽頭炎、発熱及び喘息は 6 歳以上小児においても発現頻度が高く、胃腸炎及び下痢も発現しており、1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児における主な有害事象の種類は類似していた（表 2.5.5.1.5）。

1 歳以上 6 歳未満小児において発現した副作用は頭痛、悪心、発疹及び皮膚乾燥各 1 件であり、2 件以上発現した副作用はなかった。6 歳以上小児において発現した副作用は浮動性めまい及び蕁麻疹各 1 件であった。なお、副作用の発現件数が少ないため、副作用と投与期間等の因子との関連については検討できなかった。

外国において発現頻度の高い有害事象は上気道感染、喘息、発熱、咽頭炎であり、主な副作用は下痢、運動過多、喘息、湿疹、発疹、腹痛、口渇であった（表 2.7.6.8.9 及び 10；2.7.6.8、表 2.7.6.9.7 及び 8；2.7.6.9、表 2.7.6.13.6 及び 7；2.7.6.13、表 2.7.6.15.7 及び 8；2.7.6.15）。本邦で発現した有害事象及び副作用は外国でも発現しており、本邦及び外国でみられた有害事象及び副作用の種類は類似していた。

表 2.5.5.1.5 小児において比較的良好にみられる有害事象（自覚症状・他覚所見）

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾		6 歳以上（参考） ²⁾	
安全性評価症例数	137		96	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
上気道の炎症	49	35.8	22	22.9
鼻咽頭炎	23	16.8	24	25.0
胃腸炎	14	10.2	5	5.2
下痢	13	9.5	4	4.2
発熱	8	5.8	10	10.4
インフルエンザ	8	5.8	3	3.1
喘息	8	5.8	7	7.3
頭痛	1	0.7	12	12.5
腹痛	3	2.2	10	10.4

日本語版 MedDRA ver. 6.1

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6 ²⁾ B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）

1 歳以上 6 歳未満小児において発現率の高かった臨床検査値異常変動の有害事象は白血球数増加、好中球数増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加であった。このうち、白血球数増加は 6 歳以上小児において発現率が最も高く、その他の有害事象も 6 歳以上小児において発現しており、1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児における有害事象の種類は類似していた（表 2.5.5.1.6）。

1 歳以上 6 歳未満小児において発現した副作用は血中 ALP 増加 2 件であった（表 2.7.4.3.3；2.7.4.3.2）。なお、6 歳以上小児において副作用は発現しなかった。副作用の発現件数が少ないため、副作用と投与期間等の因子との関連については検討できなかった。

本邦で発現した有害事象及び副作用は外国でも発現しており、本邦及び外国でみられた有害事象及び副作用の種類は類似していた（表 2.7.6.8.11 及び 12；2.7.6.8、表 2.7.6.9.9 及び 10；2.7.6.9、表 2.7.6.13.8 及び 9；2.7.6.13、表 2.7.6.15.9；2.7.6.15）。

表 2.5.5.1.6 小児において比較的良好にみられる有害事象（臨床検査値異常変動）

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾		6 歳以上（参考） ²⁾	
安全性評価症例数	137		96	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
白血球数増加	11	8.1	6	6.9
好中球数増加	3	2.2	1	1.1
血中 ALP 増加	3	3.4	0	0
血中 CK 増加	3	2.2	1	2.1
尿中蛋白陽性	1	0.9	2	2.4
尿中白血球陽性	1	0.9	2	2.4

日本語版 MedDRA ver. 6.1

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6 ²⁾ B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）

2.5.5.1.2 死亡

1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児において、死亡症例はなかった。

2.5.5.1.3 その他の重篤な有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児における自覚症状・他覚所見の重篤な有害事象発現率は 8.0% (11/137 例) であったが、すべてモンテルカストとの因果関係は否定された。1 歳小児における重篤な有害事象発現率は他の年齢層より高かったが、重篤な副作用は発現しなかったことから、1 歳小児における安全性は、2 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児と同様であると考えられた。また、1 歳以上 6 歳未満小児全体における重篤な有害事象発現率は 6 歳以上小児と類似していた (表 2.5.5.1.7)。

1 歳以上 6 歳未満小児全体における重篤な有害事象発現率は、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験 (3.7~4.0%) 及び長期投与試験 (9.5~10.4%) と類似していた。外国における重篤な副作用の発現は 7 例であった。

