2.7　臨床概要

＊　症例番号・症例報告の年月日は新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7　臨床概要の略語表

略号	名称
CT	チュアブル錠
IS	内部標準物質
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	半減期
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
FCT	フィルムコーティング錠
FAS	最大解析対象集団
ITT	包括解析
DSCG	吸入クロモグリク酸ナトリウム
QOL	生活の質
PEF	ピークフロー
ALP	アルカリホスファターゼ
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
CK	クレアチンホスホキナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
BUN	血中尿素窒素
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
CCDS	企業中核データシート
CSS	Churg-Strauss 症候群
FDA	米国食品医薬品局
NIH	米国国立衛生研究所

2.7　臨床概要　目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7-1
2.7.1.1　背景及び概観 2.7-1
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 2.7-2
2.7.1.2.1　溶出試験 2.7-2
2.7.1.2.2　生物学的同等性試験 2.7-2
2.7.1.2.2.1　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）［外国試験］ 2.7-2
2.7.1.2.2.2　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）［外国試験］ 2.7-4
2.7.1.2.3　食事の影響についての検討 2.7-5
2.7.1.2.3.1　アップルソースの影響（090 試験；5.3.1.2.1）［外国試験］ 2.7-5
2.7.1.2.3.2　食事の影響（和食）（C523 試験；5.3.1.1.2） 2.7-7
2.7.1.2.3.3　食事の影響（高脂肪食）（183 試験；5.3.1.2.2）［外国試験］ 2.7-8
2.7.1.2.4　用量相関性試験（127 試験；5.3.1.1.3）［外国試験］ 2.7-10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2.7-12
2.7.1.4　付録 2.7-14
2.7.2　臨床薬理の概要 2.7-16
2.7.2.1　背景及び概観 2.7-16
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 2.7-16
2.7.2.2.1　小児気管支喘息患者での薬物動態 2.7-16
2.7.2.2.1.1　小児用量の推定 2.7-17
2.7.2.2.1.2　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） 2.7-22
2.7.2.2.1.3　1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4） 2.7-24
2.7.2.2.1.4　1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6） 2.7-27
2.7.2.2.1.5　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験（066 試験；5.3.3.5.1）［外国試験］ 2.7-31
2.7.2.2.1.6　6 ヵ月以上 2 歳未満小児単回投与試験（136/138 試験；5.3.3.5.2）［外国試験］ 2.7-32
2.7.2.2.2　食事の影響についての検討 2.7-34
2.7.2.2.3　用量相関性試験 2.7-34
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2.7-34
2.7.2.4　特別な試験 2.7-34
2.7.2.5　付録 2.7-35

2.7.3　臨床的有効性の概要 2.7-37
2.7.3.1　背景及び概観 2.7-37
2.7.3.1.1　1 歳以上 6 歳未満小児に対する開発の要約 2.7-37
2.7.3.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児臨床試験デザインの考察 2.7-38
2.7.3.1.2.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験と 6 歳以上小児試験の試験条件の比較 2.7-38
2.7.3.1.2.2　本邦 1 歳以上 6 歳未満小児試験と外国 2 歳以上 6 歳未満小児試験の試験条件の比較 2.7-38
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 2.7-40
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2.7-43
2.7.3.3.1　試験対象集団 2.7-43
2.7.3.3.1.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験の患者背景の比較 2.7-43
2.7.3.3.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児と 6 歳以上小児の患者背景の比較 2.7-45
2.7.3.3.1.3　本邦 1 歳以上 6 歳未満小児と外国 2 歳以上 6 歳未満小児の患者背景の比較 2.7-47
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 2.7-48
2.7.3.3.2.1　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）と 1 歳以上 6 歳未満小児（C601 試験；5.3.5.2.6）成績の比較 2.7-48
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 2.7-49
2.7.3.3.2.3　本邦と外国の 6 歳未満小児試験成績の比較 2.7-52
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 2.7-53
2.7.3.3.3.1　C601 試験；5.3.5.2.6 における 1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児との比較 2.7-53
2.7.3.3.3.2　背景因子の違いによる有効性の比較 2.7-54
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 2.7-63
2.7.3.4.1　外国の 6 歳未満小児臨床推奨用量の設定法 2.7-63
2.7.3.4.1.1　2 歳以上 6 歳未満小児 2.7-63
2.7.3.4.1.2　6 ヵ月以上 2 歳未満小児 2.7-63
2.7.3.4.2　本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験用量の推定法 2.7-64
2.7.3.4.2.1　AUC を 1 歳以上 6 歳未満小児用量の推定のパラメータに用いた理由 2.7-64
2.7.3.4.2.2　1 歳以上 6 歳未満小児用量を一用量と推定することの妥当性 2.7-65
2.7.3.4.2.2.1　安全性 2.7-65
2.7.3.4.2.2.2　有効性 2.7-67
2.7.3.4.2.2.3　薬物動態 2.7-68
2.7.3.4.3　本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児臨床推奨用量の設定法 2.7-68
2.7.3.4.3.1　年長の 6 歳以上小児と 1 歳以上 6 歳未満小児の喘息病態、発症機序及び治療法の類似性の検討 2.7-68

2.7.3.4.3.2　1 歳以上 6 歳未満小児の推定用量の妥当性の確認 2.7-69
2.7.3.4.4　本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児に対するモンテルカスト 4 mg と類薬との有効性における比較 2.7-69
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 2.7-72
2.7.3.6　付録 2.7-74
2.7.4　臨床的安全性の概要 2.7-81
2.7.4.1　医薬品への曝露 2.7-81
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 2.7-81
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 2.7-82
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 2.7-82
2.7.4.1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 2.7-82
2.7.4.1.3.2　治験対象集団から除外された患者 2.7-83
2.7.4.2　有害事象 2.7-84
2.7.4.2.1　有害事象の解析 2.7-84
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 2.7-91
2.7.4.2.1.2　死亡 2.7-93
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 2.7-93
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 2.7-94
2.7.4.2.1.5　血漿中モンテルカスト濃度が高値を示した症例における有害事象 2.7-96
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 2.7-96
2.7.4.2.1.7　6 歳以上小児市販後臨床試験における安全性成績 2.7-97
2.7.4.2.1.8　6 歳以上小児における有害事象及び副作用のまとめ（5 試験に基づく追加解析） 2.7-97
2.7.4.2.1.9　外国の 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 2.7-98
2.7.4.2.1.10　本邦における本剤長期投与時の安全性 2.7-100
2.7.4.2.1.11　ロイコトリエン受容体拮抗薬で知られる副作用 2.7-100
2.7.4.2.1.12　安全率 2.7-104
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 2.7-104
2.7.4.3　臨床検査値の評価 2.7-105
2.7.4.3.1　治験期間を通しての臨床検査値 2.7-105
2.7.4.3.2　個々の臨床的に重要な異常 2.7-107
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 2.7-107
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 2.7-108
2.7.4.5.1　内因性要因 2.7-108
2.7.4.5.1.1　自覚症状･他覚所見 2.7-108
2.7.4.5.1.2　臨床検査値異常変動 2.7-108
2.7.4.5.2　外因性要因 2.7-109

2.7.4.5.3　薬物相互作用 2.7-109
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 2.7-110
2.7.4.5.5　過量投与 2.7-110
2.7.4.5.6　薬物乱用 2.7-110
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 2.7-110
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 2.7-110
2.7.4.6　市販後データ 2.7-111
2.7.4.6.1　全世界における市販後の経験 2.7-111
2.7.4.6.1.1　使用患者数 2.7-111
2.7.4.6.1.2　副作用 2.7-112
2.7.4.6.1.3　未知で重篤な副作用 2.7-113
2.7.4.6.1.4　肝機能不全患者 2.7-114
2.7.4.6.1.5　腎機能不全患者 2.7-114
2.7.4.6.1.6　薬物相互作用 2.7-115
2.7.4.6.1.7　薬物過量投与 2.7-115
2.7.4.6.1.8　死亡 2.7-115
2.7.4.6.1.9　Churg-Strauss 症候群（以下、CSS） 2.7-117
2.7.4.6.2　本邦における使用経験 2.7-120
2.7.4.6.2.1　本邦における使用患者数 2.7-120
2.7.4.6.2.2　本邦における副作用 2.7-121
2.7.4.6.2.3　本邦における重篤な副作用 2.7-121
2.7.4.6.2.4　本邦における肝機能不全患者 2.7-125
2.7.4.6.2.5　本邦における腎機能不全患者 2.7-125
2.7.4.6.2.6　本邦における薬物相互作用 2.7-126
2.7.4.6.2.7　本邦における薬物過量投与 2.7-126
2.7.4.6.2.8　本邦における死亡 2.7-126
2.7.4.6.2.9　本邦における CSS 2.7-127
2.7.4.6.3　外国における副作用（臨床試験、市販後調査及び自発報告） 2.7-127
2.7.4.6.4　市販後の副作用報告状況における国内外の安全性プロファイルの比較 2.7-127
2.7.4.6.5　結論 2.7-130
2.7.4.7　付録 2.7-131
2.7.5　参考文献 2.7-291
2.7.6　個々の試験のまとめ 2.7-293
2.7.6.1　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） 2.7-293
2.7.6.2　1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4） 2.7-315
2.7.6.3　1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6） 2.7-333

2.7.6.4　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）
.....2.7-362
2.7.6.5　6 歳以上小児長期投与試験（治療期）（B601 試験治療期；5.3.5.2.7）
.....2.7-366
2.7.6.6　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）.....2.7-382
2.7.6.7　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験（066 試験；5.3.3.5.1）［外国試験］
.....2.7-399
2.7.6.8　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）［外国試験］.....2.7-402
2.7.6.9　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2）［外国試験］.....2.7-428
2.7.6.10　生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤［非最終製剤］）
（090 試験；5.3.1.2.1）［外国試験］.....2.7-469
2.7.6.11　用量相関性試験（127 試験；5.3.1.1.3）［外国試験］.....2.7-473
2.7.6.12　6 ヵ月以上 2 歳未満小児単回投与試験（136/138 試験；5.3.3.5.2）［外国試験］.....2.7-476
2.7.6.13　6 ヵ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3）［外国試験］.....2.7-482
2.7.6.14　生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤［最終製剤］）（183 試験；5.3.1.2.2）［外国試験］.....2.7-499
2.7.6.15　6 ヵ月以上 32 ヵ月未満小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4）［外国試験］.....2.7-504
2.7.6.16　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）
.....2.7-525
2.7.6.17　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）.....2.7-550
2.7.6.18　1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期）（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）（平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書のデータ）
.....2.7-578

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

モンテルカストナトリウム（以下、モンテルカスト）を 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象に開発するため、細粒剤又はチュアブル錠（CT）を用いて実施した本邦臨床試験は 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。これらの試験で用いた製剤を**表 2.5.2.1.1；2.5.2.1** にまとめた。

4 mg CT の製造方法及び処方は本邦及び外国の試験ですべて同一の製剤を使用した。また、4 mg 細粒剤は外国の 090 試験；5.3.1.2.1、127 試験；5.3.1.1.3（**2.7.6.11**）及び 136/138 試験；5.3.3.5.2（**2.7.6.12**）［薬物動態試験］で使用した後、製造方法の軽微な変更を行った。127 試験；5.3.1.1.3 では 4 mg 細粒剤に加えて 2 mg 細粒剤及び 6 mg 細粒剤も使用した。製造方法変更後の 4 mg 細粒剤の最終製剤は 176 試験；5.3.5.1.3（**2.7.6.13**）［二重盲検比較試験］、183 試験；5.3.1.2.2（**2.7.6.14**）［薬物動態試験］及び 232 試験；5.3.5.1.4（**2.7.6.15**）［長期投与試験］で使用した。本邦では C512 試験；5.3.5.2.4（**2.7.6.2**）［第Ⅱ相非盲検非対照試験］、C601 試験；5.3.5.2.6（**2.7.6.3**）［長期投与試験］及び C523 試験；5.3.1.1.2（**2.7.6.4**）［薬物動態試験］で 4 mg 細粒剤の最終製剤を使用した。

細粒剤の製造方法の変更内容は[redacted]の違いであり、製剤の特性に大きく影響しなかった（**3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯**）。また、処方については製造方法変更前後で同一であった。なお、2 mg 細粒剤及び 6 mg 細粒剤の処方は、主薬含量の違いに伴う[redacted]の配合量のみ 4 mg 細粒剤と異なる。このように細粒剤では製造方法を変更しているため、4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性は、製造方法変更前あるいは変更後の 4 mg 細粒剤による 2 つの試験成績（**090 試験；5.3.1.2.1（2.7.6.10）及び 183 試験；5.3.1.2.2（2.7.6.14）**）に基づいて評価した。その結果、4 mg CT と 4 mg 細粒剤は生物学的に同等であった。

本品は、[redacted]。したがって、本品の特性と溶出試験の目的から、溶出試験を規格として設定することは適切ではないと考えられることから、溶出試験は参考試験として実施した。その結果、[redacted]分の溶出率は[redacted]%と[redacted]%と良好で、ほぼ同じであった。評価に用いた細粒剤の溶出試験は、**2.3.P.5.2　試験方法（分析方法）**に示す方法に従って実施した。なお、溶出試験の分析法バリデーションとして、特異性、直線性及び範囲、真度、併行精度、室内再現精度、頑健性並びに溶液の安定性を検討したところ、試験法は妥当であった（**2.3.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性**）。

ヒト血漿中モンテルカスト濃度測定は高速液体クロマトグラフ法により実施した。血漿試料に内部標準物質（IS）の[redacted]を添加し、混和した後、アセトニトリルを加えて遠心除蛋白後に、その上清を測定に供した。蛍光検出器を用いて、励起波長[redacted] nm、蛍光波長[redacted] nm で測定した。本邦で用いた測定法の定量範囲は[redacted]～[redacted] ng/mL、真度は[redacted]～[redacted]%、分析精度は[redacted]～[redacted]%であり［5.3.1.4.1］、外国で用いた測定法の定量範囲は[redacted]～[redacted] ng/mL、真度は[redacted]～[redacted]%、分析精度は[redacted]～[redacted]%であった。いずれの測定法も真度及び分析精度は臨床試験で血

漿中モンテルカスト濃度を薬物動態解析する上で十分であった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

臨床試験に用いた細粒剤の溶出試験結果を **2.3.P.5.4　ロット分析**に記載した。溶出試験における細粒剤の[redacted]分後の溶出率は[redacted]～[redacted]%であり、有意差はなかった。

2.7.1.2.2　生物学的同等性試験

細粒剤と CT の生物学的同等性に関しては、外国において、細粒剤の[redacted]試験（**090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10））と細粒剤の最終製剤を用いた試験（**183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14））を実施した。**表 2.7.1.4**；**2.7.1.4　付録**に試験結果をまとめた。これらの試験では、細粒剤投与後のモンテルカストの薬物動態に対する小児用の柔らかい食物（アップルソース）の影響（**090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10））及び高脂肪食の影響（**183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14））も合わせて評価したが、その結果を **2.7.1.2.3　食事の影響についての検討**に記載する。

2.7.1.2.2.1　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）［外国試験］

4 mg CT（市販製剤）と 4 mg 細粒剤（非最終製剤）の生物学的同等性を検証するために、外国人健康成人 24 例に 4 mg CT 1 錠又は 4 mg 細粒剤 1 包をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与した。本試験の詳細は **090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10）に示す。

血漿中モンテルカスト濃度推移を**図 2.7.1.2.1** に、薬物動態パラメータを**表 2.7.1.2.2** に示す。4 mg CT と 4 mg 細粒剤を投与した後 24 時間までの血漿中濃度推移は類似しており、いずれの製剤においても Tmax は約 2 時間、$t_{1/2}$ は 4.1 時間であった。また、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax の幾何平均比（細粒剤／CT）及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.01（0.92, 1.11）及び 0.99（0.86, 1.13）であり、4 mg CT と 4 mg 細粒剤は生物学的に同等であった。

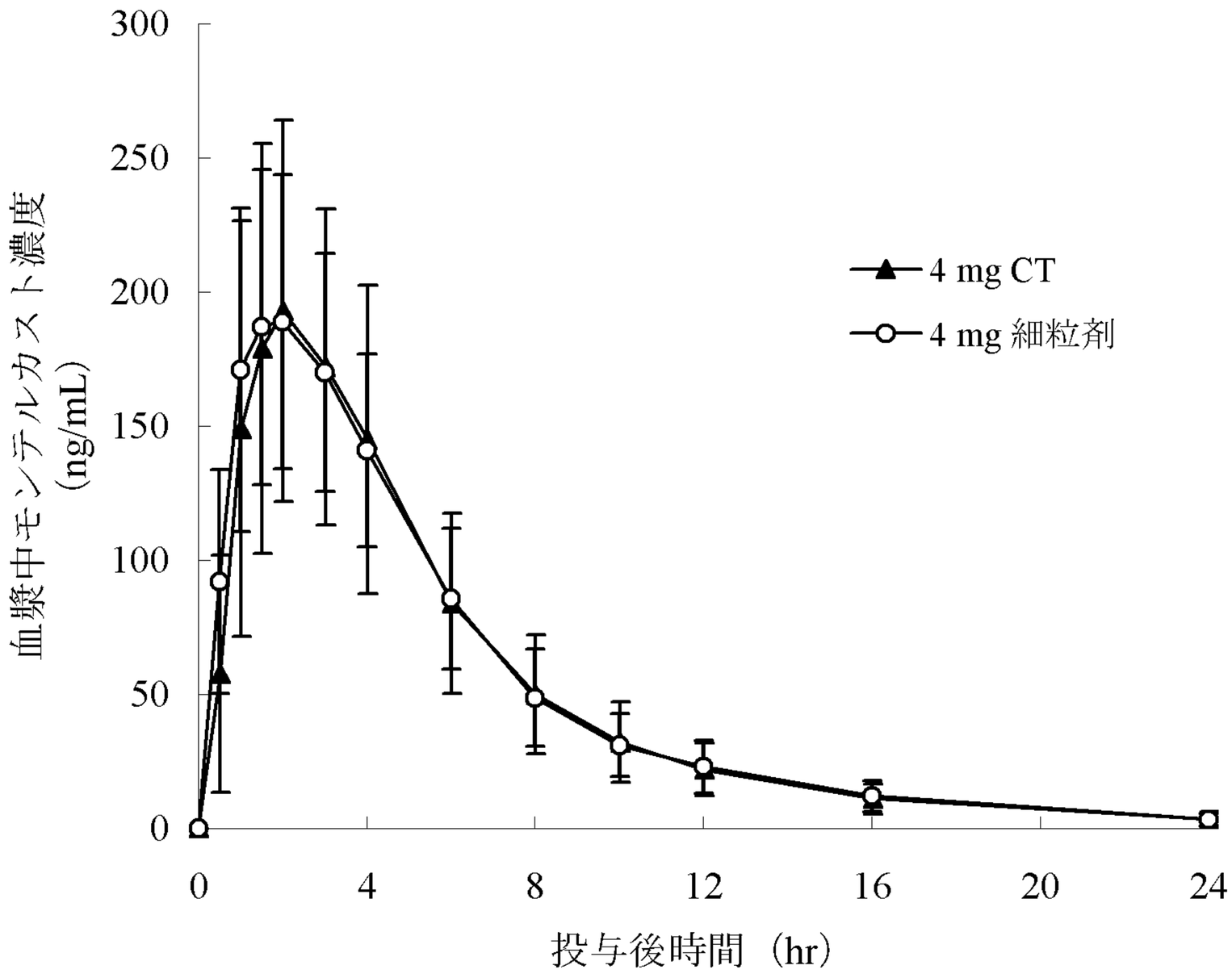


図 2.7.1.2.1　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg CT 1 錠及び 4 mg 細粒剤（非最終製剤）1 包を空腹時単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移
（n＝24、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.2　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg CT 1 錠及び 4 mg 細粒剤（非最終製剤）1 包を空腹時単回経口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	4 mg CT	4 mg 細粒剤	幾何平均比[†]	幾何平均比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$[‡]　(ng･hr/mL)	1208.3［467.4］	1223.1［342.3］	1.01	(0.92, 1.11)
Cmax[‡]　(ng/mL)	201.7［ 91.6］	198.8［ 53.8］	0.99	(0.86, 1.13)
Tmax[§]　(hr)	2.2［ 0.8］	2.1［ 1.1］	－	－
$t_{1/2}$[‖]　(hr)	4.1［ 1.0］	4.1［ 0.8］	－	－

n＝24、[†] 4 mg 細粒剤／4 mg CT、[‡] 幾何平均［逆変換標準偏差］、[§] 算術平均［標準偏差］、
[‖] 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、－：未算出

2.7.1.2.2.2　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）［外国試験］

4 mg CT（市販製剤）と 4 mg 細粒剤（最終製剤）の生物学的同等性を検証するために、外国人健康成人 30 例にモンテルカスト 4 mg CT 1 錠と 4 mg 細粒剤 1 包をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与した。本試験の詳細は **183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14）に示す。

血漿中濃度推移を**図** 2.7.1.2.3 に、薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.4 に示す。4 mg CT と 4 mg 細粒剤の投与後 24 時間までの血漿中濃度推移は類似しており、製剤間において Tmax（CT：2.5±1.1 時間、細粒剤：2.3±1.0 時間）と $t_{1/2}$（CT：3.9±0.7 時間、細粒剤：4.0±0.8 時間）は同程度であった。また、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax の幾何平均比（細粒剤／CT）及びその 90%信頼区間はそれぞれ 0.95（0.91, 0.99）及び 0.92（0.84, 1.01）であり、4 mg CT と 4 mg 細粒剤は生物学的に同等であった。

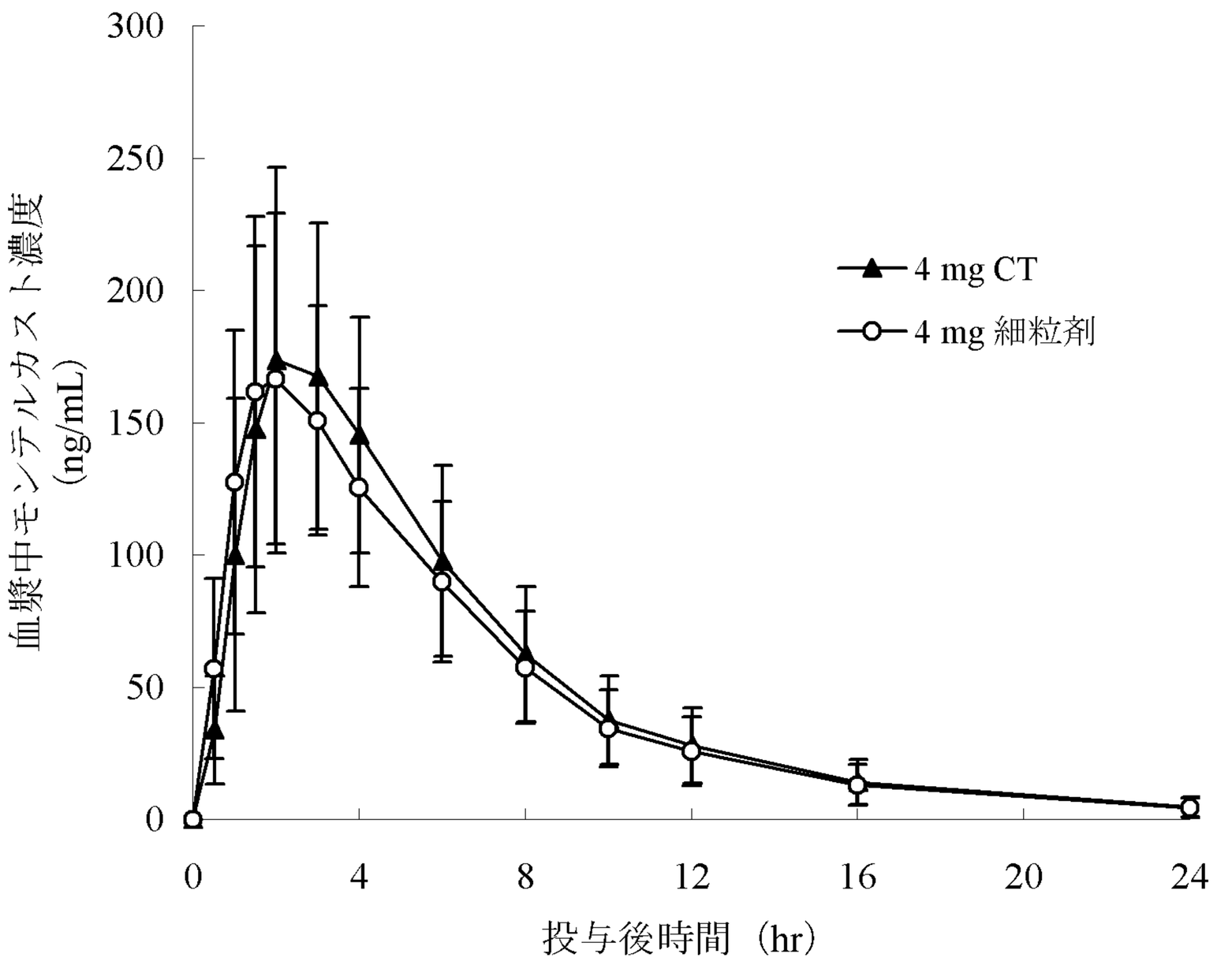


図 2.7.1.2.3　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg CT 1 錠及び 4 mg 細粒剤（最終製剤）1 包を空腹時単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移

（n＝30、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.4　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg CT 1 錠及び 4 mg 細粒剤（最終製剤）1 包を空腹時単回経口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	4 mg CT	4 mg 細粒剤	幾何平均比†	幾何平均比の 90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	1210.3［412.3］	1148.5［392.4］	0.95	(0.91, 0.99)
Cmax‡ (ng/mL)	190.0［ 64.3］	175.4［ 59.2］	0.92	(0.84, 1.01)
Tmax§ (hr)	2.5［ 1.1］	2.3［ 1.0］	—	—
$t_{1/2}$‖ (hr)	3.9［ 0.7］	4.0［ 0.8］	—	—

n＝30、† 4 mg 細粒剤／4 mg CT、‡ 幾何平均［逆変換標準偏差］、§ 算術平均［標準偏差］、
‖ 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、－：未算出

2.7.1.2.3　食事の影響についての検討

低年齢の小児患者では細粒剤を食物とともに服用することがあるため、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食物の影響を検討した（**090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10））。また、細粒剤の最終製剤を用いて本邦では和食（**C523 試験**；5.3.1.1.2（2.7.6.4））、外国では洋食（高脂肪食）（**183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14））摂取時のモンテルカストの薬物動態への食事の影響を検討した。**表** 2.7.1.4；2.7.1.4　**付録**に試験結果を示す。

2.7.1.2.3.1　アップルソースの影響（090 試験；5.3.1.2.1）［外国試験］

細粒剤を食物とともに服用したときのモンテルカストの薬物動態に及ぼす食物の影響を、アップルソースを用いて検討した。投与前夜から絶食した外国人健康成人 24 例にクロスオーバー法で 4 mg 細粒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単回経口投与した。本試験の詳細は **090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10）に示す。

血漿中濃度推移を**図** 2.7.1.2.5 に、薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.6 に示す。モンテルカスト 4 mg 細粒剤単独投与時と比べて、アップルソースとともに投与したときの薬物動態パラメータは、Tmax が 1.3 時間遅延したが、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.00（0.92, 1.10）及び 0.92（0.80, 1.06）と同等であった。以上のように、モンテルカストをアップルソースとともに投与しても、モンテルカストの薬物動態に臨床的に意味のある変化はなかった。

本試験で同時に実施した 4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性の検討では、両製剤が生物学的に同等であることが示された。詳細は 2.7.1.2.2.1　**生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤［非最終製剤］）**に記載した。

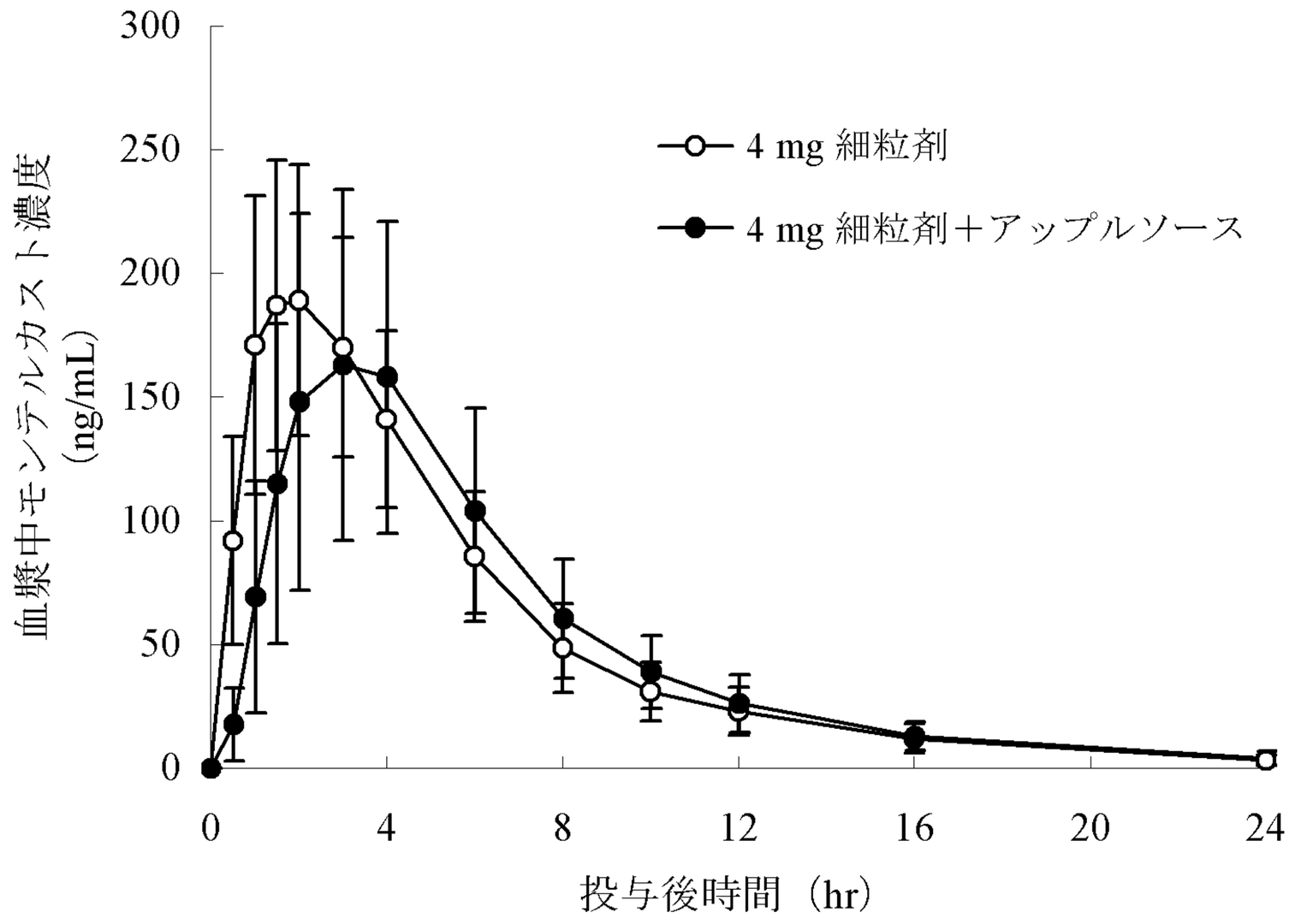


図 2.7.1.2.5　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を単独又はアップルソースとともに単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移

（n＝24、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.6　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を単独又はアップルソースとともに単回経口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		細粒剤 4 mg 単独	細粒剤 4 mg＋AS	幾何平均比†	幾何平均比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$‡	(ng･hr/mL)	1223.1［342.3］	1225.7［528.9］	1.00	(0.92, 1.10)
Cmax‡	(ng/mL)	198.8［ 53.8］	182.8［ 78.2］	0.92	(0.80, 1.06)
Tmax§	(hr)	2.1［ 1.1］	3.4［ 1.2］	—	—
$t_{1/2}$‖	(hr)	4.1［ 0.8］	—	—	—

AS：アップルソース、n＝24、† 4 mg 細粒剤＋AS／4 mg 細粒剤単独、‡ 幾何平均［逆変換標準偏差］、§ 算術平均［標準偏差］、‖ 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、－：未算出

2.7.1.2.3.2　食事の影響（和食）（C523 試験；5.3.1.1.2）

モンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）投与後の薬物動態に及ぼす和食摂取の影響を検討するため、健康成人男性にクロスオーバー法で空腹時又は食後に 4 mg 細粒剤を単回経口投与した。本試験の詳細は C523 試験；5.3.1.1.2（2.7.6.4）に示す。

本試験で用いた食事内容及び栄養学的データを**表** 2.7.1.2.7 に、血漿中モンテルカスト濃度推移を**図** 2.7.1.2.8 に、薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.9 に示す。健康成人男性 11 例において、Tmax は空腹時投与で 1.6±0.3 時間、食後投与で 5.0±1.1 時間であり、食事摂取により遅延した。一方、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$幾何平均比（90%信頼区間）は 1.00（0.95, 1.05）であり、Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.61（0.58, 0.65）であった。食事摂取により Cmax は 39%低下したが、曝露量（$AUC_{0-\infty}$）及び $t_{1/2}$ は変化しなかった。

表 2.7.1.2.7　食事内容及び栄養学的データ

食事分類	献立	栄養			
		蛋白質 (kcal)	脂質 (kcal)	炭水化物 (kcal)	熱量 (kcal)
和食	ご飯、焼き魚、お浸し、味付けのり、漬け物及び味噌汁	134	97	354	600

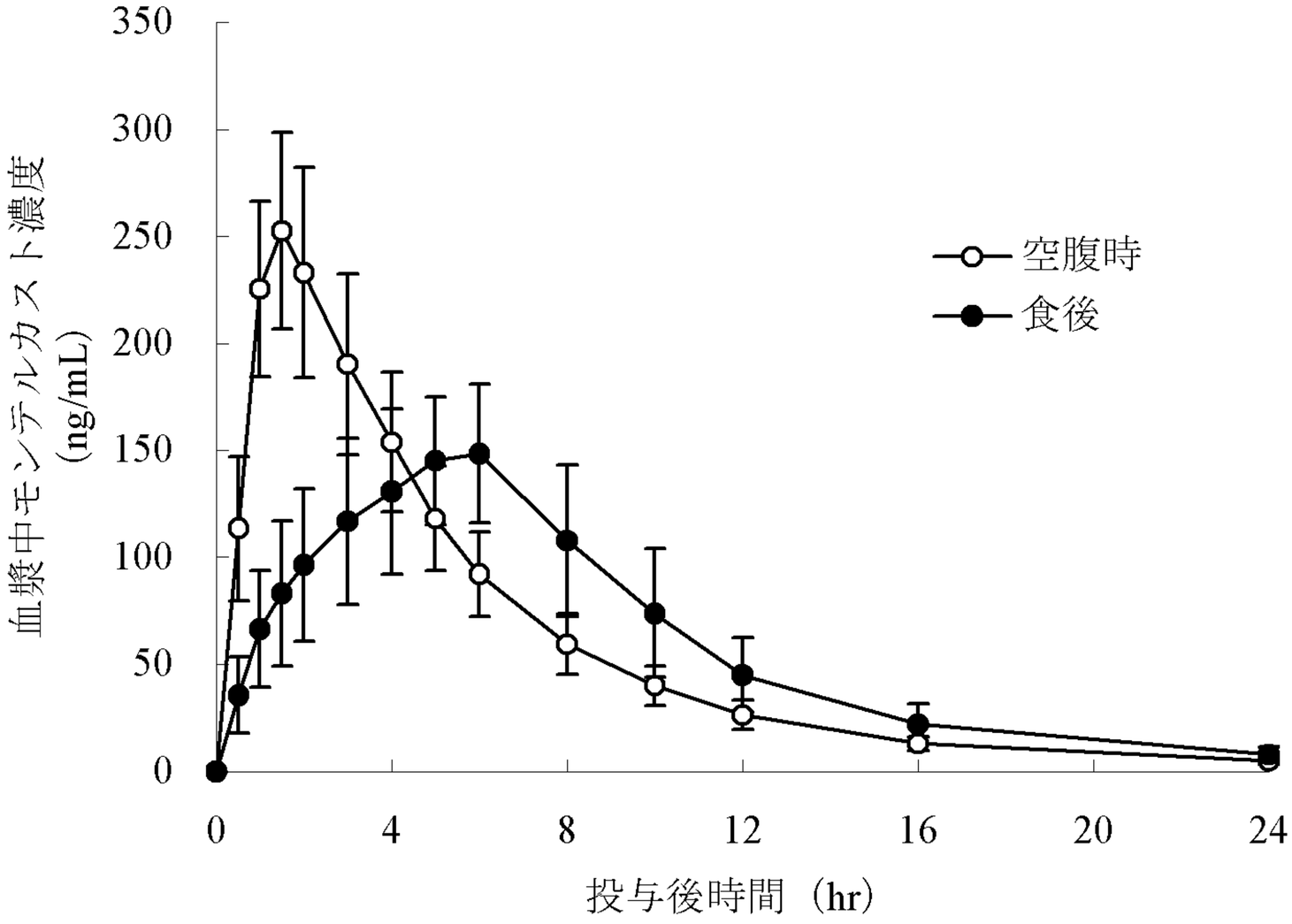


図 2.7.1.2.8　健康成人にモンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）を空腹時又は和食摂取後単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移

（n＝11、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.9　健康成人にモンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）を空腹時又は和食摂取後単回経口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	空腹時	食後	幾何平均比†	幾何平均比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	1449.1［255.4］	1444.9［335.5］	1.00	(0.95, 1.05)
Cmax‡ (ng/mL)	251.6［ 47.4］	154.2［ 33.8］	0.61	(0.58, 0.65)
Tmax§ (hr)	1.6［ 0.3］	5.0［ 1.1］	—	—
$t_{1/2}$‖ (hr)	5.1［ 0.4］	4.8［ 0.5］	—	—

n＝11、† 食後／空腹時、‡ 幾何平均［逆変換標準偏差］、§ 算術平均［標準偏差］、
‖ 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、－：未算出

2.7.1.2.3.3　食事の影響（高脂肪食）（183 試験；5.3.1.2.2）［外国試験］

外国人健康成人 30 例にモンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）を空腹時又は洋食（高脂肪食）摂取後に単回経口投与し、高脂肪食摂取による本剤の薬物動態への食事の影響を検討した。本試験の詳細は **183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14）に示す。

本試験で用いた食事の栄養学的データを**表** 2.7.1.2.10 に、血漿中濃度推移を**図** 2.7.1.2.11 に、薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.12 に示す。食事摂取により Tmax は約 4 時間遅延し、Cmax は 36%低下した。$AUC_{0-\infty}$は食後投与と空腹時投与で有意差はなく、幾何平均比（食後／空腹時）は 1.04、その 90%信頼区間は（0.99, 1.09）であり、曝露量は変化しなかった。

本試験で同時に 4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性を検討したところ、両製剤は生物学的に同等であった。詳細は **2.7.1.2.2.2　生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤［最終製剤］）**に記載した。

表 2.7.1.2.10　食事内容及び栄養学的データ

食事分類	献立	栄養			
		蛋白質 (kcal)	脂質 (kcal)	炭水化物 (kcal)	熱量 (kcal)
洋食（高脂肪食）	玉子焼き 2 個、バタートースト 1 枚、ベーコン 2 切れ、ポテト 4 オンス及び牛乳 240 mL	～150	500～600	～250	～1000

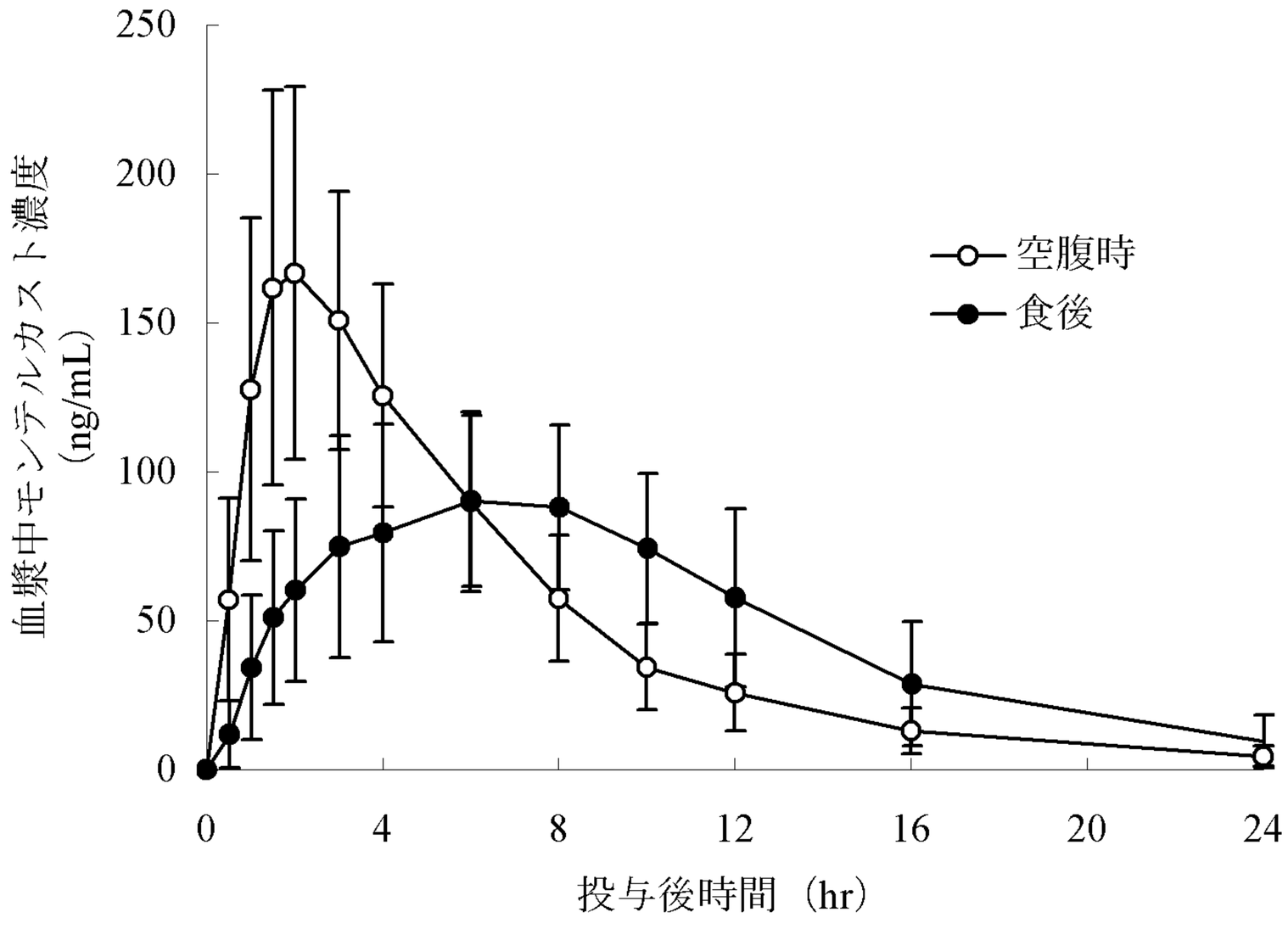


図 2.7.1.2.11　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）を空腹時又は洋食（高脂肪食）摂取後単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移

（n＝30、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.12　健康成人（外国人）にモンテルカスト 4 mg 細粒剤（最終製剤）を空腹時又は洋食（高脂肪食）摂取後単回経口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	空腹時	食後	幾何平均比[†]	幾何平均比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$[‡] (ng･hr/mL)	1148.5［392.4］	1191.8［380.3］	1.04	(0.99, 1.09)
Cmax[‡] (ng/mL)	175.4［ 59.2］	112.8［ 26.2］	0.64	(0.59, 0.71)
Tmax[§] (hr)	2.3［ 1.0］	6.4［ 3.0］	―	―
$t_{1/2}$[‖] (hr)	4.0［ 0.8］	4.1［ 1.2］	―	―

n＝30、[†] 食後／空腹時、[‡] 幾何平均［逆変換標準偏差］、[§] 算術平均［標準偏差］、
[‖] 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、―：未算出

2.7.1.2.4　用量相関性試験（127 試験；5.3.1.1.3）［外国試験］

モンテルカスト細粒剤の用量相関性を検討するため、2、4 及び 6 mg 細粒剤を外国人健康成人に空腹時単回経口投与する 3 期クロスオーバー試験を実施した。本試験の詳細は **127 試験**；5.3.1.1.3（2.7.6.11）に示す。

健康成人 14 例にモンテルカスト細粒剤 2、4 及び 6 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移を**図** 2.7.1.2.13 に、薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.14 に示す。主要評価項目である $AUC_{0\text{-}\infty}$及び Cmax を 4 mg に標準化し、用量間で比較した。各用量間の幾何平均比の 90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲に含まれる場合、薬物動態に用量比例関係が成立するとした。標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は各用量で同程度であり、すべての用量間比較において 90%信頼区間は（0.80, 1.25）の範囲内にあった（**表** 2.7.1.2.14 及び 15）。Cmax においても標準化した Cmax の幾何平均は各用量で同程度であり、幾何平均比の 90%信頼区間はあらかじめ設定した区間（0.70, 1.43）の範囲内であり（**表** 2.7.1.2.14 及び 15）、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び Cmax は用量に比例することが示された。更に、標準化しない場合の薬物動態パラメータを**表** 2.7.1.2.16 に示す。また、**図** 2.7.1.2.17 に $AUC_{0\text{-}\infty}$及び Cmax の回帰分析の結果を示した。いずれにおいても回帰直線は原点を通り、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び Cmax は用量に比例して増加した。また、Tmax は 4 mg 投与に対して 2 及び 6 mg 投与で有意差があり、$t_{1/2}$ では 2 mg 投与に対して 4 及び 6 mg 投与で有意差があったが、いずれも用量間で大きな差はなく（Tmax の平均：1.8～2.8 時間、$t_{1/2}$ の平均：3.3～3.9 時間）（**表** 2.7.1.2.14）、細粒剤投与時のモンテルカストの薬物動態は 2～6 mg の用量範囲で線形性を示した。

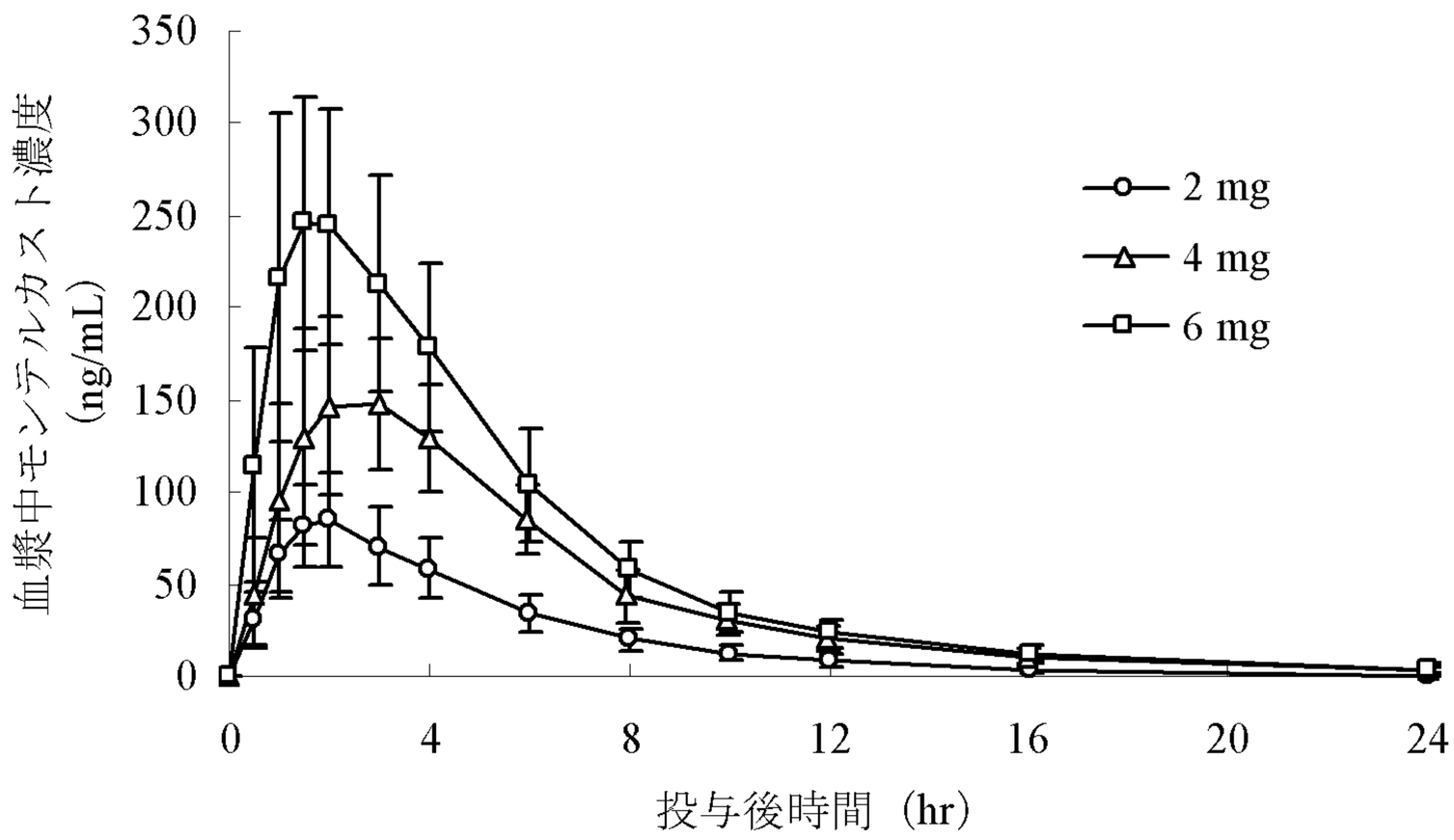


図 2.7.1.2.13　健康成人（外国人）にモンテルカスト細粒剤 2、4 及び 6 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移

（n＝14、平均±標準偏差）

表 2.7.1.2.14　健康成人（外国人）にモンテルカスト細粒剤 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