1 歳以上 6 歳未満小児において、臨床検査値異常変動の重篤な有害事象は発現しなかった。外国の長期投与試験において、1 例に臨床検査値異常変動の重篤な有害事象 (血中 ALP 増加) が報告された (表 2.7.6.9.11 ; 2.7.6.9.4.2)。

表 2.5.5.1.7 小児における重篤な有害事象及び副作用のまとめ (自覚症状・他覚所見)

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾			6 歳以上 (参考) ²⁾
	1 歳	2 歳以上 6 歳未満	1 歳以上 6 歳未満全体	
安全性評価症例数	31	106	137	48
重篤な有害事象発現例数	6	5	11	8
重篤な有害事象発現率 (%)	19.4	4.7	8.0	16.7
重篤な副作用発現例数	0	0	0	0
重篤な副作用発現率 (%)	0	0	0	0

¹⁾ C511 試験 ; 5.3.5.2.2、C512 試験 ; 5.3.5.2.4、C601 試験 ; 5.3.5.2.6 ²⁾ B601 試験 (治療期 ; 5.3.5.2.7 及び継続提供期 ; 5.3.5.2.8)、なお、B501 試験 ; 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁は重篤度のデータを収集していないため、集計に加えなかった。

2.5.5.1.4 その他の重要な有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児全体において、自覚症状・他覚所見の有害事象のためモンテルカストの投与を中止した症例は 137 例中 9 例 (6.6%) であった。そのうち 2 例 (1.5%) は副作用による中止であった。重篤な有害事象による中止は 7 例 (5.1%) であった。臨床検査値異常変動のため治験薬の投与を中止した症例はなかった。

6 歳以上小児において、自覚症状・他覚所見の有害事象のためモンテルカストの投与を中止した症例は 96 例中 5 例 (5.2%) であり、そのうち 1 例 (1.0%) は副作用による中止であった。重篤な有害事象による中止は 48 例中 3 例 (6.3%) であった。臨床検査値異常変動のため治験薬の投与を中止した症例はなく、1 歳以上 6 歳未満小児全体及び 6 歳以上小児における有害事象によ

る中止率は類似していた。

2.5.5.1.5 安全率

モンテルカストの開発において安全性の主要評価項目とした概括安全度は、投与期間中に発現した副作用の有無、程度及び重篤度を総合して投与終了時（又は中止時）に判定した。概括安全度において安全性に問題なしと判定された症例の割合（安全率）は、いずれの年齢においても90%以上であり、モンテルカストが年齢に関係なく安全であることが示された（表 2.5.5.1.8）。

表 2.5.5.1.8 小児における安全率のまとめ

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾			6 歳以上 (参考) ²⁾
	1 歳	2 歳以上 6 歳未満	1 歳以上 6 歳未満全体	
安全性評価症例数	31	106	137	96
安全性に問題なしの症例数	30	102	132	94
安全率 (%)	96.8	96.2	96.4	97.9

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6 ²⁾ B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）

2.5.5.2 臨床検査値の評価

2.5.5.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

1 歳以上 6 歳未満小児において、モンテルカストの投与により、安全性上問題となる変動を示した臨床検査項目はなかった（表 2.7.4.3.2；2.7.4.3）。

2.5.5.2.2 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値異常変動における副作用は血中 ALP 増加 2 件（2.2%）であった。アイソザイム分析の結果は、それぞれ正常パターン及び一過性高 ALP 血症のパターンを示した。

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

性別、年齢、体重、重症度、合併症の有無、併用薬の有無と有害事象発現率の関係を検討した。モンテルカストの有害事象発現率はこれらの要因にかかわらず類似しており、これらの要因がモンテルカストの安全性に与える影響は少ないと考えられた。なお、副作用の発現は自覚症状・他覚所見では 3 例（2.2%）4 件、臨床検査値異常変動では 2 例（1.5%）2 件とわずかであり、副作用発現率との関係は明確にできなかった（2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性）。

2.5.5.3.1 自覚症状・他覚所見

性別の有害事象発現率は女児が 89.5%（34/38 例）、男児が 88.9%（88/99 例）であった。
年齢別の有害事象発現率は 1 歳児が 93.5%（29/31 例）、2 歳児が 95.7%（22/23 例）、3 歳児が