薬物動態パラメータ	用量		
	2 mg	4 mg	6 mg
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）§	944.4［419.2］	1047.3［232.5］	1000.7［202.4］
Cmax（ng/mL）§	164.4［87.7］	159.4［43.1］	169.7［54.8］
Tmax（hr）‖	1.8［0.3］	2.8［1.3］‡	1.8［0.6］†
$t_{1/2}$（hr）¶	3.3［0.5］	3.7［0.7］‡	3.9［0.7］‡

n＝14、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax は用量 4 mg に標準化したときの値を示した、† 4 mg 投与に対し有意差有り（$p<0.05$）、‡ 2 mg 投与に対し有意差有り（$p<0.05$）、§ 幾何平均［逆変換標準偏差］、‖ 算術平均［標準偏差］、¶ 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］

表 2.7.1.2.15　健康成人（外国人）にモンテルカスト細粒剤 2、4 及び 6 mg を空腹時単回経口投与したときの用量間における $AUC_{0-\infty}$及び Cmax の幾何平均比（90%信頼区間）

用量（mg/mg）	$AUC_{0-\infty}$	Cmax
2 / 4	0.90（0.80, 1.02）	1.03（0.88, 1.21）
2 / 6	0.94（0.83, 1.07）	0.97（0.83, 1.13）
6 / 4	0.96（0.84, 1.08）	1.07（0.91, 1.24）

n＝14、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax を用量 4 mg に標準化したときの幾何平均比（90%信頼区間）

表 2.7.1.2.16　健康成人(外国人)にモンテルカスト細粒剤 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

薬物動態パラメータ	用量		
	2 mg	4 mg	6 mg
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）†	499［133］	1069［220］	1529［312］
Cmax（ng/mL）†	88.0［25.3］	164.2［42.9］	264.7［72.6］
Tmax（hr）†	1.8［0.3］	2.8［1.3］	1.8［0.6］
$t_{1/2}$（hr）‡	3.3［0.5］	3.7［0.7］	3.9［0.7］

n＝14、† 算術平均［標準偏差］、‡ 調和平均［ジャックナイフ標準偏差］

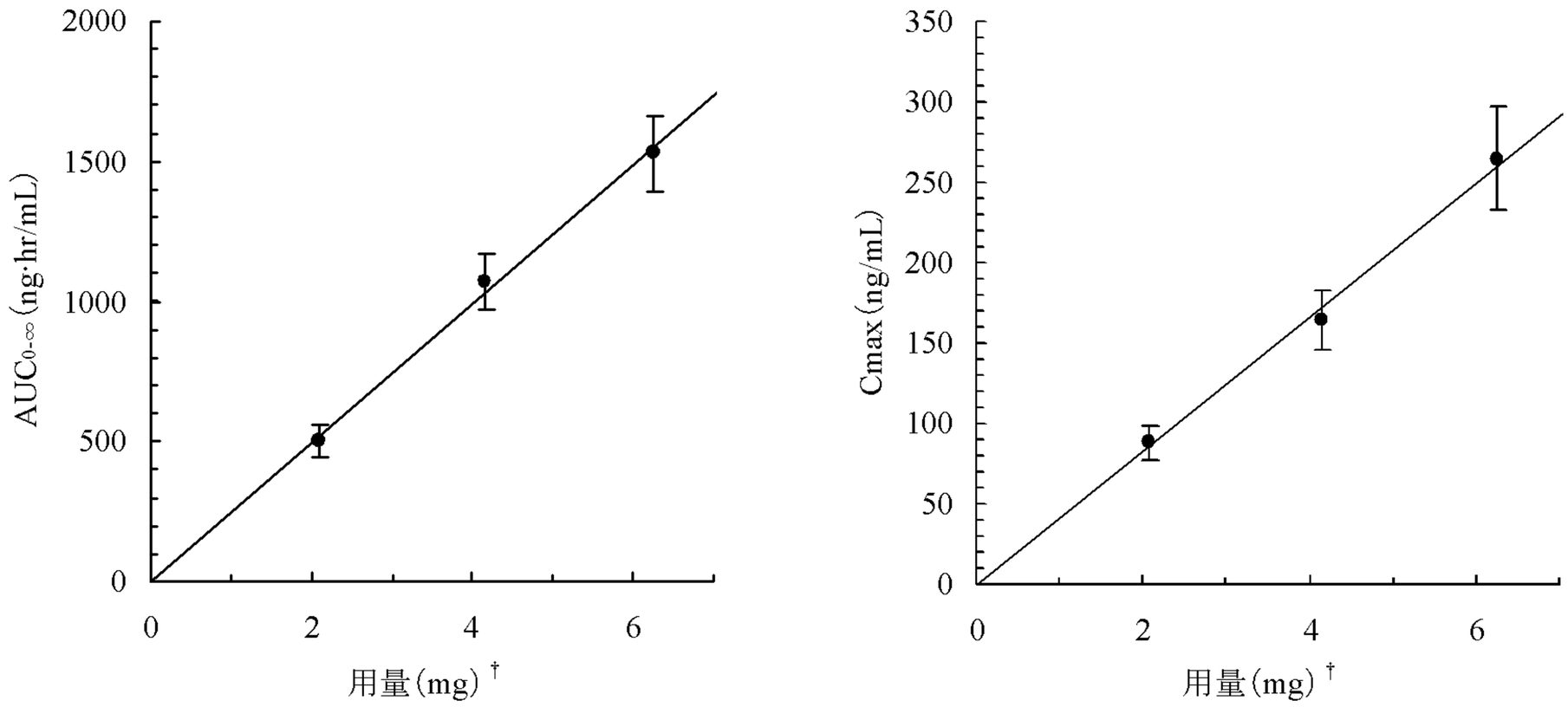


図 2.7.1.2.17　健康成人(外国人)細粒剤を単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び Cmax と用量の関係

n＝14、各プロットは相加平均及び 90%信頼区間を示す。† 力価

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験で用いた細粒剤について *in vitro* における溶出試験を実施したところ、溶出試験[redacted]分後の結果は[redacted]～[redacted]%であり、ロット間に有意差はなかった（**2.3.P.5.4　ロット分析**）。

外国人健康成人を対象とした 4 mg CT と 4 mg 細粒剤の生物学的同等性試験（**090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10）及び **183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14））において、両製剤の $AUC_{0-\infty}$及び Cmax の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも（0.80, 1.25）の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であった（**表 2.7.1.4**；**2.7.1.4　付録**）。

外国 **127 試験**；5.3.1.1.3（2.7.6.11）では血漿中薬物濃度の用量相関性、本邦 **C523 試験**；5.3.1.1.2（2.7.6.4）及び外国 **183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.6.14）ではそれぞれ最終製剤を用いて和食及び洋食（高脂肪食）の吸収に及ぼす影響を検討した。

その結果、細粒剤を単回経口投与したときの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（**2.7.1.2.4　用量相関性試験**）。

また、食事の影響試験では、和食あるいは高脂肪食を摂取することで、空腹時投与に比べて Cmax は有意に低下（36～39%）し、Tmax は有意に遅延（3.4～4.1 時間）した。Tmax が遅延した主要因としては、投与前の摂食に起因する胃内容物排出時間の遅延が推測される。しかしながら、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は和食で 1.00（0.95, 1.05）、高脂肪食で 1.04（0.99, 1.09）であり、食事摂取によりモンテルカストの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は変化しなかった（**C523 試験**；5.3.1.1.2（2.7.1.2.3.2）及び **183 試験**；5.3.1.2.2（2.7.1.2.3.3））。モンテルカストは 1 日 1 回投与で長期に反復投与される薬剤であり、Cmax が食事により若干低下するが $AUC_{0-\infty}$は変化しないことから、臨床上の問題にはならないと考え

られる。実際に、外国で特に食事制限を設けずに投与を行った小児臨床試験では有効性及び安全性に臨床上の問題はなかった。

また、細粒剤をアップルソースとともに投与したところ、$AUC_{0-\infty}$及び Cmax は変化せず、Tmax は 1.3 時間遅延した。この Tmax の変化は和食あるいは高脂肪食摂取時の変化より小さく、臨床的に意味がある影響を及ぼさないと考えられる。更に、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、ニンジン、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**)。

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り、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ことも可能であるが、混合して投与する場合には、少量の食物等と混合し、混合後は直ちに服用する必要があると考えられる。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4 バイオアベイラビリティー試験の要約（その 1）

試験番号 実施国	試験目的	試験デザイン	被験者数 （登録 男：女/ 解析 男：女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	使用製剤 ［ロット番号］ 投与方法 投与条件	パラメータの平均値† ［標準偏差］				幾何平均比 （90%信頼区間）		試験報告書 添付場所
					$AUC_{0-\infty}$ （ng･hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$t_{1/2}$ （hr）	$AUC_{0-\infty}$	Cmax	
C523 日本	4 mg 細粒剤単回経口投与時における和食摂取による影響	非盲検、無作為化、2×2 クロスオーバー試験	11 例 （12：0/11：0） 健康成人 23.7 歳 （20～33 歳）	4 mg 細粒剤 1 包 ［L001*］ 空腹時単回経口	1449.1 ［255.4］	251.6 ［47.4］	1.6 ［0.3］	5.1 ［0.4］	—	—	5.3.1.1.2
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L001*］ 食後単回経口	1444.9 ［335.5］	154.2 ［33.8］	5.0 ［1.1］	4.8 ［0.5］	1.00‡ （0.95, 1.05）	0.61‡ （0.58, 0.65）	
090 米国	4 mg 細粒剤と 4 mg CT の生物学的同等性の検討、4 mg 細粒剤単回経口投与時におけるアップルソースとともに服用したときの影響	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験	24 例 （9：15/9：15） 健康成人 35.1 歳 （24～44 歳）	4 mg CT 1 錠 ［L002*］ 空腹時単回経口	1208.3 ［467.4］	201.7 ［91.6］	2.2 ［0.8］	4.1 ［1.0］	—	—	5.3.1.2.1
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ アップルソースとともに空腹時単回経口	1225.7 ［528.9］	182.8 ［78.2］	3.4 ［1.2］	—	1.00‡ （0.92, 1.10）	0.92‡ （0.80, 1.06）	
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ 空腹時単回経口	1223.1 ［342.3］	198.8 ［53.8］	2.1 ［1.1］	4.1 ［0.8］	1.01§ （0.92, 1.11）	0.99§ （0.86, 1.13）	
183 米国	4 mg 細粒剤と 4 mg CT の生物学的同等性の検討、4 mg 細粒剤単回経口投与時における高脂肪食摂取による影響	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験	30 例 （20：11/20：10） 健康成人 28.1 歳 （19～44 歳）	4 mg CT 1 錠 ［L004*］ 空腹時単回経口	1210.3 ［412.3］	190.0 ［64.3］	2.50 ［1.05］	3.9 ［0.7］	—	—	5.3.1.2.2
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L005*］ 食後単回経口	1191.8 ［380.3］	112.8 ［26.2］	6.35 ［2.95］	4.1 ［1.2］	1.04‡ （0.99, 1.09）	0.64‡ （0.59, 0.71）	
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L005*］ 空腹時単回経口	1148.5 ［392.4］	175.4 ［59.2］	2.28 ［1.03］	4.0 ［0.8］	0.95§ （0.91, 0.99）	0.92§ （0.84, 1.01）	

－未算出、† Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$　幾何平均［逆変換標準偏差］；Tmax　算術平均［標準偏差］；$t_{1/2}$　調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、‡ 細粒剤空腹時単回投与に対する幾何平均比及びその 90%信頼区間、§ CT 空腹時単回投与に対する幾何平均比及びその 90%信頼区間

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1.4　バイオアベイラビリティー試験の要約（その 2）

試験 番号 実施国	試験 目的	試験 デザイン	被験者数 （登録　男：女/ 解析　男：女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	使用製剤 ［ロット番号］ 投与方法 投与条件	パラメータの平均値† ［標準偏差］				幾何平均比‡ （90%信頼区間）		試験報告書 添付場所
					$AUC_{0-\infty}$ （ng･hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$t_{1/2}$ （hr）	$AUC_{0-\infty}$	Cmax	
127 米国	細粒剤 2～6 mg 単回経口投与時の用量相関性の検討	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験	14 例 （10：6/8：6） 健康成人 34.7 歳 （20～45 歳）	2 mg 細粒剤 1 包 ［L006*］ 空腹時単回経口	944.4 ［419.2］	164.4 ［87.7］	1.8 ［0.3］	3.3 ［0.5］	2 mg/4 mg 0.90 （0.80, 1.02）	2 mg/4 mg 1.03 （0.88, 1.21）	5.3.1.1.3
				4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ 空腹時単回経口	1047.3 ［232.5］	159.4 ［43.1］	2.8 ［1.3］	3.7 ［0.7］	6 mg/4 mg 0.96 （0.84, 1.08）	6 mg/4 mg 1.07 （0.91, 1.24）	
				6 mg 細粒剤 1 包 ［L007*］ 空腹時単回経口	1000.7 ［202.4］	169.7 ［54.8］	1.8 ［0.6］	3.9 ［0.7］	2 mg/6 mg 0.94 （0.83, 1.07）	2 mg/6 mg 0.97 （0.83, 1.13）	

† Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$　用量 4 mg に標準化したときの幾何平均［逆変換標準偏差］；Tmax　算術平均［標準偏差］；$t_{1/2}$　調和平均［ジャックナイフ標準偏差］、‡ 用量 4 mg に標準化したときの幾何平均比（90%信頼区間）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.2　臨床薬理の概要

健康成人及び6歳以上小児患者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 フィルムコーティング錠（FCT）（成人）及び 5 mg チュアブル錠（CT）（6 歳以上小児）1 日 1 回経口投与〕時までに検討した。初回新薬承認申請時における試験成績の概略は**2.5.3　臨床薬理に関する概括評価**に記載した。本項においては、1 歳以上 6 歳未満小児を対象としたモンテルカスト細粒剤の開発で新たに実施した試験について記載する。

2.7.2.1　背景及び概観

外国では、6 歳未満小児を対象とした 2 つの薬物動態試験（**066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.6.7）及び**136/138 試験**；5.3.3.5.2（2.7.6.12））が実施された。まずこれらの試験の実施に先立ち、年長小児患者及び健康成人にモンテルカストを単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$と体重に関する既存データの回帰分析に基づいて 2 歳以上 6 歳未満小児及び 6 ヵ月以上 2 歳未満小児の用量を推定した。そこで、推定された用量である 4 mg を 2 歳以上 6 歳未満（066 試験；5.3.3.5.1）及び 6 ヵ月以上 2 歳未満（136/138 試験；5.3.3.5.2）小児患者に投与した。これら 2 つの小児薬物動態試験で母集団薬物動態解析により得られた AUC_{pop} の幾何平均は 6 ヵ月以上 6 歳未満小児用量として 4 mg が妥当であることを支持するものであった。

本邦では、1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験（**C511 試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1）、**C512 試験**；5.3.5.2.4（2.7.6.2）及び **C601 試験**；5.3.5.2.6（2.7.6.3））で血漿中モンテルカスト濃度を測定した。各試験実施前に、年長小児患者の $AUC_{0-\infty}$及び体重データに基づき回帰分析を実施し、小児用量を推定した。推定された用量 4 mg のモンテルカストをそれぞれ 2 歳以上 6 歳未満（C511 試験；5.3.5.2.2）、1 歳（C512 試験；5.3.5.2.4）及び 1 歳以上 6 歳未満小児患者（C601 試験；5.3.5.2.6）に投与した。これら 3 試験では、被験者が低年齢の小児であることを考慮し、血漿中モンテルカスト濃度測定は 1 患者あたり 1 時点とした。得られた 1 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中モンテルカスト濃度は本邦健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の平均血漿中濃度推移をほぼ中心にして分布した。以上より、本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児に 4 mg を投与することにより年長小児患者及び健康成人に推奨用量を投与したときと同程度の血漿中濃度が得られることが示された。

また、細粒剤経口投与時のモンテルカストの薬物動態を検討するために、健康成人を対象とした食事の影響の検討及び用量相関性試験を実施した。結果は **2.7.1.2.3　食事の影響についての検討**及び **2.7.1.2.4　用量相関性試験**に記載した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　小児気管支喘息患者での薬物動態

推定された 1 歳以上 6 歳未満小児の用量（4 mg）でモンテルカストの薬物動態を検討するため、本邦で 3 試験（**C511 試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1）、**C512 試験**；5.3.5.2.4（2.7.6.2）及び **C601**

試験；5.3.5.2.6（2.7.6.3））、外国で2試験（**066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.6.7）及び**136/138 試験**；5.3.3.5.2（2.7.6.12））を実施した。本項においては、まず小児用量推定法について記載し、次いで個々の試験結果を示す。また、**表 2.7.2.5；2.7.2.5　付録**に試験概要及び結果をまとめる。

2.7.2.2.1.1　小児用量の推定

本邦での1歳以上6歳未満小児用量推定法及びその妥当性について、外国試験での推定法と合わせて以下に記載する。

外国では、2歳以上6歳未満小児の用量を推定し、推定した用量で試験を実施した。次いで同じ方法を用いて6ヵ月以上2歳未満小児に対する検討が行われた。すなわち、外国では成人及び年長小児にモンテルカストを単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$と体重の関係を回帰分析（$AUC_{0-\infty}=\beta_0+\beta_1\times$体重）により推定し、得られた式に基づき、2 歳以上 6 歳未満小児の体重範囲（10～20 kg）及び 6 ヵ月以上 2 歳未満小児の体重範囲（6～15 kg）で、成人に臨床推奨用量（10 mg FCT）を投与したときの $AUC_{0-\infty}$に最も近くなる用量を推定した。その結果、いずれの小児年齢層においても 4 mg と推定された。本推定用量を単回経口投与した薬物動態試験（**066 試験**；5.3.3.5.1［2 歳以上 6 歳未満］；2.7.6.7 及び **136/138 試験**；5.3.3.5.2［6 ヵ月以上 2 歳未満］；2.7.6.12）で母集団薬物動態解析により得られた当該年齢小児の AUC_{pop}の幾何平均は、健康成人に臨床推奨用量（10 mg FCT）を投与したときの AUC_{pop}の 1.26 倍〔6 ヵ月以上 2 歳未満、95%信頼区間（1.02, 1.54）〕及び 1.05 倍〔2 歳以上 6 歳未満、90%信頼区間（0.90, 1.22）〕となり、用量推定法の妥当性が示された。そこで本邦での 1 歳以上 6 歳未満小児の用量推定も外国の方法に準ずることとした。

本邦の用量推定では、用量推定の評価パラメータとして外国での試験と同様に AUC を選択した。モンテルカストのように長期にわたり投与される薬剤（長期管理薬）では、投与間隔全体の薬物濃度を反映する AUC が患者群の間での比較に用いる薬物動態パラメータとして最も適している。また、モンテルカストの既存データにおいて特定の薬物動態パラメータと有害事象発現に関して相関は認められていない。したがって、AUC は、モンテルカストの用量推定及び異なる被験者集団間の比較に最も適切な薬物動態パラメータであると考えられる。なお、平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月[redacted]日の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（[redacted]相談：医機治発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［5.4.3］の助言を踏まえ、本邦での 1 歳以上 6 歳未満小児の用量推定では、成人より対象年齢に近い 9 歳以上 14 歳未満日本人小児患者に臨床推奨用量（5 mg CT）を投与したときの $AUC_{0-\infty}$範囲を用量推定の基準とした。

また、本邦での用量推定には当初 9 歳以上 14 歳未満日本人小児患者の $AUC_{0-\infty}$と体重に対する回帰分析を計画したが、当該年齢層の小児患者は 8 例と少ないため、前述の治験相談時［5.4.3］の助言を踏まえ、外国人小児データ（37 例［2 歳以上 6 歳未満小児用量推定時］あるいは 52 例［1 歳小児用量推定時］）も用いることを検討した。健康成人において日本人と外国人の間で薬物動態に大きな人種差は認められておらず〔10 mg FCT 投与時の $AUC_{0-\infty}$平均比［日本人／外国人］：1.22（5.4.8　**承認時概要 315 頁**）〕、また、6 歳以上小児患者の 5 mg CT 経口投与

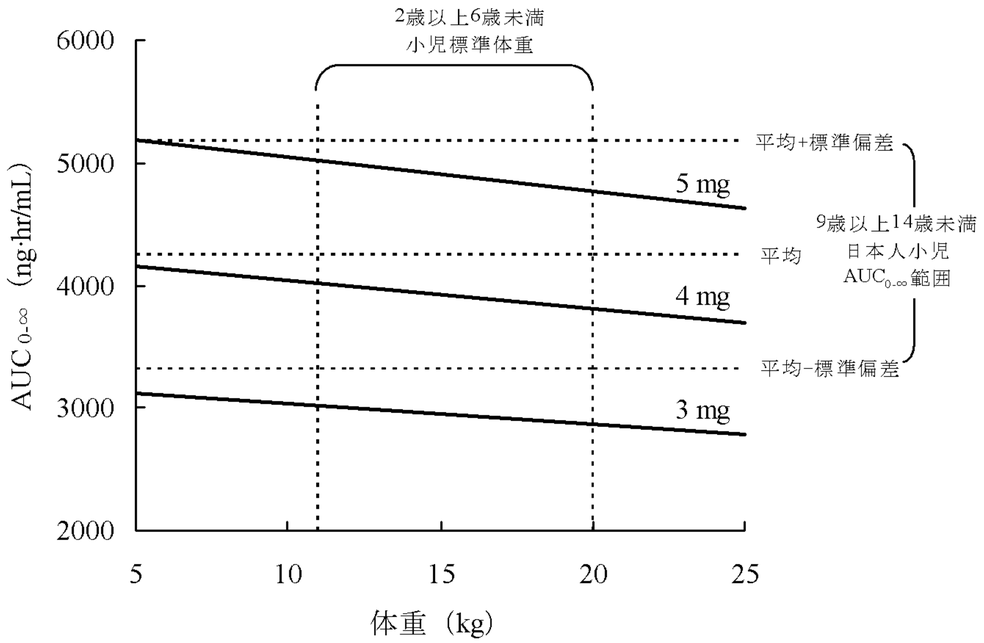
時の $AUC_{0-\infty}$は日本人及び外国人のいずれでもそれぞれの健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$と類似する（**5.4.8　承認時概要 319 頁**及び **322～324 頁**）ことが確認されている。更に、$AUC_{0-\infty}$を目的変数とした回帰モデル（説明変数：人種、体重、人種×体重）における人種と体重の交互作用の評価を行い、日本人データと外国人データを併合することの妥当性を検討した。その結果、2 歳以上 6 歳未満小児及び 1 歳小児の用量推定に用いたデータのいずれにおいても人種と体重の交互作用は有意ではなく（p＝0.8964 及び 0.9326：パラメータ推定値の詳細を**表 2.7.2.2.3** に示す）、人種間で $AUC_{0-\infty}$と体重の関係に大きな差は認められないことが示された。以上のことから、本邦の用量推定では本邦 6 歳以上小児データに加え、外国 6 歳以上小児データも用いることができると考えた。また、日本人と外国人の併合データを用いて、外国での推定法と同様に体重の 1 次式による回帰モデルが妥当であるかどうかを検討した。$AUC_{0-\infty}$を目的変数、人種、体重（1 次）及び体重（2 次）を説明変数とした回帰モデルに対して、ステップワイズ法による変数選択を行ったところ、人種及び体重（1 次）が説明変数として選択された。この選択されたモデルに体重（2 次）を加えることによる決定係数（R^2）の増加はわずか（0.004～0.075%）であった。以上より、本邦小児用量の推定において、人種及び体重（1 次）を説明変数とし、体重と $AUC_{0-\infty}$の関係を推定する回帰モデルを用いることは妥当と判断した。

上記方法を用いて本邦小児用量を推定した結果、2 歳以上 6 歳未満小児の標準体重範囲（12～20 kg）及び 1 歳小児患者の標準体重範囲（8～12 kg）で、9 歳以上 14 歳未満小児患者に臨床推奨用量を投与したときの $AUC_{0-\infty}$に最も近くなる用量はいずれも 4 mg であった（**図 2.7.2.2.1**）。また、推定用量 4 mg における回帰式の 95%同時信頼区間を算出し、推定精度を確認したところ、2 歳以上 6 歳未満小児（12～20 kg）及び 1 歳小児（8～12 kg）の標準体重範囲での回帰の推定精度は他の体重範囲と比較して大きく異なっておらず（**図 2.7.2.2.2**）、推定を行った体重範囲で推定精度が大きく変化していないことが確認できた。重回帰分析の詳細を**表 2.7.2.2.4** に示す。

なお、外国人 6 歳以上小児データを用いず、日本人 6 歳以上小児データのみでの推定した場合も結果は同じであり、1 歳以上 6 歳未満小児の推定用量は 4 mg であった。

以上より、日本人及び外国人データを併合し、回帰分析により得られる $AUC_{0-\infty}$及び体重の関係に基づいて用量を推定する手法を本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児の用量推定に適用できると判断した。

（A）2 歳以上 6 歳未満小児での用量推定



（B）1 歳小児での用量推定

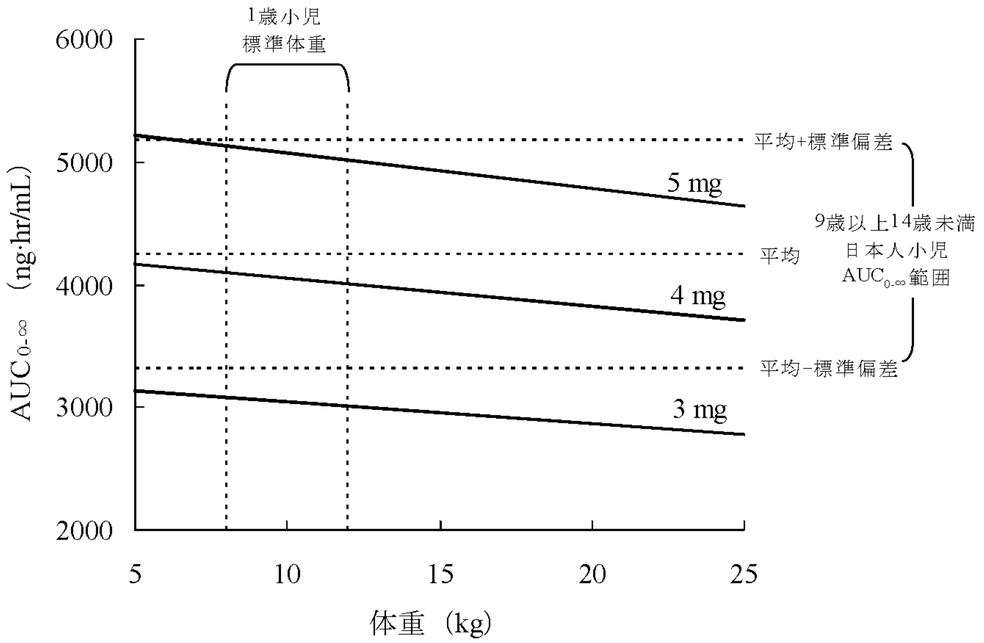
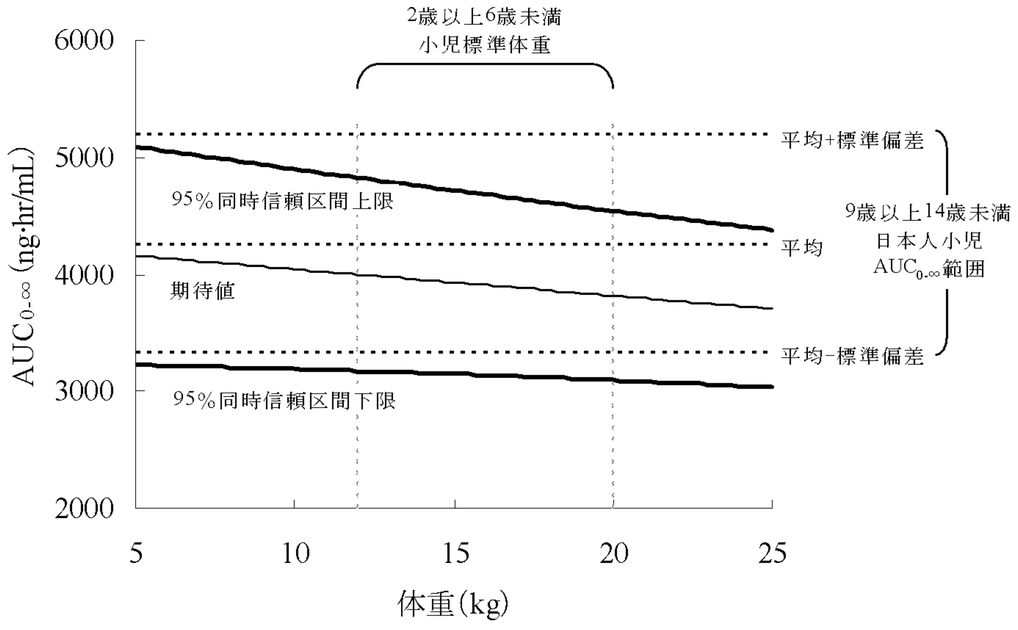


図 2.7.2.2.1　2 歳以上 6 歳未満（A）又は 1 歳（B）小児の標準体重範囲におけるモンテルカスト 3、4 又は 5 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$の推定

標準体重範囲：2 歳以上 6 歳未満（A）では 12～20 kg、1 歳（B）では 8～12 kg とした。
（A）では本邦及び外国の 6 歳以上 15 歳未満小児の薬物動態試験成績、（B）では本邦及び外国の 6 歳以上 15 歳未満小児及び外国の 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験成績を用い、いずれも回帰分析（要因：国及び体重［1 次］）により推定した。また、3 及び 4 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$の推定値は薬物動態の線形性を仮定し、回帰直線の用量間での補正は比例計算で実施した。
9 歳以上 14 歳未満日本人小児 $AUC_{0-\infty}$範囲は本邦薬物動態試験（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）で得られた値を示した。

（A）2 歳以上 6 歳未満小児用量推定時



（B）1 歳小児用量推定時

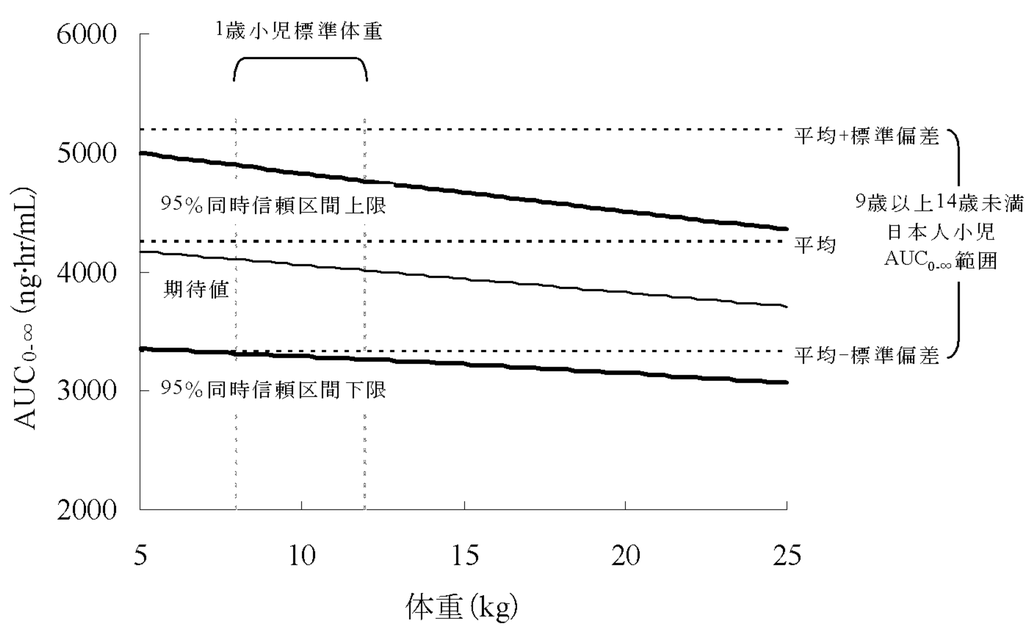


図 2.7.2.2.2　2 歳以上 6 歳未満（A）又は 1 歳（B）小児の標準体重範囲における
モンテルカスト 4 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$の期待値及びその 95%同時信頼区間

標準体重範囲：2 歳以上 6 歳未満（A）では 12～20 kg、1 歳（B）では 8～12 kg とした。
（A）では本邦及び外国の 6 歳以上 15 歳未満小児の薬物動態試験成績、（B）では本邦及び外国の 6 歳以上 15 歳未満小児並びに外国の 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験成績を用い、4 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$期待値及びその 95%同時信頼区間を算出した。
9 歳以上 14 歳未満日本人小児 $AUC_{0-\infty}$範囲は本邦薬物動態試験（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）で得られた値を示した。

$AUC_{0-\infty}$と体重の関係に関する予測式
1）日本人　2 歳以上 6 歳未満小児　　$AUC_{0-\infty}$＝4269.15－22.66×体重（kg）
2）日本人　1 歳小児　　$AUC_{0-\infty}$＝4289.63－23.19×体重（kg）

表 2.7.2.2.3　人種×体重の交互作用の検討　重回帰分析におけるパラメータ推定値

（A）2 歳以上 6 歳未満小児　4 mg

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	4335.69	649.21	6.68	＜0.0001
国†	-1267.06	747.90	-1.69	0.0978
体重‡	-24.39	15.69	-1.55	0.1277
国×体重§	2.43	18.59	0.13	0.8964

† （外国－日本）、‡ 連続量、§ （外国の傾き－日本の傾き）

（B）1 歳小児　4 mg

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	4335.69	647.34	6.70	＜0.0001
国†	-1211.33	691.60	-1.75	0.0853
体重‡	-24.39	15.64	-1.56	0.1246
国×体重§	1.47	17.32	0.08	0.9326

† （外国－日本）、‡ 連続量、§ （外国の傾き－日本の傾き）

表 2.7.2.2.4　重回帰分析におけるパラメータ推定値

（A）2 歳以上 6 歳未満小児　4 mg

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	4269.15	399.54	10.69	＜0.0001
国†	-1175.69	266.51	-4.41	＜0.0001
体重‡	-22.66	8.31	-2.73	0.0093

モデルの当てはまり （R^2＝0.3725）、† （外国－日本）、‡ 連続量

（B）1 歳小児　4 mg

パラメータ	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	4289.63	350.83	12.23	＜0.0001
国†	-1157.10	264.29	-4.38	＜0.0001
体重‡	-23.19	6.65	-3.49	0.0010

モデルの当てはまり （R^2＝0.3143）、† （外国－日本）、‡ 連続量

2.7.2.2.1.2　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）

2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者に、モンテルカスト 4 mg CT 1 錠を 1 日 1 回就寝前に 4 週間反復経口投与した。最終投与後 0.9～2.3 時間（2 歳以上 6 歳未満外国人小児患者に 4 mg CT を経口投与したときの Tmax 付近）又は 10.3～20.2 時間（翌日）に各患者より 1 時点のみ採血し、血漿中モンテルカスト濃度を測定した。モンテルカストの消失半減期は 3～5 時間であることから、1 日 1 回反復投与では、ほとんど蓄積しないと考えられる。したがって、2 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中薬物濃度は、健康成人 44 例（**A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁**、**A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁**及び **A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁**）及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者 8 例（**B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁**）の単回投与時の個体別及び平均血漿中薬物濃度推移と比較した（**図 2.7.2.2.5** 及び 6）。本試験の詳細は **C511 試験；5.3.5.2.2**（2.7.6.1）に示す。

2 歳以上 6 歳未満小児患者 45 例中 42 例の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人 44 例及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者 8 例にそれぞれ 10 mg FCT 及び 5 mg CT を単回経口投与した後の血漿中モンテルカスト濃度の範囲内であった。また、2 歳以上 6 歳未満小児患者全 45 例の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した。以上より、2 歳以上 6 歳未満小児にモンテルカスト 4 mg CT を投与したときの血漿中濃度は、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を投与したときの血漿中濃度とおおむね一致すると推定される。

また、2 歳以上 6 歳未満小児患者 45 例中 3 例のうち 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、＜[redacted]ng/mL）を示したが、これらの患者において臨床上の問題はなかった（**C511 試験；5.3.5.2.2**（2.7.6.1））。

以上より、2 歳以上 6 歳未満小児の CT での臨床推奨用量を薬物動態の面から 4 mg と推定することは妥当であることが示された。なお、4 mg 細粒剤と 4 mg CT は生物学的に同等であることが確認されている（**2.7.1.2.2　生物学的同等性試験**）。したがって、本試験結果は 2 歳以上 6 歳未満小児の細粒剤での臨床推奨用量を薬物動態の面から 4 mg と推定することも妥当であると考えられる。

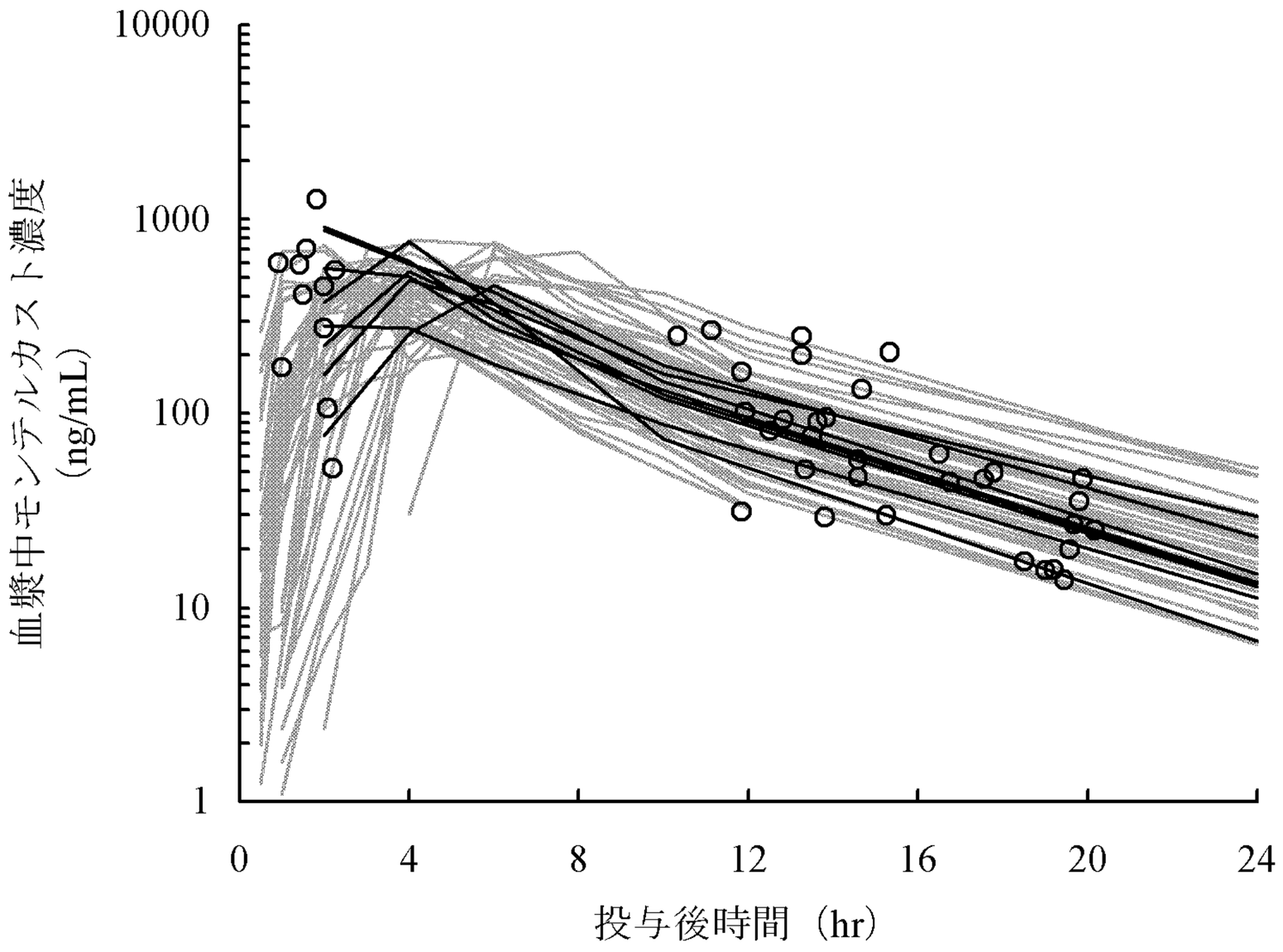


図 2.7.2.2.5　2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）を経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度の比較

―― 健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝44

―― 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝8

○ 2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝45；被験者番号 1-2（投与後 13.8 時間）及び 11-4（投与後 18.7 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

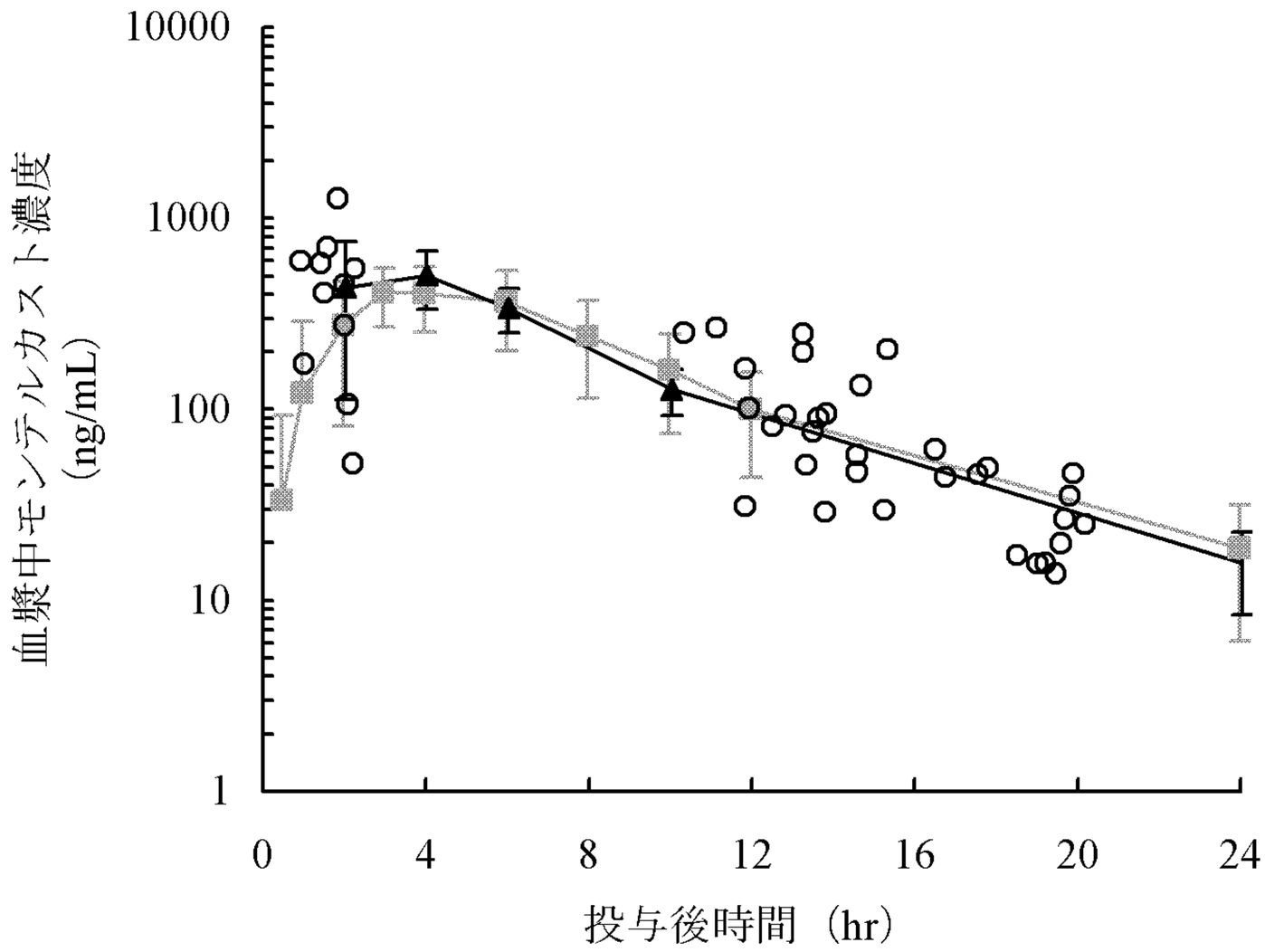


図 2.7.2.2.6　2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移の比較

┈┈　健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝44（投与後 0.5 及び 3 時間は n＝36）

——　9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝8

○　2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝45；被験者番号 1-2（投与後 13.8 時間）及び 11-4（投与後 18.7 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

2.7.2.2.1.3　1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）

1 歳小児気管支喘息患者に、モンテルカスト 4 mg 細粒剤 1 包を 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与した。最終投与後 1.2～3.0 時間（1 歳外国人小児患者に 4 mg 細粒剤を経口投与したときの Tmax 付近）又は 12.8～21.8 時間（翌日）に各患者より 1 時点のみの採血を行い、血漿中モンテルカスト濃度を測定した。この 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度を、健康成人 44 例（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）、9 歳以上 14 歳未満小児患者 8 例（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）及び 2 歳以上 6 歳未満小児患者 45 例（C511 試験；5.3.5.2.2（2.7.6.1））の個体別血漿中濃度と比較した（図 2.7.2.2.7）。また、健康成人及び 9 歳以上 14

歳未満小児患者の平均血漿中濃度と比較した（**図 2.7.2.2.8**）。本試験の詳細は **C512 試験；5.3.5.2.4 (2.7.6.2)** に示す。

1 歳の小児患者 16 例中 14 例の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人 44 例及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者 8 例にそれぞれ 10 mg FCT 及び 5 mg CT を投与した後の血漿中モンテルカスト濃度の範囲内であった。1 歳小児患者 16 例の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の平均血漿中モンテルカスト濃度推移をほぼ中心に分布した。また、2 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中濃度とおおむね類似していた。

以上のことから、1 歳小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を投与したときの血漿中濃度は、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を投与したときの血漿中濃度とおおむね一致すると推定される。

また、1 歳小児患者 16 例中、1 例が高値（投与後 21.3 時間に 109 ng/mL）を、1 例が低値（投与後 13.3 時間に 20.0 ng/mL）を示したが、これらの患者において臨床上の問題はなかった（**C512 試験；5.3.5.2.4**）。

したがって、1 歳小児患者の細粒剤での臨床推奨用量を薬物動態の面から 4 mg と推定することは妥当であることが示された。

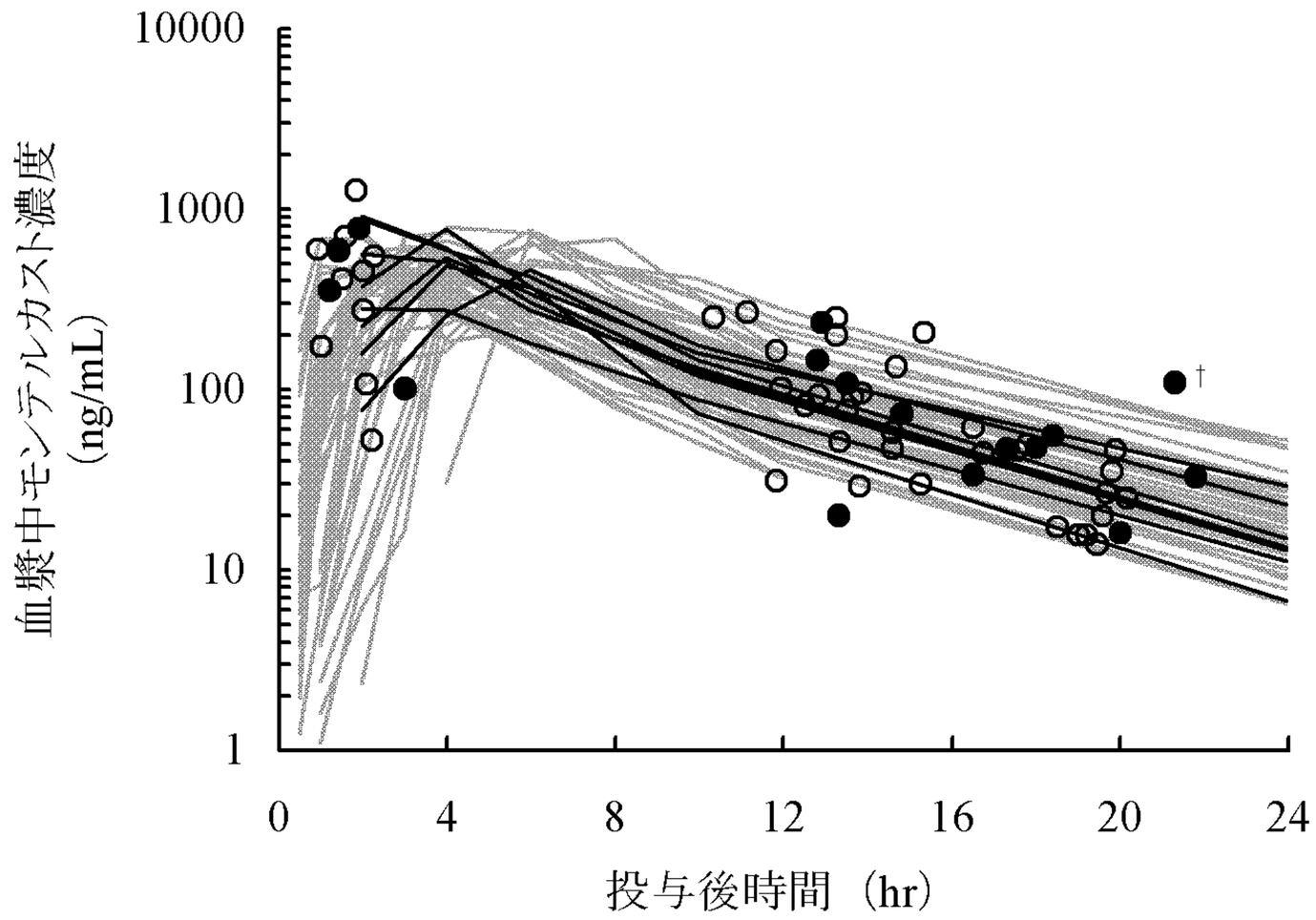


図 2.7.2.2.7　1 歳小児患者に 4 mg 細粒剤（C512 試験；5.3.5.2.4）、2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）を経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8 承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度の比較