87.5% (28/32 例)、4 歳児が 85.7% (24/28 例)、5 歳児が 82.6% (19/23 例) であった。

体重別の有害事象発現率は 15 kg 以上が 85.1% (57/67 例)、15 kg 未満が 92.9% (65/70 例) であった。

重症度別の有害事象発現率は軽症が 92.1% (58/63 例)、中等症が 86.5% (64/74 例) であった。

合併症の有無別の有害事象発現率は、アレルギー合併症ありが 91.6% (87/95 例)、なしが 83.3% (35/42 例)、非アレルギー合併症ありが 84.0% (21/25 例)、なしが 90.2% (101/112 例) であった。

併用薬の有無別の有害事象発現率は、テオフィリン併用ありが 89.0% (97/109 例)、なしが 89.3% (25/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 89.2% (116/130 例)、なしが 85.7% (6/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 85.2% (52/61 例)、なしが 92.1% (70/76 例) であった。

2.5.5.3.2 臨床検査値異常変動

性別の有害事象発現率は女児が 23.7% (9/38 例)、男児が 14.1% (14/99 例) であった。

年齢別の有害事象発現率は 1 歳児が 16.1% (5/31 例)、2 歳児が 39.1% (9/23 例)、3 歳児が 3.1% (1/32 例)、4 歳児が 14.3% (4/28 例)、5 歳児が 17.4% (4/23 例) であった。

体重別の有害事象発現率は 15 kg 以上が 13.4% (9/67 例)、15 kg 未満が 20.0% (14/70 例) であった。

重症度別の有害事象発現率は軽症が 15.9% (10/63 例)、中等症が 17.6% (13/74 例) であった。

合併症の有無別の有害事象発現率は、アレルギー合併症ありが 17.9% (17/95 例)、なしが 14.3% (6/42 例)、非アレルギー合併症ありが 20.0% (5/25 例)、なしが 16.1% (18/112 例) であった。

併用薬の有無別の有害事象発現率は、テオフィリン併用ありが 16.5% (18/109 例)、なしが 17.9% (5/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 16.2% (21/130 例)、なしが 28.6% (2/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 18.0% (11/61 例)、なしが 15.8% (12/76 例) であった。

2.5.5.3.3 過量投与

安全性を評価する 3 試験のうち、C511 試験 ; 5.3.5.2.2 において過量投与 (8 mg) の報告が 1 例あったが、過量投与に関連する有害事象の発現はなかった。市販後使用経験に関する情報の詳細については、2.7.4.6 市販後データに示す。

2.5.5.3.4 薬物乱用

モンテルカストが精神的又は肉体的依存を生じること示唆する非臨床所見、臨床所見及び理論的根拠はない。また、本邦におけるモンテルカスト製剤の市販後調査においても、モンテルカストの投与により依存性が生じたという報告はない。

2.5.5.3.5 離脱症状及び反跳現象

1 歳以上 6 歳未満小児の 8 週間投与 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6) において、効果は減弱せず、安全

2.5 臨床に関する概括評価

性にも問題はなかった（C601 試験；5.3.5.2.6（2.7.6.3））。また、6 歳以上小児長期投与試験において、長期投与した場合にも効果は減弱せず、安全性に問題はなかった（B601 試験；5.3.5.2.7（2.7.6.5））。更に、外国における成人臨床試験において、本剤を長期投与した場合に効果は減弱せず、投与終了後のリバウンド現象はないことが確認された（5.4.8 承認時概要 550 頁）。

2.5.5.4 他のロイコトリエン受容体拮抗薬の使用で発現することが知られている有害事象

本剤と同じ作用機序を持つプラナルカストドライシロップの添付文書（表 1.7.2）に記載されている副作用の要約を以下に示す。

承認時までの調査における 320 例中 18 例（5.63%）に副作用が認められた。主な副作用は AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常 3 例（0.94%）、嘔気 5 例（1.56%）であった。（承認時）

市販後の使用成績調査等では、991 例中 19 例（1.92%）に副作用が認められた。主な副作用は発疹・瘙痒 5 例（0.50%）、嘔気 2 例（0.20%）であった。（再審査申請時）

以上の成績は、モンテルカストの 1 歳以上 6 歳未満小児における成績と大きな差はないと考えられる。

また、一般的にロイコトリエン受容体拮抗薬の副作用として知られる肝機能障害、発疹、下痢及び腹痛〔5.4.38〕に関連する有害事象及び副作用について、1 歳以上 6 歳未満小児における発現率は、本邦で既に承認されている 6 歳以上小児及び成人又は外国の 1 歳以上 6 歳未満小児とそれぞれ類似していた（2.7.4.2.1.11）。

2.5.5.5 市販後の使用経験

モンテルカストは平成 19 年（2007 年）3 月 31 日現在、4 mg 細粒剤、4 mg CT、5 mg CT 及び 10 mg FC があり、109 カ国で気管支喘息、50 カ国以上でアレルギー性鼻炎が承認されている。全世界において、平成 9 年（1997 年）9 月の市販開始から平成 19 年（2007 年）1 月 30 日までに、4 mg 細粒剤、4 mg CT、5 mg CT 及び 10 mg FCT の全剤型合わせて約 95 億（剤型単位）個のモンテルカストが販売された。これは、1 人の患者がモンテルカストを 1 日 1 剤型単位で 1 年間服用したとすると約 2,600 万人に処方されたことになる。そのうち 4 mg 細粒剤は約 9,800 万包、4 mg CT は約 7 億 5,000 万錠販売されており、これは 6 ヶ月以上 6 歳未満の小児患者約 232 万人に処方されたことに相当する。本邦では平成 13 年（2001 年）8 月 31 日の市販開始より平成 19 年（2007 年）1 月 30 日までに、10 mg FCT 及び 5 mg CT 合わせて約 4 億 8000 万錠のモンテルカストが販売された。これは 1 人の患者がモンテルカストを 1 日 1 錠 1 年間服用したとすると約 133 万人に処方されたことになる。

モンテルカストの安全性に関しては、市販後に収集した情報を総合的に検討し、必要に応じて

企業中核データシート（Company Core Data Sheet；以下、CCDS^{*}）に反映している。直近の調査単位期間（6ヵ月間）[§]の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report；以下、PSUR）において、モンテルカストの安全性プロファイルは良好であった。

平成19年（2007年）3月31日現在、安全性上の問題から、モンテルカストの販売承認の取り下げ又は中止、販売承認更新の拒否、販売の制限に至ったものはなかった。また、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者群の変更及び製剤上の変更が必要となる安全性上の問題も発生しなかった。

平成19年（2007年）1月30日までのモンテルカストの市販後データについて評価した。モンテルカストは全般的に忍容性が高いことが示され、また安全性プロファイルは良好であった。

* CCDS：適応症、用法・用量、禁忌、その他の製品に関する情報が記載されている。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

本邦で実施した1歳以上6歳未満小児患者を対象とした3試験により、モンテルカストの安全性を評価した。

1歳以上6歳未満小児全体における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は89.1%（122/137例）、副作用発現率は2.2%（3/137例）、臨床検査値異常変動の有害事象発現率は16.8%（23/137例）、副作用発現率は1.5%（2/137例）であった。

本邦の1歳以上6歳未満小児患者で発現した副作用は頭痛、悪心、発疹及び皮膚乾燥各1件、血中ALP増加2件であり、重篤な副作用は発現しなかった。

1歳以上6歳未満小児に長期投与した結果、副作用及び問題となる重篤な有害事象は発現せず、本剤の長期投与時の忍容性は良好であり、十分な安全性が認められた。

またこれらの成績は、既に承認されている本邦の6歳以上小児及び外国の6ヵ月以上6歳未満小児の成績と類似していた。

以上のことから、1歳以上6歳未満小児に対するモンテルカスト4mgの投与には、安全性上の問題はないと考えられた。

[§]：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 モンテルカストのベネフィット

2.5.6.1.1 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性

モンテルカスト 4 mg の有効性は、本邦の小児気管支喘息患者（軽症から中等症）を対象とした2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2（2.7.6.1））及び1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6（2.7.6.3））で検討した。その結果、2試験の併合成績（n=109）において、低年齢小児における喘息症状の客観的指標である小発作回数のベースラインからの変化量は2週時から -1.52 ± 3.84 回/週となり、有意に減少した（p=0.0001）（2.7.3.3.2.2 1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児の有効性の比較）。一般的に経口抗アレルギー薬は、効果発現に1～2ヵ月を要するとされているが[5.4.38]、モンテルカスト 4 mg は従来の抗アレルギー薬と比べて速やかに効果を発現することが示された。また、2ヵ月の長期投与においても本剤は一定した有効性を示した（C601 試験；5.3.5.2.6）。なお、外国においては、3ヵ月の長期投与においても本剤の効果が減弱することなく持続することが示された（072 試験；5.3.5.1.1（2.7.6.8））。また、本剤は併用薬（テオフィリン、吸入クロモグリク酸ナトリウム、吸入クロモリン及び吸入ステロイド薬）の有無にかかわらず、改善効果を示した（2.7.3.3.3.2 背景因子の違いによる有効性の比較）。