健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝44

9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝8

○　2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝45；被験者番号 1-2（投与後 13.8 時間）及び 11-4（投与後 18.7 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

●　1 歳小児患者に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝16

†　有効性不採用症例

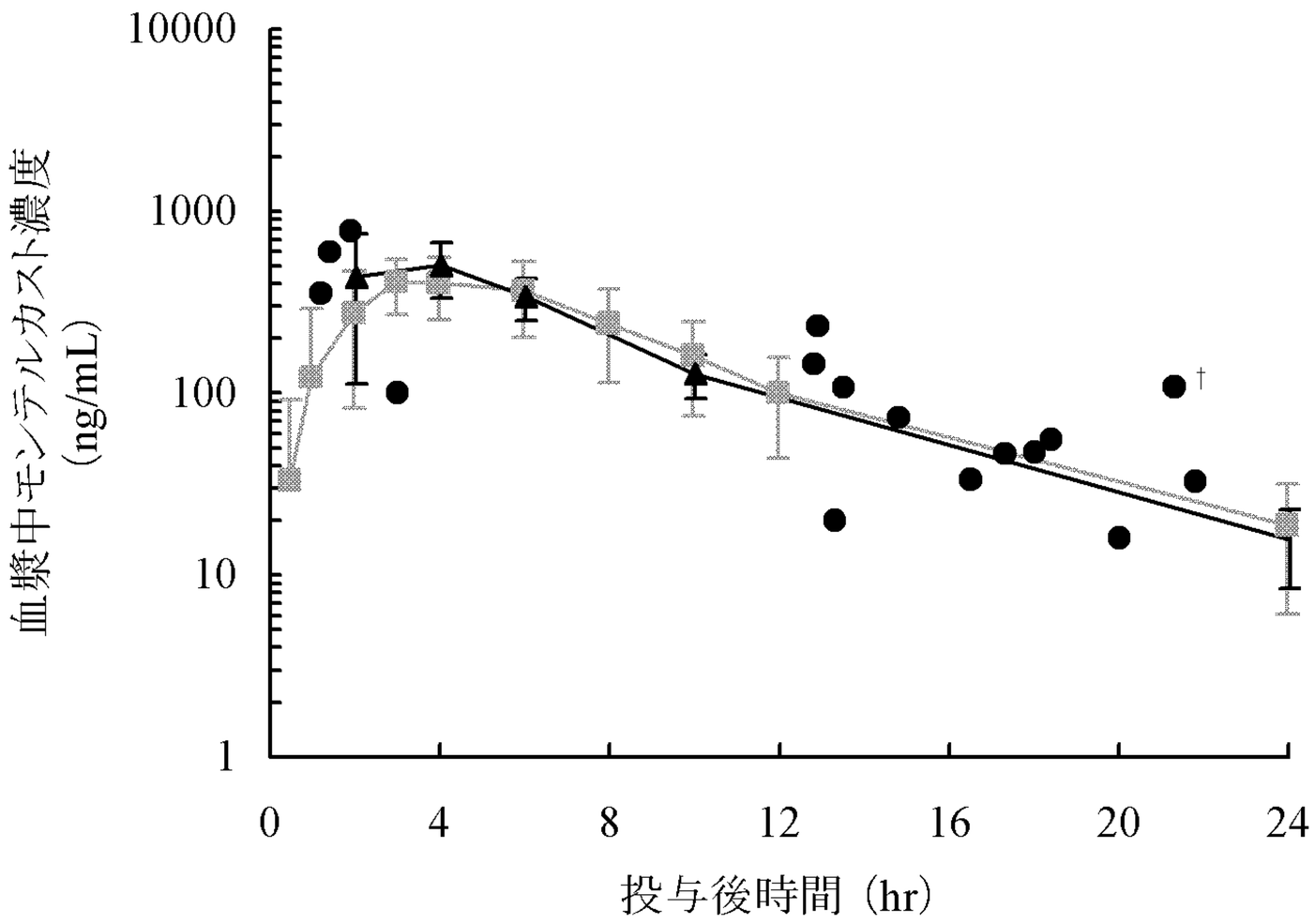


図 2.7.2.2.8　1 歳小児患者に 4 mg 細粒剤（C512 試験；5.3.5.2.4）を経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移の比較

健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝44（投与後 0.5 及び 3 時間は n＝36）

9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝8

● 1 歳小児患者に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝16

† 有効性不採用症例

2.7.2.2.1.4　1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）

前述の C511 試験；5.3.5.2.2 及び C512 試験；5.3.5.2.4 より、本邦におけるモンテルカストの 1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者の臨床推奨用量を 4 mg と推定した（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.1.3）。この推定用量が適切であることを更に確認するため、4 mg 細粒剤を 8 週間経口投与したときの安全性及び有効性の検討（C601 試験；5.3.5.2.6（2.7.6.3））に合わせ、血漿中濃度を測定して薬物動態を検討した。1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤 1 包を 1 日 1 回就寝前に 8 週間経口投与した。血漿中モンテルカスト濃度測定のため、4 週間投与後 1.0～2.1 時間（1 歳外国人小児患者に 4 mg 細粒剤を経口投与したときの Tmax 付近）又は 12.0～20.9 時間（翌日）に各患者より 1 時点採血した。1 歳以上 6 歳未満小児患者より

得られた 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度を、健康成人 44 例（**A103 試験**；5.4.8　**承認時概要** 309～313 **頁**、**A104 試験**；5.4.8　**承認時概要** 313～314 **頁**及び **A502 試験**；5.4.8　**承認時概要** 328 **頁**）、9 歳以上 14 歳未満小児患者 8 例（**B501 試験**；5.4.8　**承認時概要** 319～320 **頁**）、2 歳以上 6 歳未満小児患者 45 例（**C511 試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1））及び 1 歳小児患者 16 例（**C512 試験**；5.3.5.2.4（2.7.6.2））の血漿中モンテルカスト濃度と比較した（**図** 2.7.2.2.9）。また、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の平均血漿中モンテルカスト濃度と比較した（**図** 2.7.2.2.10）。本試験の詳細は **C601 試験**；5.3.5.2.6（2.7.6.3）に示す。

本試験における 1 歳以上 6 歳未満小児患者 67 例中 64 例の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者にそれぞれ 10 mg FCT 及び 5 mg CT を単回経口投与した後の血漿中モンテルカスト濃度の範囲内であった。本試験の 1 歳小児患者と 2 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中モンテルカスト濃度にも明確な差異はなかった。また、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した。更に、本試験で得られた 1 歳以上 6 歳未満小児患者の 1 患者あたり 1 時点の血漿中モンテルカスト濃度は、1 歳小児患者（**C512 試験**；5.3.5.2.4（2.7.6.2））に 4 mg 細粒剤及び 2 歳以上 6 歳未満小児患者（**C511 試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1））に 4 mg CT を 4 週間経口投与したときの血漿中濃度とおおむね類似していた。

1 歳以上 6 歳未満小児患者 67 例中 3 例のうち 2 例の血漿中モンテルカスト濃度は高値を示し、1 例は低値（投与後 13.5 時間で定量限界未満、＜[redacted] ng/mL）を示した。高値を示した 2 例の投与後 20.3 及び 20.7 時間での血漿中モンテルカスト濃度は 401 及び 567 ng/mL 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モンテルカスト濃度の 10 倍以上高い濃度であった。これら 2 例の小児患者では、それぞれ最終投与後 66.5 及び 66.9 時間の血漿中モンテルカスト濃度も測定したが、いずれも定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）であった。更に、この 2 例にモンテルカストを再投与し（4 mg 細粒剤単回経口投与）、再投与後 1.4 又は 1.3 時間で血漿中モンテルカスト濃度を測定した結果、それぞれ 644 又は 783 ng/mL であった。再投与後の血漿中モンテルカスト濃度は本試験の他の小児患者の血漿中モンテルカスト濃度の変動範囲内であり、高値が再現されないことを確認した（**図** 2.7.2.2.11）。これら高値及び低値を示した小児患者において、臨床上の問題はなかった（**C601 試験**；5.3.5.2.6（2.7.6.3））。

以上より、モンテルカスト細粒剤の 1 歳以上 6 歳未満小児患者の用量は、薬物動態の面から、4 mg が妥当であることが示された。

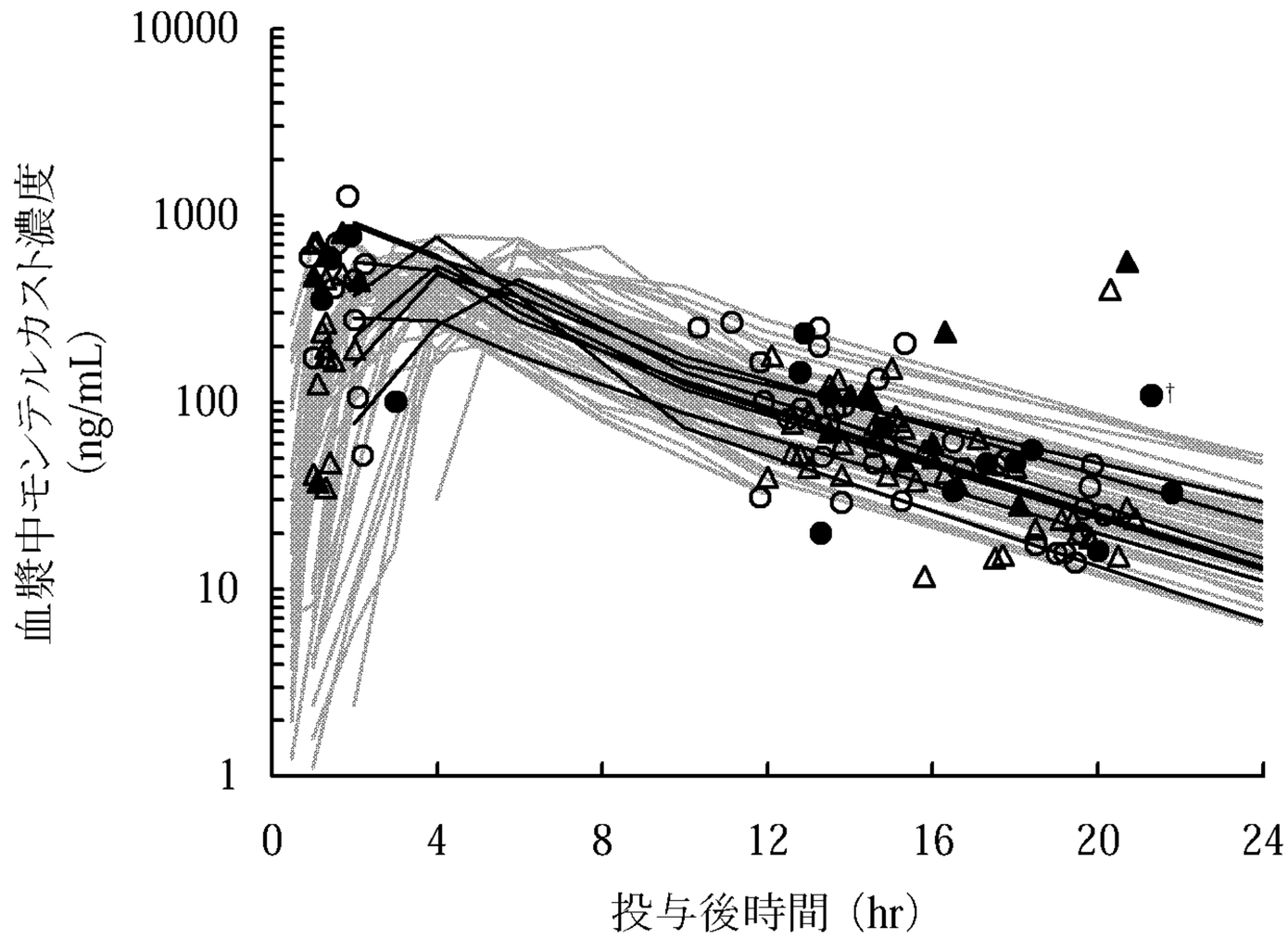


図 2.7.2.2.9　1 歳以上 6 歳未満（C601 試験；5.3.5.2.6）及び 1 歳（C512 試験；5.3.5.2.4）小児患者に 4 mg 細粒剤、2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）を経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度の比較

健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝44

9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの個体別血漿中モンテルカスト濃度推移；n＝8

○　2 歳以上 6 歳未満小児患者（**C511 試験**；5.3.5.2.2）に 4 mg CT を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝45；被験者番号 1-2（投与後 13.8 時間）及び 11-4（投与後 18.7 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

●　1 歳小児患者（**C512 試験**；5.3.5.2.4）に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝16

△　2 歳以上 6 歳未満小児患者（**C601 試験**；5.3.5.2.6）に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝54；被験者番号 3-1（投与後 13.5 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

▲　1 歳小児患者（**C601 試験**；5.3.5.2.6）に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝13

†　有効性不採用症例

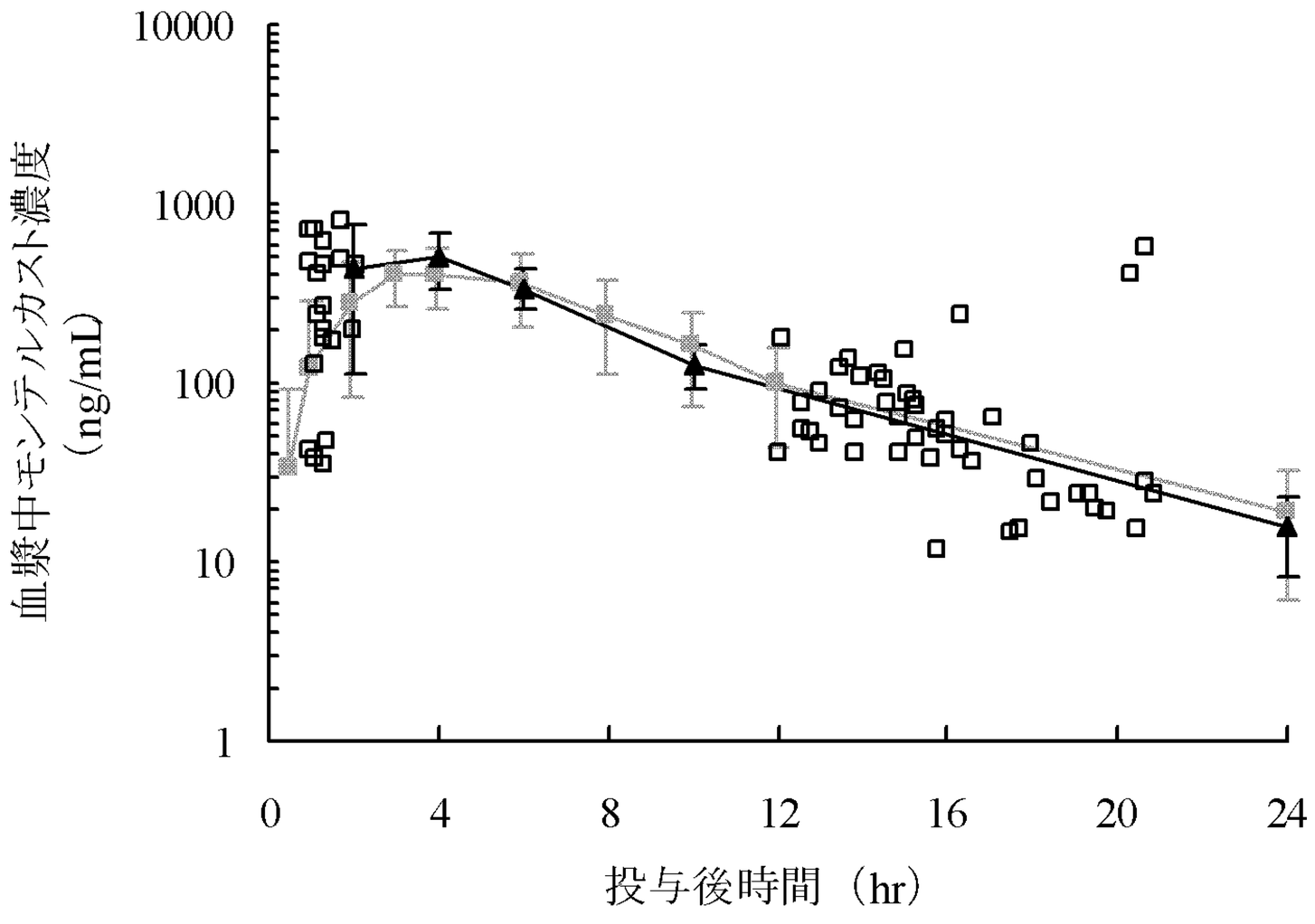


図 2.7.2.2.10　1 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg 細粒剤（C601 試験；5.3.5.2.6）を経口投与したときの 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT（B501 試験；5.4.8　承認時概要 319～320 頁）、健康成人に 10 mg FCT（A103 試験；5.4.8　承認時概要 309～313 頁、A104 試験；5.4.8　承認時概要 313～314 頁）及び A502 試験；5.4.8　承認時概要 328 頁）を経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移の比較

┈┈　健康成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝44（投与後 0.5 及び 3 時間は n＝36）

——　9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT を単回経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移［平均±標準偏差］；n＝8

□　1 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝67；被験者番号 3-1（投与後 13.5 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。

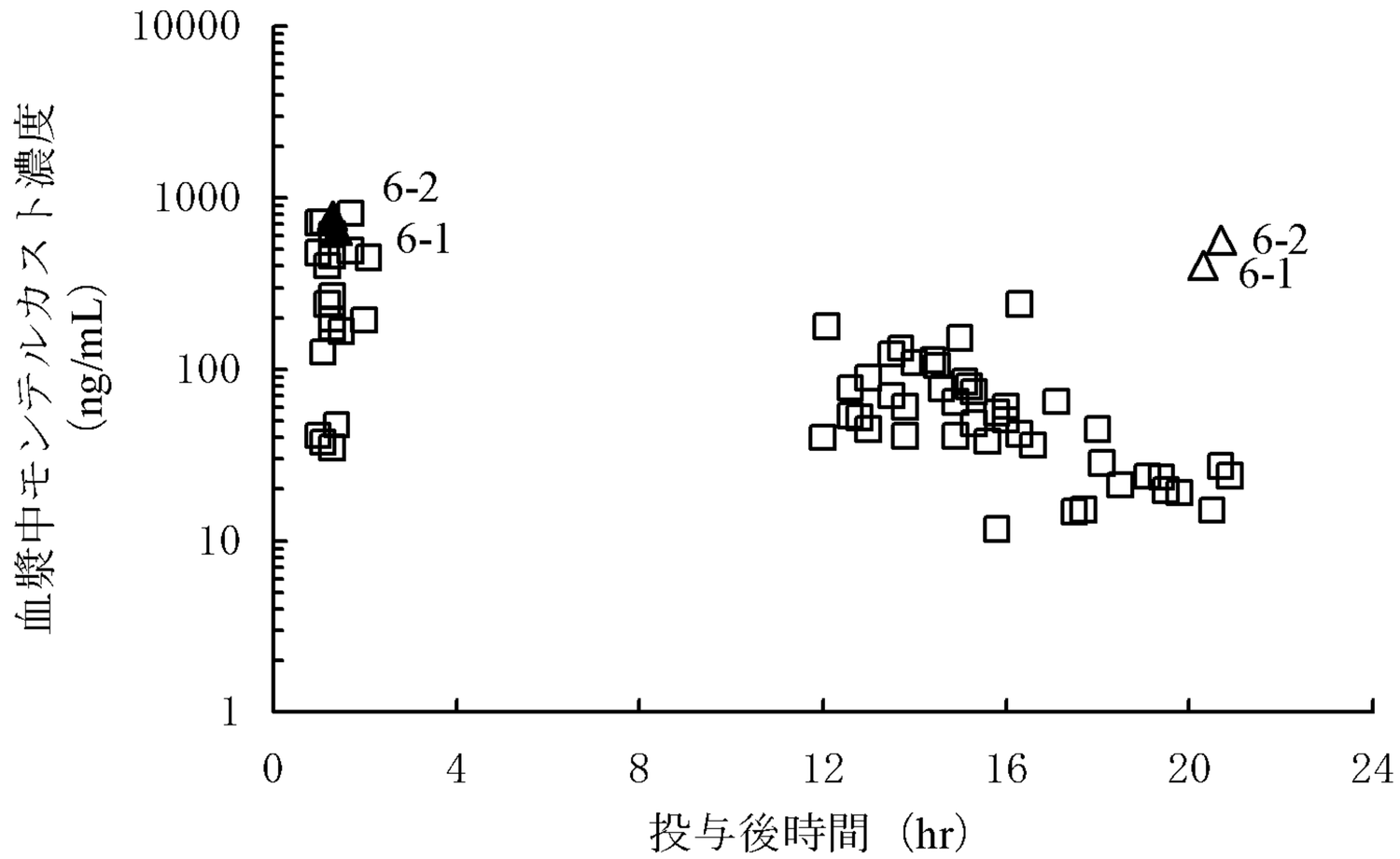


図 2.7.2.2.11　C601 試験；5.3.5.2.6 で高値を示した症例（被験者番号 6-1 及び 6-2）の再投与後の血漿中モンテルカスト濃度

□　1 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の 1 患者あたり 1 時点での血漿中モンテルカスト濃度；n＝65；被験者番号 3-1（投与後 13.5 時間）は定量限界未満（＜[redacted] ng/mL）のため図中にプロットしていない。
△　被験者番号 6-1 及び 6-2 に 4 mg 細粒剤を 4 週間経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度
▲　被験者番号 6-1 及び 6-2 に 4 mg 細粒剤を再投与したときの血漿中モンテルカスト濃度

2.7.2.2.1.5　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験（066 試験；5.3.3.5.1）［外国試験］

2 歳以上 6 歳未満外国人小児気管支喘息患者 15 例（体重：12.0～21.5 kg）にモンテルカスト 4 mg CT を空腹時単回経口投与した。採血時点は健康成人（**034 試験；5.4.8　承認時概要 321 頁**）及び 6 歳以上小児患者（**039 試験；5.4.8　承認時概要 322～324 頁**）に 5 mg CT を投与したときの血漿中濃度推移に基づいて薬物動態解析に必要な 7 時点（投与前の 1 時点及び投与後の 6 時点）を設定したが、被験者の年齢を考慮して 1 患者あたりの採血時点数を減らし、2 群に分けて 1 患者あたり 4 時点（投与前の 1 時点及び投与後の 3 時点）の 2 つの異なる採血スケジュールとした。1 群（8 例）に対しては投与前、投与後 1.5、4 及び 12 時間、もう一方の群（7 例）に対しては投与前、投与後 2、8 及び 24 時間で採血した。2 歳以上 6 歳未満小児患者の薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析で算出し、10 mg FCT 投与時の健康成人 16 例（**034 試験；5.4.8 承認時概要 321 頁**）の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析で算出）と比較した（**表 2.7.2.2.12**）。本比較では、母集団薬物動態解析により得た AUC_{pop} を類似性評価の主要パラメータとした。本試験の詳細は **066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.6.7）に示す。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者に 4 mg CT を投与したときの AUC_{pop} は 2721±164 ng･hr/mL、健康成人に 10 mg FCT を投与したときの AUC_{pop} は 2595±165 ng･hr/mL であった。AUC_{pop} 比（小

児患者／健康成人）及びその 90%信頼区間は 1.05（0.90, 1.22）であり、小児と成人で AUC_{pop} は同等であった。また、2 歳以上 6 歳未満小児患者の Cmax は 471±65 ng/mL であり、健康成人の Cmax（284±54 ng/mL）に比べて約 1.7 倍高かった。Tmax は 2 歳以上 6 歳未満小児患者で 2.07±0.30 時間であり、健康成人の Tmax（3.36±0.60 時間）に比べて短かった。

健康成人との比較で曝露量（AUC_{pop}）が同等であったことから、外国においても、2 歳以上 6 歳未満小児患者における CT 投与時の用量は 4 mg が妥当であることが示された。なお、4 mg 細粒剤と 4 mg CT は生物学的に同等であることから（**2.7.1.2.2　生物学的同等性試験**）、2 歳以上 6 歳未満小児に対して細粒剤でも用量を 4 mg とすることは妥当であると考えられる。

表 2.7.2.2.12　2 歳以上 6 歳未満小児患者（外国人）及び健康成人（外国人）にモンテルカストを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	薬物動態パラメータ†				
	AUC_{pop} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{24\,hr}$ (ng/mL)
2 歳以上 6 歳未満‡ 小児患者	2721［164］	471［65］	2.07［0.30］	3.17［0.20］	4.0［1.2］
健康成人§ （既存データ）	2595［165］	284［54］	3.36［0.60］	4.09［0.09］	9.7［1.0］
幾何平均比‖	1.05	1.66	—	—	—
幾何平均比の 90%信頼区間	(0.90, 1.22)	—	—	—	—

母集団薬物動態解析による推定値［標準誤差］、$C_{24\,hr}$：投与後 24 時間での血漿中モンテルカスト濃度、
—：該当なし又は未算出
† 薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析の手法により算出、‡ 4 mg CT を投与；n＝15、
§ 10 mg FCT を投与；n＝16、‖ 小児患者／健康成人

2.7.2.2.1.6　6 ヵ月以上 2 歳未満小児単回投与試験（136/138 試験；5.3.3.5.2）［外国試験］

6 ヵ月以上 2 歳未満外国人小児気管支喘息患者 32 例（体重：7.9～13.4 kg）にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を空腹時単回経口投与した。採血時点は成人に細粒剤を投与したときの血漿中濃度推移（**090 試験**；5.3.1.2.1（2.7.6.10））に基づいて薬物動態解析に必要な 7 時点（投与前の 1 時点及び投与後の 6 時点）を設定した。患者を 2 つの異なる採血スケジュールに割付けることにより、1 人あたりの採血時点数は 4 時点（投与前の 1 時点及び投与後の 3 時点）に軽減した。32 例中 17 例に対しては投与前、投与後 2.5、5 及び 12 時間、15 例に対しては投与前、投与後 3、8 及び 24 時間で採血した。このうち母集団薬物動態解析が可能な 26 例について薬物動態パラメータを算出し、全小児患者、6 ヵ月以上 1 歳未満及び 1 歳以上 2 歳未満小児患者に層別して、母集団薬物動態解析で薬物動態パラメータを算出し、健康成人 16 例にモンテルカスト 10 mg FCT 投与時（**034 試験**；5.4.8　**承認時概要 321 頁**）の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析で算出）と比較した（**表 2.7.2.2.13 及び 14**）。本比較では、母集団薬物動態解析により得た AUC_{pop} を類似性評価の主要パラメータとした。本試験の詳細は **136/138 試験**；5.3.3.5.2（2.7.6.12）

に示す。

6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者の健康成人に対する AUC_{pop} 比及び 95%信頼区間は、1.26（1.02, 1.54）であった。年齢によるサブグループ解析を実施したときの健康成人に対する AUC_{pop} 比及び 95%信頼区間は、6 ヵ月以上 1 歳未満小児患者で 1.35（0.97, 1.87）、1 歳小児患者で 1.18（0.97, 1.44）であった。また、6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者の Cmax は、健康成人に比べて約 2 倍高く、Tmax は約 1 時間短かった。$t_{1/2}$ は約 30 分短縮した。6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者で投与後 24 時間まで測定した 12 例の血漿中トラフ濃度は 8.2 ng/mL であり、健康成人（9.7 ng/mL）と同程度であった。得られた AUC_{pop} に基づき、外国においては、6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者における細粒剤投与時の用量は 4 mg が妥当であることが示された。

表 2.7.2.2.13　6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれモンテルカスト 4 mg 細粒剤及び 10 mg FCT を空腹時単回経口投与したときの AUC_{pop}

被験者	被験者数	AUC_{pop} (ng･hr/mL)	幾何平均比†	比の 95%信頼区間‡
6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者	26	3226.6［250.0］	1.26	1.02, 1.54
6 ヵ月以上 1 歳未満小児患者	12	3470.9［499.3］	1.35	0.97, 1.87
1 歳小児患者	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
† 小児患者／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 2.7.2.2.14　6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれモンテルカスト 4 mg 細粒剤及び 10 mg FCT を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	被験者数	CLp/F (mL/min)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{24\,hr}$† (ng/mL)
6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者	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 ヵ月以上 1 歳未満小児患者	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 歳小児患者	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）
† 実測値に基づく平均値（95%信頼区間）；投与後 24 時間を測定した小児患者の投与後 24 時間での血漿中モンテルカスト濃度、‡ n＝12、§ n＝6

2.7.2.2.2　食事の影響についての検討

2.7.1.2.3　**食事の影響についての検討**に記載した。

2.7.2.2.3　用量相関性試験

2.7.1.2.4　**用量相関性試験**に記載した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本邦における 3 つの臨床試験（**C511 試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1）、**C512 試験**；5.3.5.2.4（2.7.6.2）及び **C601 試験**；5.3.5.2.6（2.7.6.3））では、1 歳以上 6 歳未満小児における血漿中モンテルカスト濃度を、モンテルカスト 4 mg CT あるいは 4 mg 細粒剤を 4 週間反復経口投与した後に 1 患者あたり 1 時点で測定した。C511 試験；5.3.5.2.2 では 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者に 4 mg CT を、C512 試験；5.3.5.2.4 では 1 歳小児気管支喘息患者に 4 mg 細粒剤を、C601 試験；5.3.5.2.6 では 1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者に 4 mg 細粒剤を経口投与した。いずれの試験においても、小児患者（1 歳以上 6 歳未満）の血漿中濃度は、健康成人（10 mg FCT、単回経口投与）及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者（5 mg CT、単回経口投与）で得られた血漿中濃度の平均推移をほぼ中心に分布し、血漿中濃度の個体間変動の範囲内にほぼ収まった。モンテルカスト 4 mg CT と 4 mg 細粒剤は生物学的に同等であり（**2.7.1.2.2　生物学的同等性試験**）、これら 3 試験で得られた 1 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中薬物濃度は当該年齢小児の臨床推奨用量として、細粒剤を 4 mg 投与することの妥当性を支持するものと考えられる。

また外国では、2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストの 4 mg CT（**066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.6.7））を、6 ヵ月以上 2 歳未満の小児気管支喘息患者に 4 mg 細粒剤（**136/138 試験**；5.3.3.5.2（2.7.6.12））を空腹時単回経口投与し、1 患者あたり 4 時点の血漿中モンテルカスト濃度を測定した。母集団薬物動態解析により推定した 10 mg FCT 空腹時単回経口投与時の健康成人（**034 試験**；5.4.8　**承認時概要 321 頁**）と当該小児患者の AUC_{pop} はほぼ同様であり（AUC_{pop} 比［小児患者／健康成人］：1.05～1.26）、4 mg 投与が薬物動態の面から妥当であると推定された。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5　薬物動態試験の要約（その 1）

試験 番号 実施国	試験 目的	試験 デザイン	被験者数 （登録 男：女/解析 男：女） 被験者の種類 平均年齢 （年齢範囲）	使用製剤 ［ロット番号］ 投与方法 投与条件	試験結果概略	試験報告書 添付場所
C511 日本	2 歳以上 6 歳未満小児患者と他年齢層間での血漿中モンテルカスト濃度の比較	非盲検非対照、多施設共同試験（1 患者あたり 1 時点で採血）	45 例 （35：13/33：12） 小児喘息患者 3.5 歳 （2～5 歳）	4 mg CT ［L002*］ 1 日 1 回 1 錠 4 週間反復経口	健康成人（44 例、10 mg FCT 単回経口投与）及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者（8 例、5 mg CT 単回経口投与）との比較： ＜血漿中濃度＞ 個体間変動範囲内 42 例 個体間変動範囲外 3 例（高値：1 例、低値：2 例） 健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の各平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布	5.3.5.2.2
C512 日本	1 歳小児患者と他年齢層間での血漿中モンテルカスト濃度の比較	非盲検非対照、多施設共同試験（1 患者あたり 1 時点で採血）	16 例 （13：5/13：3） 小児喘息患者 1.5 歳 （1 歳 1 ヵ月～1 歳 10 ヵ月）	4 mg 細粒剤 ［L008*］ 1 日 1 回 1 包 4 週間反復経口	健康成人（44 例、10 mg FCT 単回経口投与）及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者（8 例、5 mg CT 単回経口投与）との比較： ＜血漿中濃度＞ 個体間変動範囲内 14 例 個体間変動範囲外 2 例（高値：1 例、低値：1 例） 健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の各平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布	5.3.5.2.4
C601 日本	1 歳以上 6 歳未満小児患者と他年齢層間での血漿中モンテルカスト濃度の比較	非盲検非対照、多施設共同試験（1 患者あたり 1 時点で採血）	72 例 （52：20/48：19） 小児喘息患者 3.4 歳 （1～5 歳）	4 mg 細粒剤 ［L008*］及び ［L001*］ 1 日 1 回 1 包 4 週間反復経口	健康成人（44 例、10 mg FCT 単回経口投与）及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者（8 例、5 mg CT 単回経口投与）との比較： ＜血漿中濃度＞ 個体間変動範囲内 64 例 個体間変動範囲外 3 例（高値：2 例、低値：1 例） 健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満小児患者の各平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布	5.3.5.2.6

CT：チュアブル錠

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.2.5　薬物動態試験の要約（その 2）

試験 番号 実施国	試験 目的	試験 デザイン	被験者数 （登録 男：女/ 解析 男：女） 被験者の種類 平均年齢 （年齢範囲）	使用製剤 ［ロット番号］ 投与方法 投与条件	パラメータの平均値* ［標準誤差］				幾何平均比† ［90%信頼区間］	試験報告書 添付場所
					AUC_{pop} （ng･hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$t_{1/2}$ （hr）	AUC_{pop}	
066 米国： 1 施設 米国外： 2 施設	2 歳以上 6 歳未満小児患者と健康成人間での AUC_{pop} の比較	非盲検非対照、多施設共同試験	15 名（7：8/7：8） 小児喘息患者 3.7 歳（2～5 歳）	4 mg CT 1 錠 ［L009*］ 空腹時単回経口	2721 ［164.39］	471.01 ［65.27］	2.07 ［0.30］	3.17 ［0.20］	1.05 （0.90, 1.22）	5.3.3.5.1
			＜034 試験＞ 16 名（17：0/16：0） 健康成人 22 歳（18～27 歳）	10 mg FCT 1 錠 ［L010*］ 空腹時単回経口	2595 ［164.53］	283.71 ［54.35］	3.36 ［0.60］	4.09 ［0.09］	－	
136/138 米国： 1 施設 米国外： 4 施設	6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者と健康成人間での AUC_{pop} の比較	非盲検非対照、多施設共同試験	12 名（9：5/9：3） 小児喘息患者 8.8 ヵ月 （6～11 ヵ月）	4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ 空腹時単回経口	3470.9 ［499.3］	583.5 ［84.8］	2.07 ［0.28］	3.24 ［0.36］	1.35 （0.97, 1.87）	5.3.3.5.2
			14 名（5：13/4：10） 小児喘息患者 18.1 ヵ月 （12～21 ヵ月）	4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ 空腹時単回経口	3039.3 ［212.5］	470.1 ［40.7］	2.34 ［0.14］	3.48 ［0.20］	1.18 （0.97, 1.44）	
			26 名（14：18/13：13） 小児喘息患者 13.8 ヵ月 （6～21 ヵ月）	4 mg 細粒剤 1 包 ［L003*］ 空腹時単回経口	3226.6 ［250.0］	514.4 ［43.1］	2.24 ［0.14］	3.39 ［0.20］	1.26 （1.02, 1.54）	
			＜034 試験＞ 16 名（17：0/16：0） 健康成人 22 歳（18～27 歳）	10 mg FCT 1 錠 ［L010*］ 空腹時単回経口	2569.0 ［165.7］	279.0 ［26.5］	3.39 ［0.20］	4.09 ［0.17］	－	

CT：チュアブル錠、FCT：フィルムコーティング錠、* 母集団薬物動態解析法により算出、† 健康成人に対する幾何平均比及び信頼区間

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　1歳以上6歳未満小児に対する開発の要約

本申請においては、本邦の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）を有効性評価の評価資料とした。なお、本邦における6歳未満小児に対する開発は、2歳以上6歳未満の小児の開発を先行し、その後1歳小児の開発へと対象年齢を拡大させた。

まず、本邦での本年齢層での開発を開始するにあたり実施した平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月[redacted]日の医薬品機構との治験相談（[redacted]相談：医機治発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[5.4.3]の後、平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月から本邦で4 mg CTを用い、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**；5.3.5.2.2（2.7.6.1））を実施し、本剤4 mgの有効性を検討した。

次に、平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品機構による治験相談（[redacted]相談：医機治発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[5.4.6]の後、平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月から4 mg細粒剤を用い、1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験（**C601 試験**；5.3.5.2.6（2.7.6.3））を実施し、本剤4 mgの有効性を検討した。

更に、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（2.7.6.14））であることから、2試験（C511試験；5.3.5.2.2及びC601試験；5.3.5.2.6）の有効性成績を併合し、1歳以上6歳未満小児と病態及び治療法がほぼ同様である年長の6歳以上小児を対象とした臨床試験成績［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**；5.3.5.2.7（2.7.6.5））］の併合成績と比較した。その結果、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ときの有効性は、6歳以上小児気管支喘息患者に5 mgを投与した場合と同程度の高い有効性を示すことが確認された（**2.7.3.3.2.2　1歳以上6歳未満と6歳以上小児の有効性の比較**）。なお、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））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。

なお、本邦試験はすべて非盲検非対照試験であったことから、モンテルカスト4 mgの有効性評価における分析感度を保証するため、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（2.7.6.8））と比較した。また、類薬との有効性の比較のため、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（2.7.6.16））、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（2.7.6.17））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**）を有効性評価の参考とした。

本申請のデータパッケージ及び有効性評価の参考とした前回承認時の内容は**表** 2.5.1.3.1及び2；2.5.1.3に示した。

2.7.3.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児臨床試験デザインの考察

2.7.3.1.2.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験と 6 歳以上小児試験の試験条件の比較

1 歳以上 6 歳未満小児試験成績と 6 歳以上小児試験成績との比較に先立ち、1 歳以上 6 歳未満小児 2 試験（C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6）と 6 歳以上小児 2 試験（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁及び B601 試験；5.3.5.2.7）の試験条件を比較した（**表 2.7.3.1.2.1**）。

4 試験とも、観察期に喘息症状を有する軽症から中等症の小児気管支喘息患者に対して、モンテルカストのそれぞれの臨床推奨用量（又は推定用量）を 1 日 1 回就寝前に 4 週間以上投与した。また、観察期開始前からの基礎治療として気管支拡張薬（β刺激薬又はキサンチン誘導体）の併用を可能とし、持続型ステロイド薬及び抗アレルギー薬を禁止した。ただし、B601 試験；5.3.5.2.7 では吸入ステロイド薬及び吸入クロモグリク酸ナトリウムを併用可能とし、また、1 歳以上 6 歳未満小児 2 試験（C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6）では吸入クロモグリク酸ナトリウムを併用可能とした。吸入ステロイド薬及び吸入クロモグリク酸ナトリウムがモンテルカストの効果に与える影響については、**2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較**の項で考察する。

以上より、1 歳以上 6 歳未満小児成績として C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 を併合し、また、6 歳以上小児成績として B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁及び B601 試験；5.3.5.2.7 成績を併合し、これらの併合成績を用いて比較検討を行った。

表 2.7.3.1.2.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験と 6 歳以上小児試験の主な試験条件の比較

	1 歳以上 6 歳未満小児試験		6 歳以上小児試験	
試験番号	C511；5.3.5.2.2	C601；5.3.5.2.6	B201；5.4.8 承認時概要 464 頁	B601；5.3.5.2.7
デザイン	非盲検非対照			
剤型	CT	細粒剤	CT	
用法・用量	1 日 1 回就寝前　4 mg		1 日 1 回就寝前　5 mg	
観察期間（週）	2			
投与期間（週）	4	8	4	12
重症度	軽症・中等症			
観察期の症状	小発作が 1 回以上		効果判定可能な症状以上	
持続型ステロイド薬の使用	不可			
抗アレルギー薬の使用	不可			
気管支拡張薬の使用	可			
吸入ステロイド薬の使用	不可			可
吸入クロモグリク酸ナトリウムの使用	可		不可	可

2.7.3.1.2.2　本邦 1 歳以上 6 歳未満小児試験と外国 2 歳以上 6 歳未満小児試験の試験条件の比較

本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試

験；5.3.5.2.6 は非盲検非対照試験であることから、当該試験成績のプラセボ効果を検討するため、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）との比較を実施することとし、まず試験条件を比較した。

選択基準の大きな相違点として、外国試験では、14 日間の観察期間のうち「喘息症状点数が 1 点以上（喘息症状のあった）の日数」及び「β刺激薬の使用日数」がそれぞれ 8 日間以上の患者を対象としていたのに対し、本邦の試験では観察期間に小発作を 1 回以上有する患者を対象としていた。そこで、本邦の 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）においても、外国試験における症例組入れ基準に合った患者のみを比較に用いることとした。また、併用可能薬について、本邦の試験で併用禁止薬と規定している吸入ステロイド薬が、外国試験では最大で 30%の患者において併用可能と規定されていたことから、外国試験に組み入れられた患者のうち、吸入ステロイド薬非併用患者のみを比較に用いることとした（**表 2.7.3.1.2.2.1**）。なお、評価時期は両集団とも投与開始後 4 週間での評価とした。

表 2.7.3.1.2.2.1　本邦及び外国試験成績の比較のために統一した基準

選択基準
・14 日間の観察期間のうち 8 日間以上β刺激薬を使用した症例
・14 日間の観察期間のうち 8 日間以上喘息症状のあった症例
併用薬
・吸入ステロイド薬を併用していない症例
評価時期
・投与開始後 4 週間

両試験成績を比較する際の有効性評価項目としては、本邦試験での主要な評価項目である「小発作回数」を反映し、本邦及び外国試験間で比較可能と考えられる以下の項目を用いた。

1）日中に喘息発作のあった日数の割合

日中に発作（小発作、中発作及び大発作のいずれか）があった日数を「日中に喘息発作のあった日数」とし、観察期 2 週間と治療期 1～4 週の合計日数の割合を比較した。

2）日中に喘息症状のあった日数の割合

日中に発作（小発作、中発作及び大発作のいずれか）、せき及び日常生活の支障（あまりできなかった／ほとんどできなかった）のうちいずれか該当する症状があった日を「日中に喘息症状のあった日数」とし、観察期 2 週間と治療期 1～4 週の合計日数の割合を比較した。

なお、本邦及び外国試験において日中の喘息症状における観察項目は**表 2.7.3.1.2.2.2** のよう

に対応させた。

表 2.7.3.1.2.2.2　本邦試験と外国試験における日中の喘息症状観察項目の対応

	本邦試験（C511 試験 5.3.5.2.2・C601 試験；5.3.5.2.6）	外国試験（072 試験；5.3.5.1.1）
日中の喘息症状	発作（小発作・中発作・大発作）	喘鳴・呼吸困難
	せき	せき
	日常生活	活動制限

以上のように、本邦試験と外国試験で統一可能な試験条件を用いて比較を実施した。参考として、全例でも比較した（**表** 2.7.3.3.2.3.1 及び 2）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本邦では、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を対象として、下記の 3 試験を実施した。

・2 歳以上 6 歳未満第Ⅱ相オープン試験（C511 **試験**；5.3.5.2.2（2.7.6.1））
・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））
・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））

これら 3 試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約について**表** 2.7.3.2.1 に示す。また、有効性を評価した C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 の要約を**表** 2.7.3.2.2 に示す。

表 2.7.3.2.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（本邦 1 歳以上 6 歳未満小児試験）

年齢	試験番号	試験施設数／国	試験開始日 登録状況 日付 総登録数／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬、投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	登録時／完了時の被験者数	投与期間	男児／女児 平均年齢（全例）	診断 選択基準	有効性の主たるエンドポイント
2 歳以上 6 歳未満	C511；5.3.5.2.2	18 施設／日本	20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 完了 48／45	非盲検 非対照	モンテルカスト 4 mg CT 経口 1 日 1 回	有効性 安全性 血漿中薬物濃度	48／43	4 週間	35／13 3.5 歳	軽症から中等症の小児気管支喘息 観察期間中に小発作以上の症状	小発作回数の 4 週終了時又は中止時のベースラインに対する変化量
1 歳	C512；5.3.5.2.4	11 施設／日本	20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 完了 18／15	非盲検 非対照	モンテルカスト 4 mg 細粒剤 経口 1 日 1 回	安全性 血漿中薬物濃度	18／16	4 週間	12／5[*1] 1.5 歳[*1]	軽症から中等症の小児気管支喘息	
1 歳以上 6 歳未満	C601；5.3.5.2.6[*2]	22 施設／日本	20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月 完了 72／60	非盲検 非対照	モンテルカスト 4 mg 細粒剤 経口 1 日 1 回	有効性 安全性 血漿中薬物濃度	72／68	8 週間	52／20 3.4 歳	軽症から中等症の小児気管支喘息 観察期間中に小発作以上の発作	小発作回数の 8 週終了時又は中止時のベースラインに対する変化量

[*1] 安全性解析対象例、[*2] 現在、本剤承認時までの継続提供を実施中。

表 2.7.3.2.2　有効性試験の結果（本邦 1 歳以上 6 歳未満小児試験）

試験番号	試験薬、投与量、投与経路、投与方法	登録時／完了時の被験者数	小発作回数（回／週）			小発作回数の 4 週終了時又は中止時のベースラインに対する変化量（回／週）	統計検定／p 値	全般改善度（有効率）
			ベースライン	変化量				
				2 週時	4 週時			
C511；5.3.5.2.2	モンテルカスト 4 mg CT 経口 1 日 1 回	48／43	4.85±4.92	-1.90±4.91*	-2.93±5.07***	-2.95±5.02***	0.0003	69.8%（30／43 例）

試験番号	試験薬、投与量、投与経路、投与方法	登録時／完了時の被験者数	小発作回数（回／週）*1				小発作回数の 8 週終了時又は中止時のベースラインに対する変化量（回／週）*1	統計検定／p 値	最終全般改善度（有効率）
			ベースライン	変化量					
				2 週時	4 週時	8 週時			
C601；5.3.5.2.6	モンテルカスト 4 mg 細粒剤 経口 1 日 1 回	72／68	2.99±3.47	-1.28±2.95***	-1.51±3.07***	-2.06±3.03***	-2.03±3.02***	＜0.0001	89.4%（59／66 例）

* p＜0.05、** p＜0.01、*** p＜0.001（ベースラインとの比較、1 標本 t 検定）、平均±標準偏差

*1　2.7.6.3 及び 5.3.5.2.6 では（回／2 週）で算出したが、本 2.7.3 項では（回／週）に統一した。以下同様。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験の患者背景の比較

C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 に組み入れられた症例（有効性評価対象）の患者背景を**表 2.7.3.3.1.1** に示す。平均年齢は 3.5±0.9 歳（C511 試験；5.3.5.2.2）及び 3.4±1.4 歳（C601 試験；5.3.5.2.6）、平均体重は 16.7±3.6 kg（C511 試験；5.3.5.2.2）及び 14.5±3.2 kg（C601 試験；5.3.5.2.6）、平均罹病期間は 1.9±1.2 年（C511 試験；5.3.5.2.2）及び 1.6±1.4 年（C601 試験；5.3.5.2.6）であり、両試験の患者背景に大きな差はなかった。

喘息の重症度については、C511 試験；5.3.5.2.2 の方が C601 試験；5.3.5.2.6 よりも重症度の高い症例がやや多かった［C511 試験；5.3.5.2.2；軽症 16 例（37.2%）、中等症 27 例（62.8%）、C601 試験；5.3.5.2.6；軽症 36 例（54.5%）、中等症 30 例（45.5%）］。

表 2.7.3.3.1.1　1 歳以上 6 歳未満小児試験（有効性評価対象試験）の患者背景

試験番号		C511；5.3.5.2.2	C601；5.3.5.2.6
試験課題名		2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験	1 歳以上 6 歳未満小児 長期投与試験
有効性評価対象例数		43	66
性別	男児	31　(72.1)	46　(69.7)
	女児	12　(27.9)	20　(30.3)
年齢	1 歳	0　(0)	13　(19.7)
	2 歳	6　(14.0)	15　(22.7)
	3 歳	18　(41.9)	12　(18.2)
	4 歳	12　(27.9)	14　(21.2)
	5 歳	7　(16.3)	12　(18.2)
	平均±標準偏差	3.5±0.9	3.4±1.4
体重	15 kg 未満	11　(25.6)	38　(57.6)
	15 kg 以上	32　(74.4)	28　(42.4)
	平均±標準偏差	16.7±3.6	14.5±3.2
病型 1	アトピー型	35　(81.4)	53　(80.3)
	非アトピー型	8　(18.6)	11　(16.7)
	不明	0　(0)	2　(3.0)
病型 2	発作型	34　(79.1)	53　(80.3)
	慢性型	9　(20.9)	13　(19.7)
病型 3	季節型	15　(34.9)	21　(31.8)
	季節型＋通年型	16　(37.2)	10　(15.2)
	通年型	11　(25.6)	32　(48.5)
	不明	1　(2.3)	3　(4.5)
重症度	軽症	16　(37.2)	36　(54.5)
	中等症	27　(62.8)	30　(45.5)
アレルギー合併症	なし	11　(25.6)	21　(31.8)
	あり	32　(74.4)	45　(68.2)
非アレルギー合併症	なし	34　(79.1)	55　(83.3)
	あり	9　(20.9)	11　(16.7)
テオフィリン併用	なし	7　(16.3)	16　(24.2)
	あり	36　(83.7)	50　(75.8)
気管支拡張薬併用	なし	1　(2.3)	4　(6.1)
	あり	42　(97.7)	62　(93.9)
吸入クロモグリク酸ナトリウム併用	なし	26　(60.5)	38　(57.6)
	あり	17　(39.5)	28　(42.4)
罹病期間	1 年未満	7　(16.3)	31　(47.0)
	1 年以上 2 年未満	14　(32.6)	11　(16.7)
	2 年以上 3 年未満	11　(25.6)	8　(12.1)
	3 年以上	11　(25.6)	16　(24.2)
	平均±標準偏差	1.9±1.2	1.6±1.4
好酸球	6%未満	23　(53.5)	39　(59.1)
	6%以上	20　(46.5)	27　(40.9)
前治療	なし	1　(2.3)	3　(4.5)
	あり	42　(97.7)	63　(95.5)
投与期間	4 週以下	43　(100)	1　(1.5)
	4 週超 8 週以下	0　(0)	65　(98.5)