モンテルカスト 4 mg の安全性は、C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 に1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4（2.7.6.2））を併せて検討した。これら本邦3試験の併合成績から得られた安全率は96.4%（n=137）であり、本邦の6歳以上小児を対象とした3試験の併合成績（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8；安全率：97.9%、n=96）と同様、高い安全性が示された。なお、C601 試験；5.3.5.2.6 は本剤が承認されるまで実施し、長期投与時の安全性データを収集している。平成19年（2007年）3月31日現在、平均60週間、中央値47週間（8～201週間、投与中の2例を除く）投与し、良好な安全性及び忍容性が確認されている（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9（2.7.6.18））。外国の長期投与試験成績では、2歳以上6歳未満（072EXT 試験；5.3.5.1.2（2.7.6.9））及び6ヵ月以上32ヵ月未満（232 試験；5.3.5.1.4（2.7.6.15））の小児気管支喘息患者に対して、それぞれ最長2.8及び1.2年間投与し、良好な安全性及び忍容性が示された。

以上のように、モンテルカスト 4 mg は、速やかに喘息症状を改善し、また併用薬の有無にかかわらず高い有効性及び安全性（2.7.4.5.2）を示した。更に、長期投与でも有効性及び安全性に問題はなく、1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者の長期管理薬として有用な薬剤であると考ええる。

2.5.6.1.2 高い服薬コンプライアンス

本剤のように毎日継続して服用する必要のある長期管理薬では、治療効果を得る上で服薬コンプライアンスは重要である。特に小児では服用のしやすさが服薬コンプライアンスに影響を及ぼすと言われており、クロモグリク酸ナトリウムやステロイド薬などの吸入剤の場合、小児にとっ

て使用法が難しいため服薬コンプライアンスが低下する [5.4.14 及び 15]。また、小児気管支喘息患者に多く使用されているテオフィリン製剤は、治療薬物濃度域が狭く用量調節が困難であり、消化管障害や精神神経症状等の発現による服薬コンプライアンスの低下が懸念される。

本剤の用法・用量は「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 4 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。」であり、食事の有無にかかわらず投与することが可能である。すなわち、本剤は 1 歳以上 6 歳未満の年齢範囲に 1 用量での投与が可能で、体重による用量調節の必要がなく、1 日 1 回投与の経口剤であることから、高い服薬コンプライアンスが期待される。また、本剤の賦形剤である D-マンニトールは、甘く清涼感のある味を有しているため、1 歳以上 6 歳未満小児患者にとって服用しやすいと考える。実際に、本剤を用いた C512 試験 ; 5.3.5.2.4 及び C601 試験 ; 5.3.5.2.6 における使用感の参考調査においても、それぞれ 100% 及び 91.7% の症例が「のませやすかった」又は「のませられた」のいずれかであり、また 96.6% (C512 試験 ; 5.3.5.2.4)、96.9% (C601 試験 ; 5.3.5.2.6) という高い服薬率を示した。

このように、本剤の服用方法は 1) 1 用量の 1 日 1 回就寝前経口投与で、2) 食事の有無にかかわらず投与可能、と簡便であり、また味覚的にも服用しやすいことから、使用方法が困難な吸入剤や治療薬物濃度域が狭いテオフィリン製剤に比べて、高い服薬コンプライアンスが期待される [5.4.14 及び 16]。以上より、本剤は喘息の長期管理に有用な薬剤であると考ええる。

2.5.6.2 モンテルカストのリスク

2.5.6.2.1 用法に関連したリスク

本剤は長期管理薬として毎日継続して服用することで、喘息症状をコントロールする薬剤である。したがって、気管支拡張薬や静注ステロイド薬のように喘息発作が起こったときに使用し、喘息症状を緩解する薬剤ではない。そのため、喘息症状がコントロールされている場合でも継続して服用するよう患者及び保護者に十分に説明する必要がある。

本剤は口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物と混ぜて服用することが可能である。更に、スプーン 1 杯 (約 5 mL) の調製ミルク又は母乳と混ぜて服用することも可能としている。しかし、モンテルカストは光により分解するため、開封後は全量を直ちに (15 分以内) 服用する必要がある、食物と混ぜた場合も放置してはならない。また、細粒剤は水などの飲み物 (調製ミルク又は母乳を除く) に溶けにくく、溶け残った薬剤が容器に付着して服用されないおそれがあるため、確実に全量を服用するよう口に直接入れるか又は少量 (スプーン 1 杯程度) の柔らかい食物と混ぜて服用するよう十分に服薬指導する必要がある。なお、本剤服用後に水などの飲み物を摂取することは可能である。

更に、本剤は服用が容易であるという特長を有する一方で、過量投与に留意する必要がある。2 歳以上 6 歳未満小児試験 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2) において 2 倍量 (8 mg) を服用した症例が 1 例あったが、過量投与に関連する有害事象はなかった。なお外国では、平成 9 年 (1997 年) 7 月 31 日から平成 13 年 (2001 年) 5 月 31 日までに、6 歳未満小児患者で市販モンテルカストの過量投与が 41 例報告され、そのうち 9 例で過量投与に関連する有害事象が認められたが、一定のパ

ターンはなく、最大 165 mg まで良好に忍容された (2.7.4.5.5)。

2.5.6.2.2 Churg-Strauss 症候群

近年、Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome、以下 CSS) と本剤を含むロイコトリエン受容体拮抗薬の関連が示唆されている。CSS は複数相 (第一相: アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎及び喘息、第二相: 末梢及び組織の過好酸球増多症、血管炎) からなる疾患であることが知られており [5.4.17]、その症状のコントロールには経口ステロイド薬が用いられている。CSS は通常成人でみられ、その発現頻度は 1 年間で 100 万人に約 2~4 人、喘息患者では 1 年間で 100 万人に約 64 例と報告されている [5.4.18]。

小児では CSS の発症は極めてまれであり、2003 年 2 月時点でロイコトリエン受容体拮抗薬との関連を示唆する報告はなかったが、外国で 2003 年に初めてロイコトリエン受容体拮抗薬 (モンテルカスト) を服用した 7 歳の小児患者での発症が 1 例報告された [5.4.19]。この報告は CSS の診断基準を満たすものの、臨床所見から別の疾患 (例: ヴェゲナー肉芽腫症) である可能性も示唆されている。外国における本薬の市販後調査では、2007 年 3 月までに 6 歳未満の小児患者での CSS は 2 例 (2 歳女児及び 4 歳男児) 報告されているが、いずれも CSS の診断を裏付ける十分な臨床データは得られていない [5.3.6.5 及び 9]。なお、本邦におけるモンテルカスト 5 mg CT の市販後調査では小児における CSS 発症の報告はない。成人を含むこれら報告された CSS 発症患者の多くは、過去に経口又は高用量の吸入ステロイド薬を服用した重症の喘息患者及び経口ステロイド薬の減量患者であり、ステロイド薬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ている [5.4.18 及び 20]。また、最近 CSS と喘息治療との関連について検討した 4 文献が報告された。その内容は、米国食品医薬品局 (FDA) へ提出された文献や自発報告を検討した、FDA と米国国立衛生研究所 (NIH) の合同ワークショップでの検討 [5.4.21]、米国メイヨークリニックの患者データベースの検討 [5.4.22]、また、その他の文献の検討 [5.4.23 及び 24] である。これらの文献では、CSS が報告された症例で使用されていた喘息治療薬はそれぞれが異なった化学構造であること、またステロイド薬の減量と CSS 発症に強い関連性が認められることから、喘息患者の多くは CSS が潜在していたか、又はステロイド薬投薬中止によりマスクされていた CSS の症状が顕在化したものであると結論している。更に、Lilly らは、現在入手可能なデータをもとに、実際にすべての CSS 症例は以下の 3 つのいずれかに該当するとしている。1) 例えば経口ステロイド薬の投与中止により、潜在していた CSS 症状が発症、2) 経口ステロイド薬以外の喘息治療薬投与で喘息症状が改善した結果、経口ステロイド薬が使用されなくなり、血管炎が発現、3) 経口ステロイド薬の投与にもかかわらず、血管炎が悪化 [5.4.23]。これらの文献では、モンテルカストを含む喘息治療薬と CSS の発症の間には因果関係が確認できないと結論している。