例数（%）：（　）内は有効性評価対象例数に対する割合

2.7.3.3.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児と 6 歳以上小児の患者背景の比較

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）と 6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；5.3.5.2.7）の患者背景を**表 2.7.3.3.1.2** に示す。平均年齢は 3.4±1.2 歳（1 歳以上 6 歳未満小児）及び 9.1±2.2 歳（6 歳以上小児）、平均体重は 15.3±3.5 kg（1 歳以上 6 歳未満小児）及び 31.1±9.1 kg（6 歳以上小児）、平均罹病期間は 1.7±1.3 年（1 歳以上 6 歳未満小児）及び 5.9±3.1 年（6 歳以上小児）であった。

重症度について、1 歳以上 6 歳未満小児では軽症例と中等症例の割合は同程度であったが、6 歳以上小児では、軽症例が全体の約 3 割であったのに対して、中等症例が約 7 割であった。併用薬に関して、1 歳以上 6 歳未満小児試験では治験実施計画書で吸入ステロイド薬を併用禁止としていたため併用例はなかったが、B601 試験；5.3.5.2.7 では併用可能としていたことから 6 歳以上小児で 22/79 例（27.8%）の吸入ステロイド薬併用例が含まれていた。その他併用薬の使用状況は両者で大きな差異はなかった。また、性別、病型、合併症及び前治療の有無に大きな差異はなかった。好酸球については、1 歳以上 6 歳未満小児では 6%未満と 6%以上の症例数に大きな差異はなかったが、6 歳以上小児では 6%以上の症例が多かった（62/79 例、78.5%）（**表 2.7.3.3.1.2**）。

表 2.7.3.3.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児患者背景の 6 歳以上小児との比較

試験番号		C511；5.3.5.2.2 ＋C601；5.3.5.2.6		B201；5.4.8　承認時概要 464 頁 ＋B601；5.3.5.2.7	
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児		6 歳以上小児	
有効性評価対象例数		109		79	
性別	男児	77	(70.6)	56	(70.9)
	女児	32	(29.4)	23	(29.1)
年齢	1 歳	13	(11.9)	6 歳以上 11 歳以下	65 (82.3)
	2 歳	21	(19.3)		
	3 歳	30	(27.5)	12 歳以上 15 歳以下	14 (17.7)
	4 歳	26	(23.9)		
	5 歳	19	(17.4)		
	平均±標準偏差	3.4±1.2		9.1±2.2	
体重	15 kg 未満	49	(45.0)	30 kg 未満	40 (50.6)
	15 kg 以上	60	(55.0)	30 kg 以上	39 (49.4)
	平均±標準偏差	15.3±3.5		31.1±9.1	
病型 1	アトピー型	88	(80.7)	79	(100)
	非アトピー型	19	(17.4)	0	(0)
	不明	2	(1.8)	0	(0)
病型 2	発作型	87	(79.8)	63	(79.7)
	慢性型	22	(20.2)	16	(20.3)
病型 3	季節型	36	(33.0)	24	(30.4)
	季節型＋通年型	26	(23.9)	26	(32.9)
	通年型	43	(39.4)	29	(36.7)
	不明	4	(3.7)	0	(0)
重症度	軽症	52	(47.7)	22	(27.8)
	中等症	57	(52.3)	57	(72.2)
アレルギー合併症	なし	32	(29.4)	16	(20.3)
	あり	77	(70.6)	63	(79.7)
非アレルギー合併症	なし	89	(81.7)	69	(87.3)
	あり	20	(18.3)	10	(12.7)
テオフィリン併用	なし	23	(21.1)	6	(7.6)
	あり	86	(78.9)	73	(92.4)
気管支拡張薬併用	なし	5	(4.6)	4	(5.1)
	あり	104	(95.4)	75	(94.9)
吸入クロモグリク酸ナトリウム併用	なし	64	(58.7)	51	(64.6)
	あり	45	(41.3)	28	(35.4)
吸入ステロイド薬併用	なし	109	(100)	57	(72.2)
	あり	0	(0)	22	(27.8)
罹病期間	1 年未満	38	(34.9)	3 年未満	16 (20.3)
	1 年以上 2 年未満	25	(22.9)	3 年以上 5 年未満	11 (13.9)
	2 年以上 3 年未満	19	(17.4)	5 年以上 10 年未満	40 (50.6)
	3 年以上	27	(24.8)	10 年以上	12 (15.2)
	平均±標準偏差	1.7±1.3		5.9±3.1	
好酸球	6%未満	62	(56.9)	17	(21.5)
	6%以上	47	(43.1)	62	(78.5)
前治療	なし	4	(3.7)	2	(2.5)
	あり	105	(96.3)	77	(97.5)
投与期間	4 週以下	44	(40.4)	30	(38.0)
	4 週超 8 週以下	65	(59.6)	5	(6.3)
	8 週超 12 週以下	0	(0)	44	(55.7)

例数（%）：（　）内は有効性評価対象例数に対する割合

2.7.3.3.1.3　本邦1歳以上6歳未満小児と外国2歳以上6歳未満小児の患者背景の比較

両者の比較対象集団において分析可能であった患者背景［年齢、体重、平均罹病期間及び観察期間の喘息症状の程度（日中に喘息発作のあった日数の割合、日中に喘息症状のあった日数の割合)］は、本邦と外国で大きく異ならなかった（**表2.7.3.3.1.3**)。

表2.7.3.3.1.3　本邦1歳以上6歳未満小児患者背景の外国の2歳以上6歳未満小児との比較

試験番号		C511；5.3.5.2.2 ＋C601；5.3.5.2.6		072；5.3.5.1.1			
実施国		本邦		外国			
投与群		モンテルカスト群		モンテルカスト群		プラセボ群	
解析対象例数 （FAS：本邦、ITT：外国）		45[*1]		335[*2]		161[*2]	
症例数（%）		n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別	男児	36	80.0	198	59.1	86	53.4
	女児	9	20.0	137	40.9	75	46.6
年齢（歳、平均±標準偏差）		3.5±1.2		3.6±1.1		3.6±1.1	
体重（kg、平均±標準偏差）		16.3±3.4		17.5±4.0[#1]		17.4±4.2[#2]	
罹病期間（年、平均±標準偏差）		1.8±1.4		2.4±1.3[#3]		2.4±1.3	
好酸球数（$10^3/\mu L$、平均±標準偏差）		0.6±0.4		0.5±0.4[#4]		0.6±0.4[#5]	
日中に喘息発作のあった 日数の割合（観察期平均、%）		48.9		55.5		53.2	
日中に喘息症状のあった 日数の割合（観察期平均、%）		76.7		84.2		82.1	
β刺激薬使用日数の割合 （観察期平均、%）		94.1		80.6		79.6	

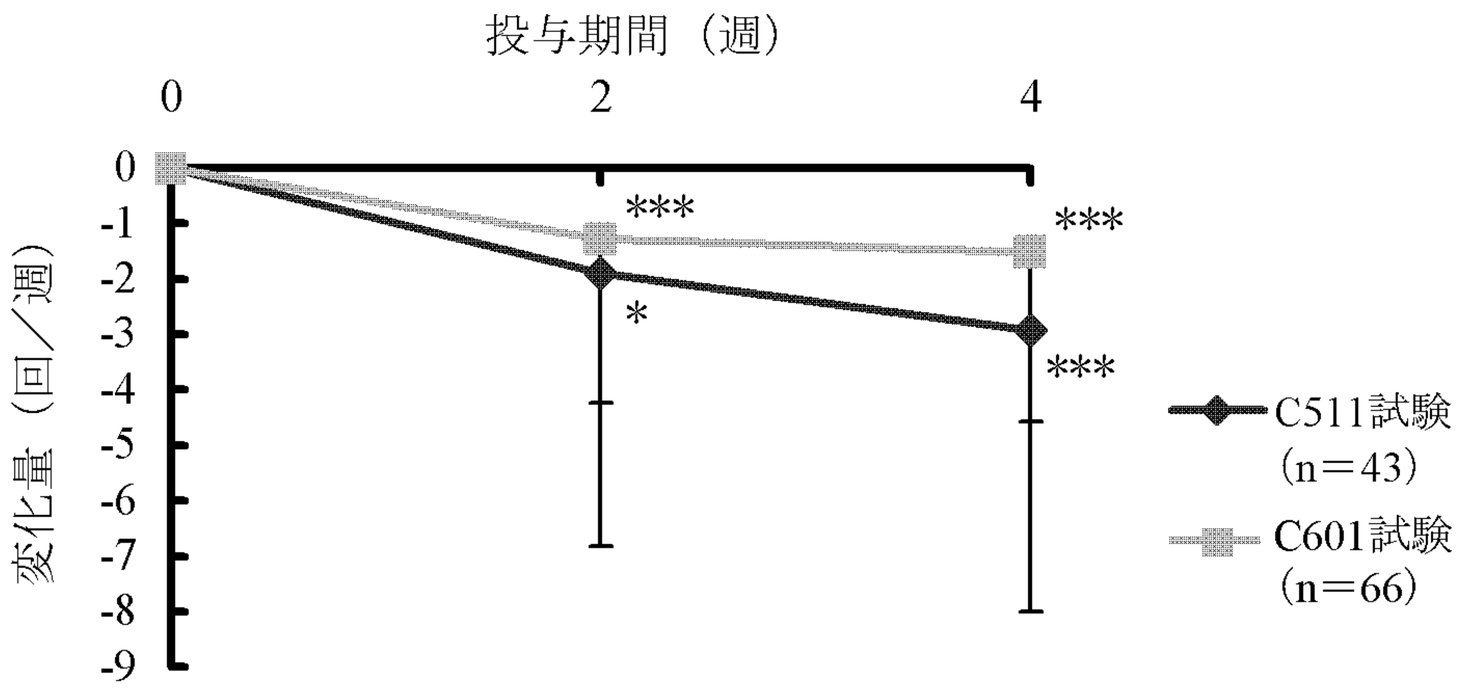
[*1] 観察期の喘息症状及びβ刺激薬の使用日数が7日以下であった症例を除外
[*2] 吸入ステロイド薬併用例を除外
[#1] n＝334、[#2] n＝160、[#3] n＝333、[#4] n＝328、[#5] n＝157

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　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）と 1 歳以上 6 歳未満小児（C601 試験；5.3.5.2.6）成績の比較

本邦で 1 歳以上 6 歳未満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（C511 試験；5.3.5.2.2）と 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）成績について、両試験で用いた客観的評価項目である小発作回数及び治療点数を比較した。更に、全般改善度（又は最終全般改善度、以下、全般改善度）における中等度改善以上の割合（有効率）についても比較した。

小発作回数の変化量は、C511 試験；5.3.5.2.2 では、観察期の 4.85±4.92 回／週（平均±標準偏差、以下同じ）に対し、2 週時に-1.90±4.91 回／週（p＝0.0153）、4 週終了時又は中止時には-2.95±5.02 回／週（p＝0.0004）と有意に減少した。一方、C601 試験；5.3.5.2.6 では、観察期の 2.99±3.47 回／週に対し、2 週時に-1.28±2.95 回（p＝0.0008）、4 週終了時又は中止時には-1.49±3.05 回（p＝0.0002）と有意に減少したが、変化量は C511 試験；5.3.5.2.2 の約 50%であった（**図 2.7.3.3.2.1.1** 及び**表 2.7.3.3.2.1.2**）。この一因として、C511 試験；5.3.5.2.2 と比較して C601 試験；5.3.5.2.6 の観察期の値が小さかったことが考えられる。しかし、6 歳未満小児における客観的指標である小発作回数の変化量について、C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 の両試験ともに 2 週時から有意に減少した。



* p＜0.05、*** p＜0.001（投与前値との比較、1標本t検定）

図 2.7.3.3.2.1.1　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）

治療点数の変化量は、C511 試験；5.3.5.2.2 では、観察期の 37.68±21.6 点／週に対し、4 週終了時又は中止時には-5.59±15.5 点／週と有意に減少した（p＝0.0228）。一方、C601 試験；5.3.5.2.6 では、観察期の 29.14±21.21 点／週に対し、4 週終了時又は中止時には-2.15±13.16 点／週と減少したが、有意ではなかった（p＝0.1888）（**表 2.7.3.3.2.1.2**）。なお、C601 試験；5.3.5.2.6 においても、8 週終了時又は中止時には有意に-5.91±8.90 点／週減少した（p＜0.0001）。投与開始から 2 週又は 4 週後の治療点数の変化は小さかったが、これは本邦の医療環境においては、併用薬を短期間で減らすことは少ないことに起因するためと考えられる。

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%であり、両年齢層で高い数値を示した（**表 2.7.3.3.2.1.2**）。

以上、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。

表 2.7.3.3.2.1.2　1 歳以上 6 歳未満小児試験（有効性評価対象試験）成績の比較

試験番号			C511；5.3.5.2.2	C601；5.3.5.2.6
試験課題名			2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験	1 歳以上 6 歳未満小児 長期投与試験
小発作回数（回／週）	有効性評価対象例数		43	66
	観察期		4.85±4.92	2.99±3.47
	変化量	2 週時	-1.90±4.91　（p＝0.0153[*2]）	-1.28±2.95（p＝0.0008[*2]）
		4 週時[*1]	-2.95±5.02　（p＝0.0004[*2]）	-1.49±3.05（p＝0.0002[*2]）
治療点数（点／週）	有効性評価対象例数		43	66
	観察期		37.68±21.6	29.14±21.21
	変化量	2 週時	-4.28±15.38（p＝0.0749[*2]）	-1.26±10.62（p＝0.3401[*2]）
		4 週時[*1]	-5.59±15.51（p＝0.0228[*2]）	-2.15±13.16（p＝0.1888[*2]）
全般改善度	有効性評価対象例数		43	66
	中等度改善以上	例数	30	59
		%	69.8（53.9, 82.8）[*3]	89.4（79.4, 95.6）[*3]

平均±標準偏差

[*1]　4 週終了時又は中止時、[*2]　ベースラインとの比較（1 標本 t 検定）、[*3]　95%信頼区間

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

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、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（2.7.6.14））であり、また、臨床試験での服薬コンプライアンスは 95%以上と非常に高い値で類似していること（**表 2.7.3.3.2.2.1** 及び 2）、更に、より多く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；5.4.8　承認時概要 464 頁及び B601 試験；5.3.5.2.7 の成績をそれぞれ併合して解析した。この比較は、両年齢群の試験で測定した小発作回数、治療点数及び全般改善度における中等度改善以上の割合（有効率）で実施した。

表 2.7.3.3.2.2.1　CT と細粒剤の服薬コンプライアンス（本邦試験）

	投与群	服薬率（%）[*1]
C511 試験；5.3.5.2.2	モンテルカスト 4 mg CT	97.2
C512 試験；5.3.5.2.4[*2]	モンテルカスト 4 mg 細粒剤	96.6
C601 試験；5.3.5.2.6	モンテルカスト 4 mg 細粒剤	96.9

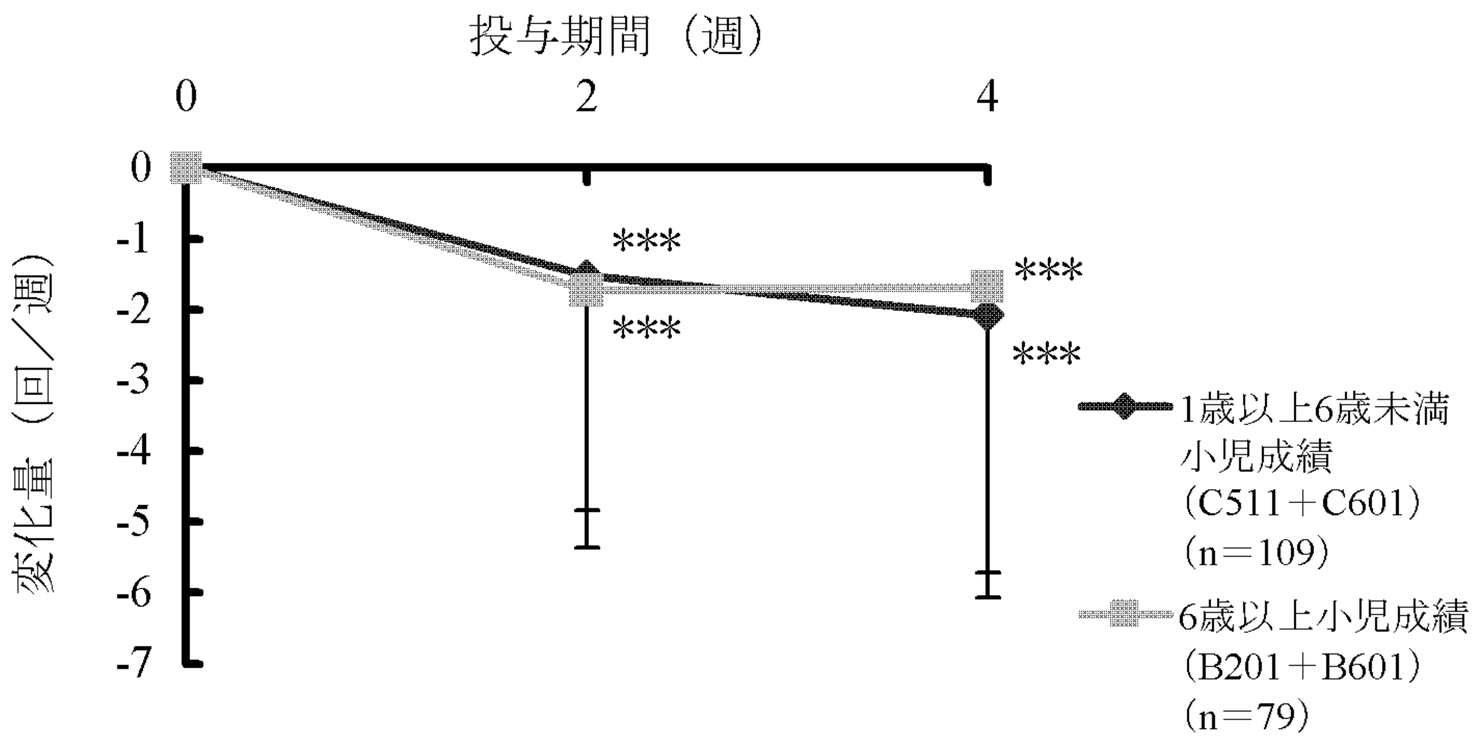
[*1] 服薬率：実服薬錠数（包数）／服薬必要日数×100
[*2] C512 試験；5.3.5.2.4 は安全性成績解析時のみ併合した。

表 2.7.3.3.2.2.2　CT と細粒剤の服薬コンプライアンス（参考：外国試験）

	投与群	服薬率（%）
072 試験；5.3.5.1.1[*1]	モンテルカスト 4 mg CT	95.2
	プラセボ	95.3
072EXT 試験；5.3.5.1.2[*1]	モンテルカスト 4 mg CT	99.4
	標準治療	87.7
176 試験；5.3.5.1.3[*2]	モンテルカスト 4 mg 細粒剤	95.9
	プラセボ	94.3
232 試験；5.3.5.1.4[*1]	モンテルカスト 4 mg 細粒剤	96.8
	標準治療	94.2

[*1] 服薬率：実服薬日数／服薬必要日数×100
[*2] 服薬率：実服薬包数／服薬必要包数×100

小発作回数の変化量は、6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；5.3.5.2.7）では、観察期の 3.24±3.62 回／週に対し、2 週時に-1.73±3.11 回／週（p＜0.0001）、4 週終了時又は中止時には-1.68±4.04 回／週（p＝0.0004）の有意な減少を示した。一方、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、観察期の 3.73±4.18 回／週に対し、2 週時に-1.52±3.84 回／週（p＝0.0001）、4 週終了時又は中止時には -2.07±3.99 回／週（p＜0.0001）と有意に減少した（**図 2.7.3.3.2.2.3** 及び**表 2.7.3.3.2.2.4**）。以上より、小発作回数の変化量は、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 2 週時から有意に減少し、また 6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；5.3.5.2.7）と同様の改善効果を示した。



*** p＜0.001、（投与前値との比較、1標本t検定）

C511 試験；5.3.5.2.2、C601 試験；5.3.5.2.6、

B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁、B601 試験；5.3.5.2.7

図 2.7.3.3.2.2.3　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）

治療点数の変化量は、6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；5.3.5.2.7）では、観察期の 49.36±30.05 点／週に対し、4 週終了時又は中止時には-2.81±13.76 点／週と減少したが、有意ではなかった（p＝0.0730）。一方、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、観察期の 32.51±21.69 点／週に対し、4 週終了時又は中止時には-3.51±14.16 点／週と有意に減少し（p＝0.0110）、6 歳以上小児と同等以上の改善効果を示した（**表 2.7.3.3.2.2.4**）。

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が、6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；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%であり、両年齢層で類似する高い数値を示した（**表 2.7.3.3.2.2.4**）。

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おり、有効性の面から 1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量が 4 mg であることの妥当性が示された。

表 2.7.3.3.2.2.4　1 歳以上 6 歳未満小児成績と 6 歳以上小児成績の比較

試験番号			C511；5.3.5.2.2 ＋C601；5.3.5.2.6	B201；5.4.8　承認時概要 464 頁 ＋B601；5.3.5.2.7
年齢			1 歳以上 6 歳未満小児	6 歳以上小児
小発作回数 （回／週）	有効性評価対象例数		109	79
	観察期		3.73±4.18	3.24±3.62
	変化量	2 週時	-1.52±3.84（p＝0.0001[*2]）	-1.73±3.11（p＜0.0001[*2]）
		4 週時[*1]	-2.07±3.99（p＜0.0001[*2]）	-1.68±4.04（p＝0.0004[*2]）
治療点数 （点／週）	有効性評価対象例数		109	79
	観察期		32.51±21.69	49.36±30.05
	変化量	2 週時	-2.45±12.73（p＝0.0470[*2]）	-3.23± 8.36（p＝0.0010[*2]）
		4 週時[*1]	-3.51±14.16（p＝0.0110[*2]）	-2.81±13.76（p＝0.0730[*2]）
全般改善度	有効性評価対象例数		109	79
	中等度改善以上	例数	89	58
		%	81.7（73.1, 88.4）[*3]	73.4（62.3, 82.7）[*3]

平均±標準偏差
[*1]　4 週終了時又は中止時、[*2]　ベースラインとの比較（1 標本 t 検定）、[*3]　95%信頼区間

2.7.3.3.2.3　本邦と外国の 6 歳未満小児試験成績の比較

1 歳以上 6 歳未満小児で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、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品機構との治験相談（[redacted]相談：医機治発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[5.4.5]の結果を踏まえた外国の 2 歳以上 6 歳未満小児プラセボ対照二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）との比較を、1 歳以上 6 歳未満小児成績（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）に対して実施した。外国試験との比較に際しては、選択基準、併用薬及び評価時期を統一した（**表 2.7.3.1.2.2.1**）。患者背景に臨床的に意味のある差はなく（**表 2.7.3.3.1.3**）、比較することに問題はないと考えた。なお、参考として全例の比較結果も示した。

日中に喘息発作のあった日数の割合の変化量は、072 試験；5.3.5.1.1 ではモンテルカスト群が-16.0±26.7、プラセボ群が-9.0±23.6 であり、投与群間に有意差があった（p＜0.001）。一方、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）における変化量は-24.2±29.8 であり、観察期と比較して有意差があり（p＜0.001）、更に 072 試験；5.3.5.1.1 のプラセボ群及びモンテルカスト群より大きな変化量を示した。日中に喘息症状のあった日数の割合の変化量についても同様に、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）における変化量は観察期と比較して有意差があり（p＜0.001）、072 試験；5.3.5.1.1 のプラセボ群及びモンテルカスト群よりも大きな変化量を示した（**表 2.7.3.3.2.3.1**）。なお、全例での比較では、両評価項目について解析対象例と類似していた（**表 2.7.3.3.2.3.2**）。

以上より、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）と外国のプラセボ対照二重盲検比較試験成績（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 2.7.3.3.2.3.1　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

表 2.7.3.3.2.3.2　本邦と外国の 6 歳未満小児試験成績の比較（全例）

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	120	30.9	17.3	-13.6	23.5	＜0.001（観察期 vs.治療期[*1]）
	外国	モンテルカスト群	458	55.1	40.3	-14.8	27.2	0.001（モンテルカスト群 vs.プラセボ群[*2]）
		プラセボ群	227	53.2	44.4	-8.8	25.3	
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	120	60.2	44.4	-15.8	25.0	＜0.001（観察期 vs.治療期[*1]）
	外国	モンテルカスト群	458	83.4	66.1	-17.3	26.3	0.001（モンテルカスト群 vs.プラセボ群[*2]）
		プラセボ群	227	81.3	70.4	-10.9	23.7	

[*1]　1 標本 t 検定、[*2]　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

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　C601 試験；5.3.5.2.6 における 1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児との比較

1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）を実施する際、1 歳小児については本邦での投与経験がなかったことから、まず、2 歳以上 6 歳未満小児の組入れから開始した。したがって、C601 試験；5.3.5.2.6 における 1 歳小児の組入れは、同時期に実施された 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）で 4 mg 細粒剤投与の妥当性が推定された後に実施した。この 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の妥当性を検討した。