以上より、CSS のリスクを回避するためには、本剤の効果が現れたときにステロイド薬を減量する場合 CSS が発症する可能性があることを知らしめ、CSS が発症した場合早期に対策を講じることが重要と考え、添付文書で CSS について十分に注意を喚起する。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6.2.3 食物－薬物及び薬物－薬物相互作用を含む既知又は可能性のある相互作用の患者に対するリスク

本邦及び外国でモンテルカスト細粒剤投与時の薬物動態への食事の影響をそれぞれ和食（C523試験；5.3.1.1.2（2.7.6.4））及び高脂肪食（183試験；5.3.1.2.2（2.7.6.14））を用いて健康成人で検討した。その結果、両試験で $AUC_{0-\infty}$ は変化しなかった。以上より、4 mg 細粒剤は食事摂取の有無にかかわらず投与可能であることが示唆された（2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析）。

なお、2.5.3.1.4 薬物間相互作用に記載したように、いずれの薬剤との併用においてもモンテルカスト投与で問題となる有害事象は発現しなかった。

2.5.6.3 結論

モンテルカストは、本邦の1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、6歳以上小児と同様の高い有効性及び安全性を示し、また、良好なリスク－ベネフィット比を示した。

また、効果発現が早く、高い服薬コンプライアンスが期待されることから、本邦において、モンテルカスト4 mg 細粒剤は、軽症から中等症の1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者に対する長期管理薬のうち、第一選択薬となりうる薬剤であると考ええる。

2.5.7 参考文献

- 5.4.1 古庄巻史、西間三馨 監修. 小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2002 協和企画
- 5.4.3 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■■年■■■月■■■日 (■■■相談)
- 5.4.4 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■■年■■■月■■■日 (■■■相談)
- 5.4.5 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■■年■■■月■■■日 (■■■相談)
- 5.4.6 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■■年■■■月■■■日 (■■■相談)
- 5.4.7 対面助言記録 薬機審長発第■■■号、平成■■■年■■■月■■■日 (■■■相談)
- 5.4.8 シングレア錠 10/キプレス錠 10/シングレアチュアブル錠 5/キプレスチュアブル錠 5 (モンテルカストナトリウム) 資料概要
- 5.4.9 The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Engl J Med 2000; 343 (15): 1054-63.
- 5.4.10 中野康信、向山徳子. 実地医家に必要な喘息治療の長期管理 日本医事新報 2002 4057: C1-6.
- 5.4.11 宮本昭正、牧野荘平、北村諭、伊藤幸治、可部順三郎、眞野健次 他. システイニルロイコトリエン受容体 1 拮抗薬 ; MK-476 の成人気管支喘息に対する至適用量設定試験 臨床医薬 2001; 17 (4): 493-517.
- 5.4.12 MRL Nonclinical Study Report: Evaluation of ■■■■■■■■■■ as an inhibitor of six cytochrome P450 activities in pooled human liver microsomes. 26-Jan-2005.
- 5.4.13 Clinical Study Report: An Open-Label, Randomized, 2-Period, Crossover Study to Assess the Effects of Montelukast on the Pharmacokinetics of Rosiglitazone, a CYP2C8 Substrate, in Healthy Adult Subjects. 19-Oct-2005.
- 5.4.14 Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 98 (6 Pt 1): 1051-7.
- 5.4.15 Volovitz B, Duenas-Meza E, Chmielewska-Szewczyk DA, Kosa L, Astafieva NG, Villaran C, et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. Curr Ther Res 2000; 61 (7): 490-506.
- 5.4.16 Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. JAMA 1998; 279 (15): 1181-6.
- 5.4.17 Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. Chest 1995; 108 (2): 320-3.
- 5.4.18 Wechsler ME, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: an update. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (3): A195.

- 5. 4. 19 Turvey SE, Vargas SO, Phipatanakul W. Churg-Strauss syndrome in a 7-year-old receiving montelukast and inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (2): 274.
- 5. 4. 20 Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21 (4): 241-51.
- 5. 4. 21 Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (2): 175-83.
- 5. 4. 22 Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: Clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
- 5. 4. 23 Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (1): S1-19.
- 5. 4. 24 Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-94.
- 5. 4. 38 森川昭廣、西間三馨 監修. 小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2005 協和企画