C601 試験；5.3.5.2.6 での有効性について、客観的な指標である小発作回数及び治療点数は 1 歳小児及び 2 歳以上 6 歳未満小児のいずれのサブグループにおいてもベースラインと比較して有

意に改善し、変化量も数値的に大きな違いはなかった。また、全般改善度における有効率についても両年齢層において同様の結果が得られた。以上より、本剤は1歳小児及び2歳以上6歳未満小児、いずれの年齢層に対しても同様の改善効果を示した（**表 2.7.3.3.3.1**）。

表 2.7.3.3.3.1　1歳と2歳以上6歳未満小児の有効性比較（C601 試験；5.3.5.2.6）

試験番号			C601；5.3.5.2.6	
年齢			1歳	2歳以上6歳未満
小発作回数（回／週）	評価対象例数		13	53
	観察期		3.38±4.18	2.90±3.31
	8週終了時又は中止時	実測値	0.55±1.20	1.07±3.28
		変化量	-2.83±3.40（p＝0.0111[*1]）	-1.83±2.92（p＜0.0001[*1]）
治療点数（点／週）	評価対象例数		13	53
	観察期		22.96±24.38	30.65±20.33
	8週終了時又は中止時	実測値	16.81±22.72	24.80±20.53
		変化量	-6.15±6.79（p＝0.0067[*1]）	-5.85±9.39（p＜0.0001[*1]）
全般改善度	評価対象例数		13	53
	中等度改善以上	例数	12	47
		%	92.3（64.0, 99.8）[*2]	88.7（77.0, 95.7）[*2]

平均±標準偏差

[*1]　ベースラインとの比較（1標本t検定）、[*2]　95%信頼区間

有効性に加えて、安全性（**2.7.4.2.1**）及び血漿中薬物濃度（**2.7.2.2.1.4**）についても1歳小児と2歳以上6歳未満小児の間に大きな違いはなかった。

以上より、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。

2.7.3.3.3.2　背景因子の違いによる有効性の比較

本邦で1歳以上6歳未満小児気管支喘息の有効性を評価した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）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）について、背景因子別の小発作回数、治療点数及び全般改善度を**表 2.7.3.6.1～3；2.7.3.6　付録**に試験別に示す。また、1 歳以上 6 歳未満小児成績（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）についての背景因子別の小発作回数、治療点数及び全般改善度を**表 2.7.3.3.3.2.9～11** にそれぞれ示す。

1 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息に対する有効性の評価がそれぞれの部分集団に与える影響を検討するため、1 歳以上 6 歳未満小児成績（C511 試験；5.3.5.2.2＋C601 試験；5.3.5.2.6）を用いて分析した。本剤は成長が著しい1歳以上6歳未満の低年齢小児を対象としており、年齢及び体重は 4 mg 一用量である本剤の治療効果を考える上で重要な因子であると考えた。したがって、小発作回数（4 週終了時又は中止時の観察期からの変化量）、全般改善度における有効率（以下、有効率）及び治療点数（4 週終了時又は中止時の観察期からの変化量）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、小発作回数は、1、3、4 及び 5 歳のサブグループでベースラインと比較して有意に改善し、年齢間で効果に大きな違いはなかった（-1.61～-3.03 回／週）

（**図 2.7.3.3.3.2.1**）。有効率もサブグループ間で大きな違いはなかった（76.7～92.3%）（**図 2.7.3.3.3.2.2**）。治療点数はばらつきが大きかった（+4.68～-6.51 点／週）が、2 歳以外の年齢層はおおむね類似しており、かつ 1、3 及び 5 歳のサブグループでベースラインと比較して有意に改善した。また、体重別の解析において、小発作回数は 15 kg 未満及び 15 kg 以上の両サブグループでベースラインと比較して有意に改善し、体重により効果に大きな違いはなかった（-1.83～-2.25 回／週）（**図 2.7.3.3.3.2.3**）。有効率もサブグループ間で大きな違いはなかった（80.0～83.7%）（**図 2.7.3.3.3.2.4**）が、治療点数（-2.28～-4.51 点／週）は、15 kg 以上のサブグループのみベースラインと比較して有意に改善した。

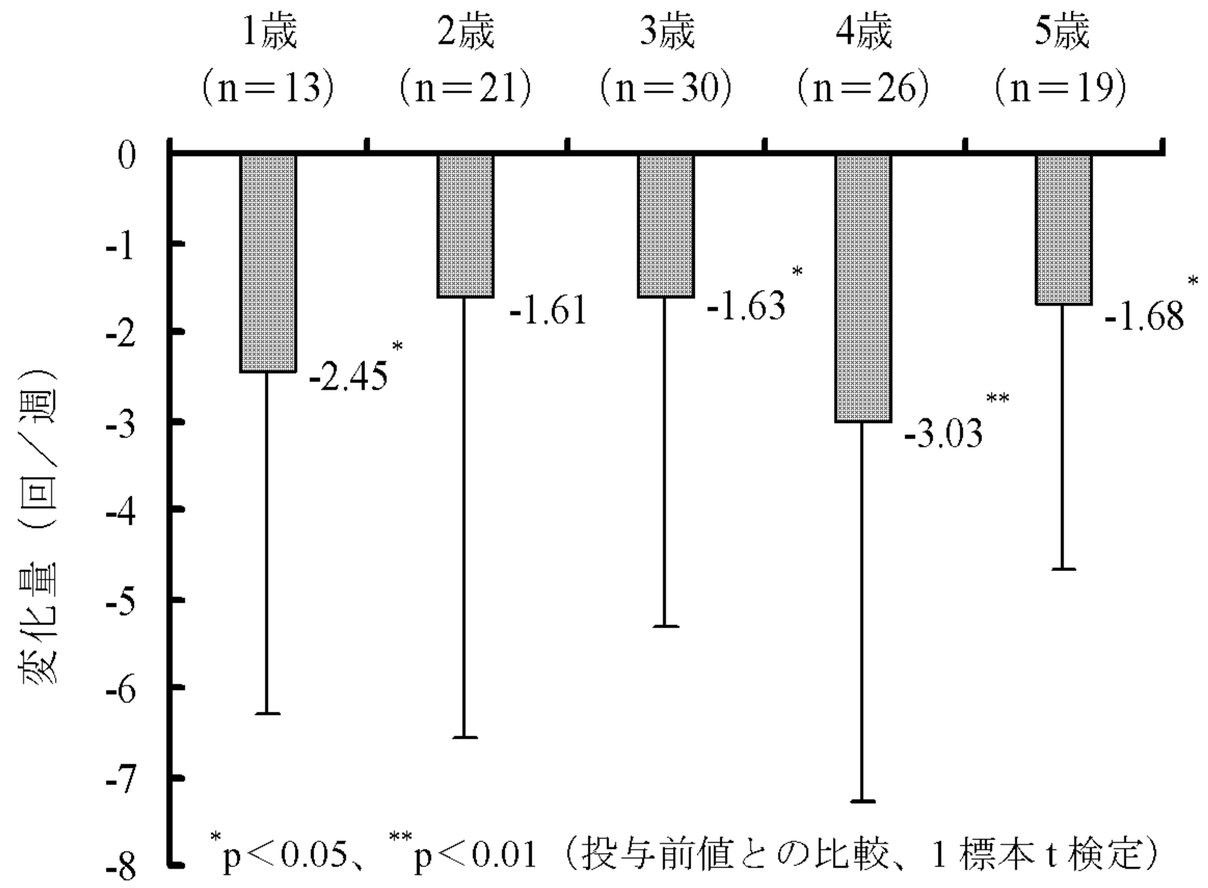


図 2.7.3.3.3.2.1　1 歳以上 6 歳未満小児の年齢別小発作回数（4 週終了時又は中止時変化量）

（平均－標準偏差）

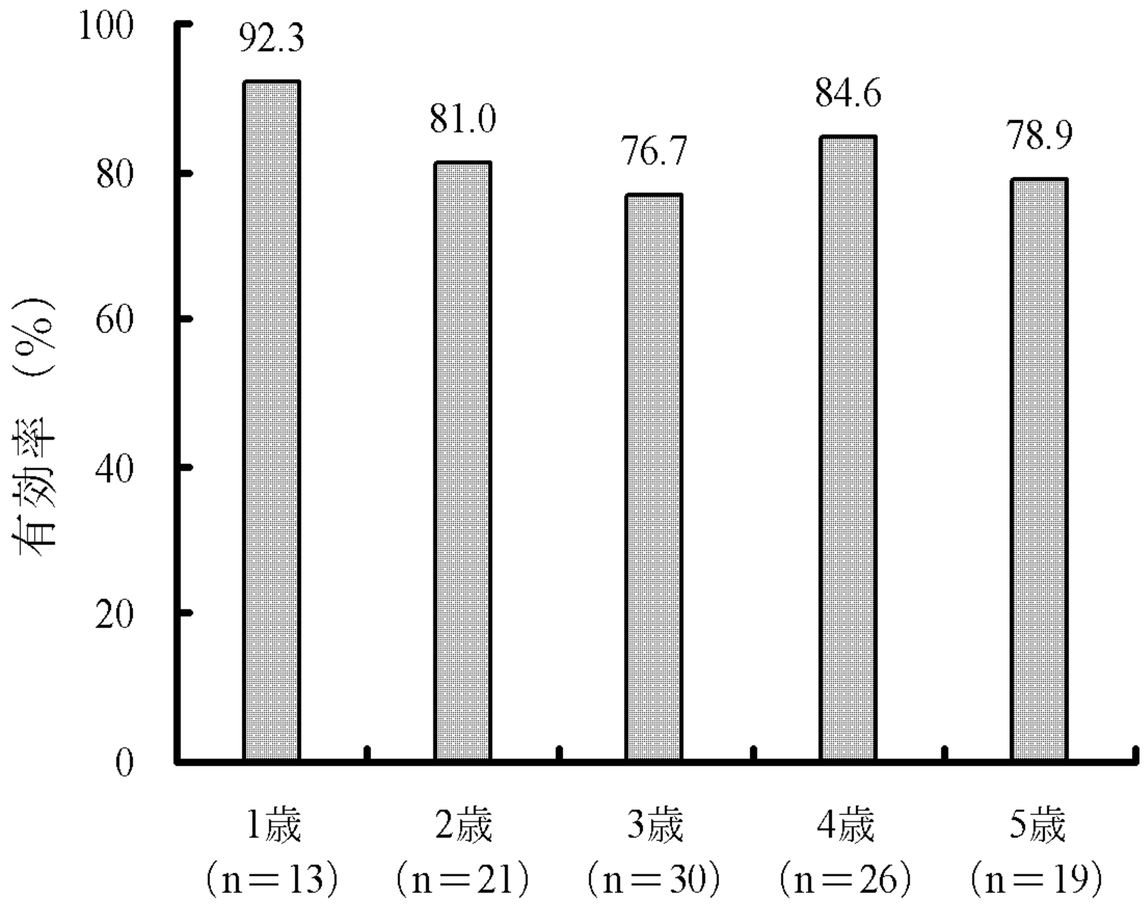


図 2.7.3.3.3.2.2　1 歳以上 6 歳未満小児の年齢別有効率（全般改善度：中等度改善以上の割合）

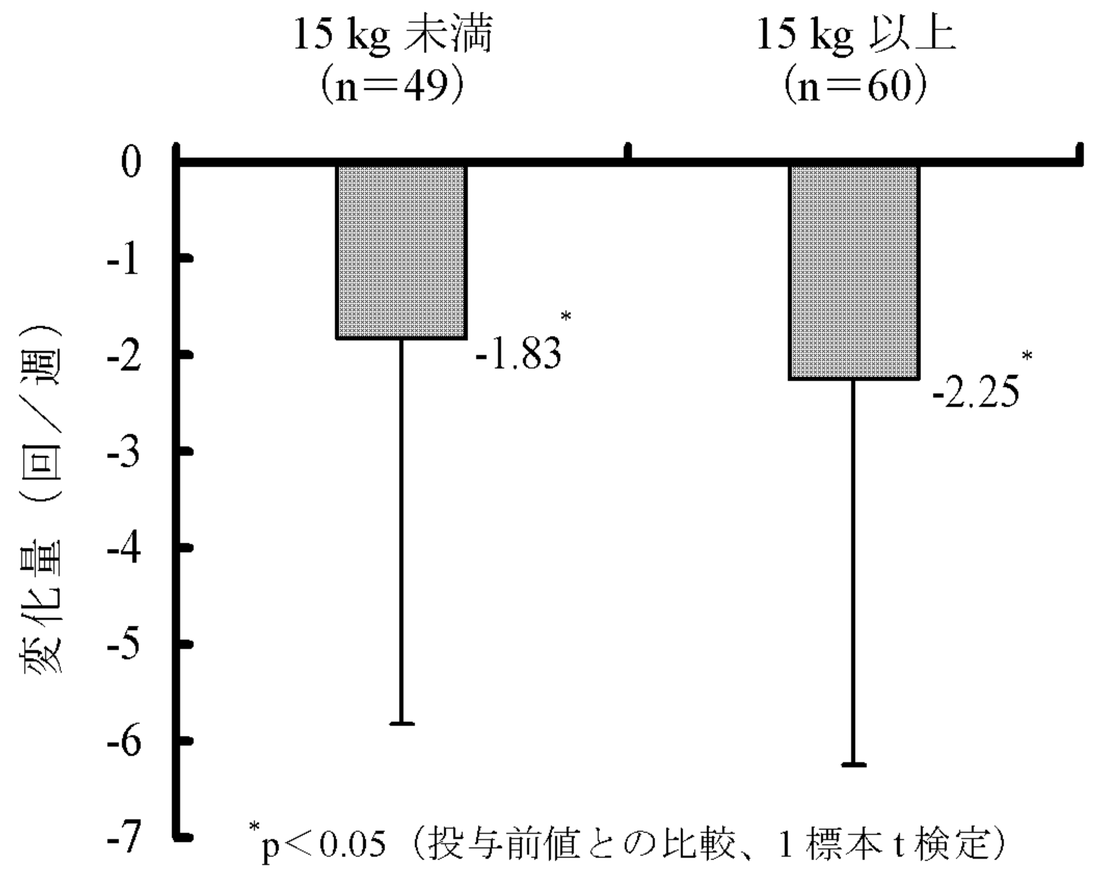


図 2.7.3.3.3.2.3　1 歳以上 6 歳未満小児の体重別（15 kg 未満、15 kg 以上）小発作回数（4 週終了時又は中止時変化量）

（平均－標準偏差）

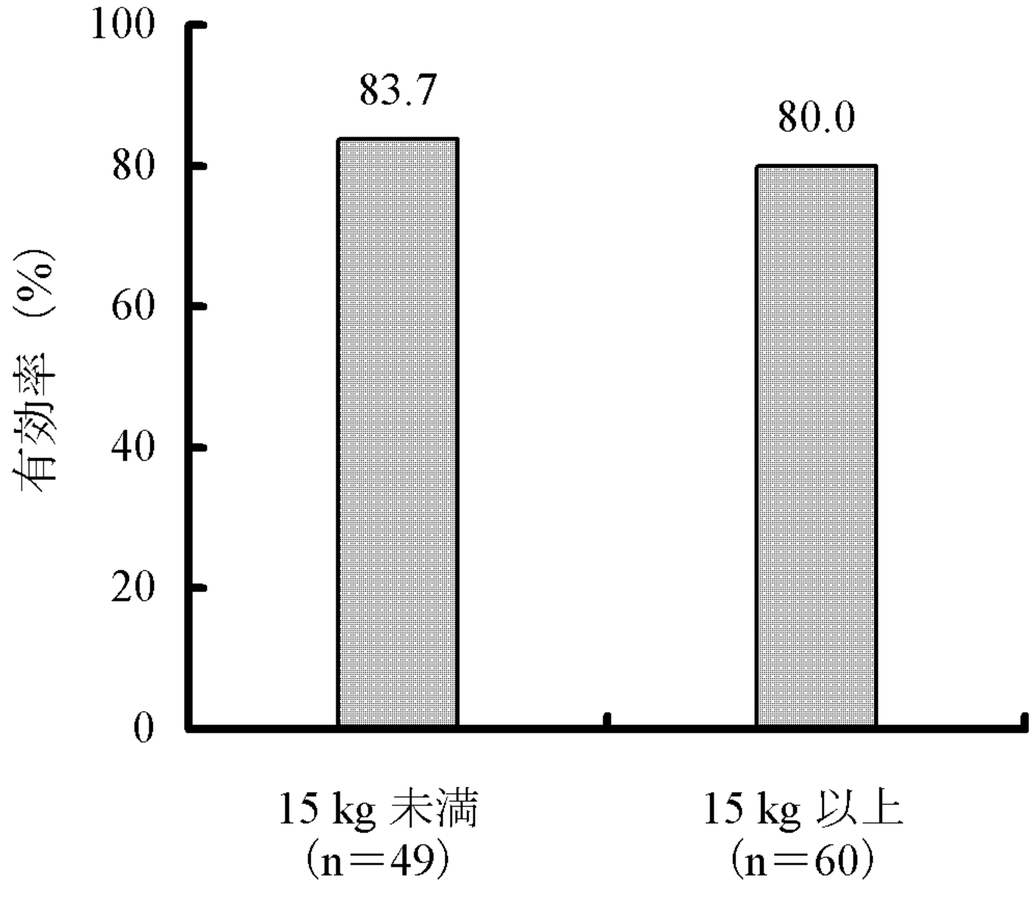


図 2.7.3.3.3.2.4　1 歳以上 6 歳未満小児の体重別（15 kg 未満、15 kg 以上）有効率（全般改善度：中等度改善以上の割合）

以上より、1 歳から 5 歳までの各年齢層で有効性に大きな違いはなく、また体重の差が本剤の有効性に影響を与える可能性は少ないと考えた。

重症度について、小発作回数は軽症及び中等症の両サブグループでベースラインと比較して有意に改善し、重症度により効果に大きな違いはなかった（-1.51～-2.57 回／週）。有効率（78.8～84.2%）もサブグループ間で大きな違いはなかった。治療点数（-2.91～-4.17 点／週）は軽症のサブグループのみベースラインと比較して有意に改善した。したがって、重症度が本剤の有効性に影響する可能性は少ないと考えた。

併用薬については、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はベースラインと比較して有意に改善し、ほぼ同様の変化量（-1.92～-2.28 回／週）を示した。有効率（75.6～85.9%）もサブグループ間で大きな違いはなかった（**図 2.7.3.3.3.2.5～8**）。治療点数（-1.74～-3.98 点／週）は、テオフィリン併用あり、テオフィリン併用なし及び吸入クロモグリク酸ナトリウムなしのサブグループでベースラインと比較して有意に改善した。以上より、本剤は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、改善効果を示すと考えた。気管支拡張薬については、非併用例が 109 例中 5 例と少なく、当該因子の影響を考察することは困難であったため検討しなかった。

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有無にかかわらず、日中に喘息症状のあった日数の割合を含む複数の評価項目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**）。

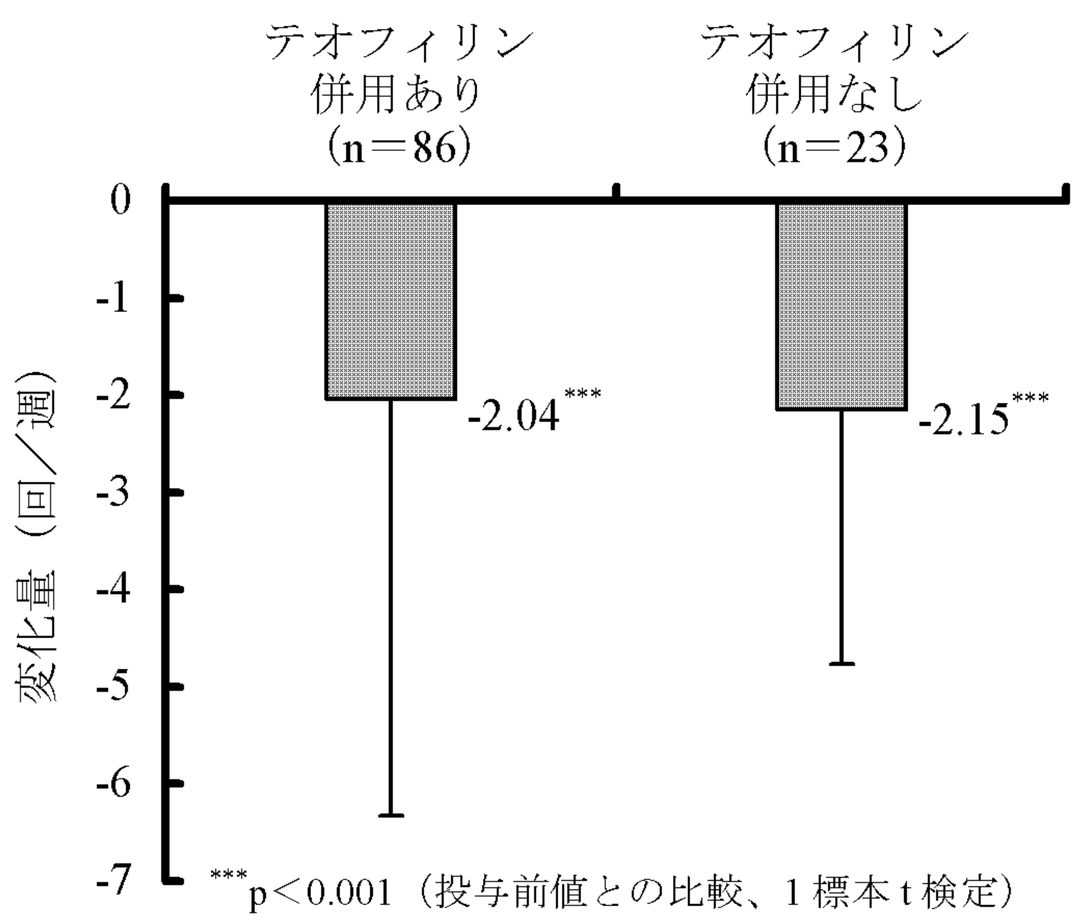


図 2.7.3.3.3.2.5　1 歳以上 6 歳未満小児の小発作回数（4 週終了時又は中止時）に対するテオフィリン併用有無の影響

（平均－標準偏差）

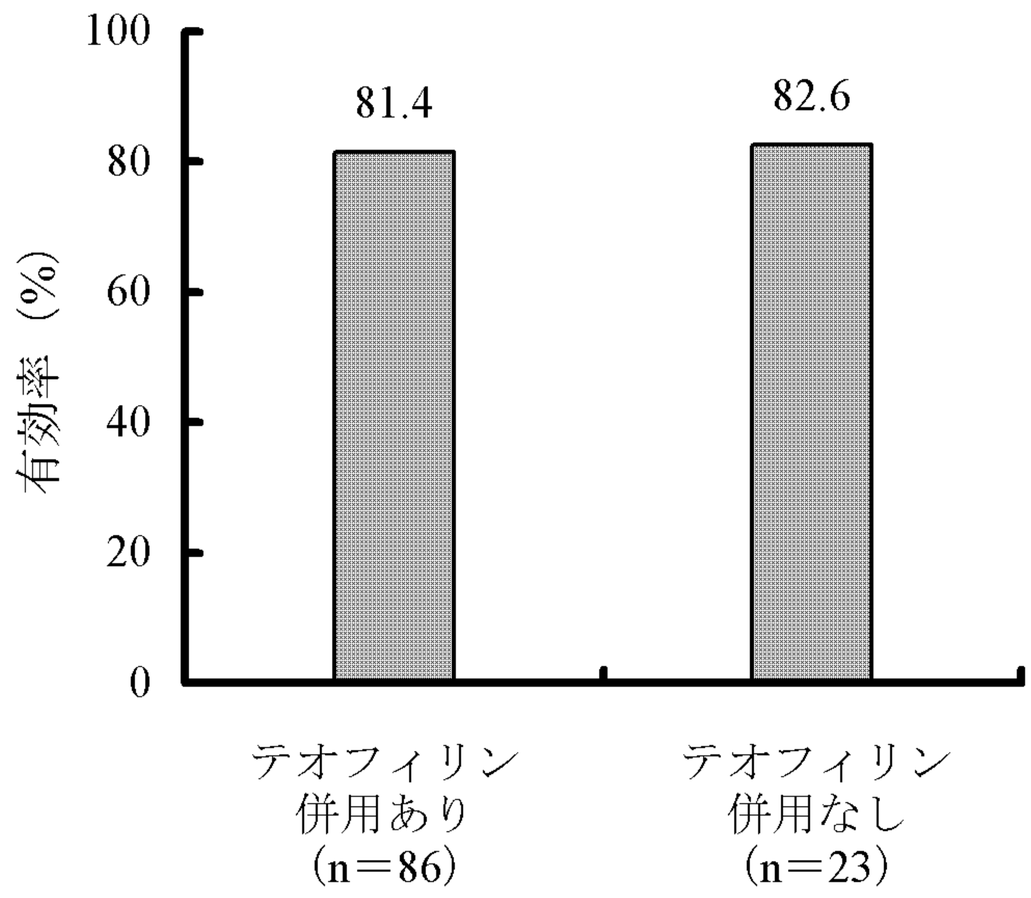


図 2.7.3.3.3.2.6　1 歳以上 6 歳未満小児の有効率（全般改善度：中等度改善以上の割合）に対するテオフィリン併用有無の影響

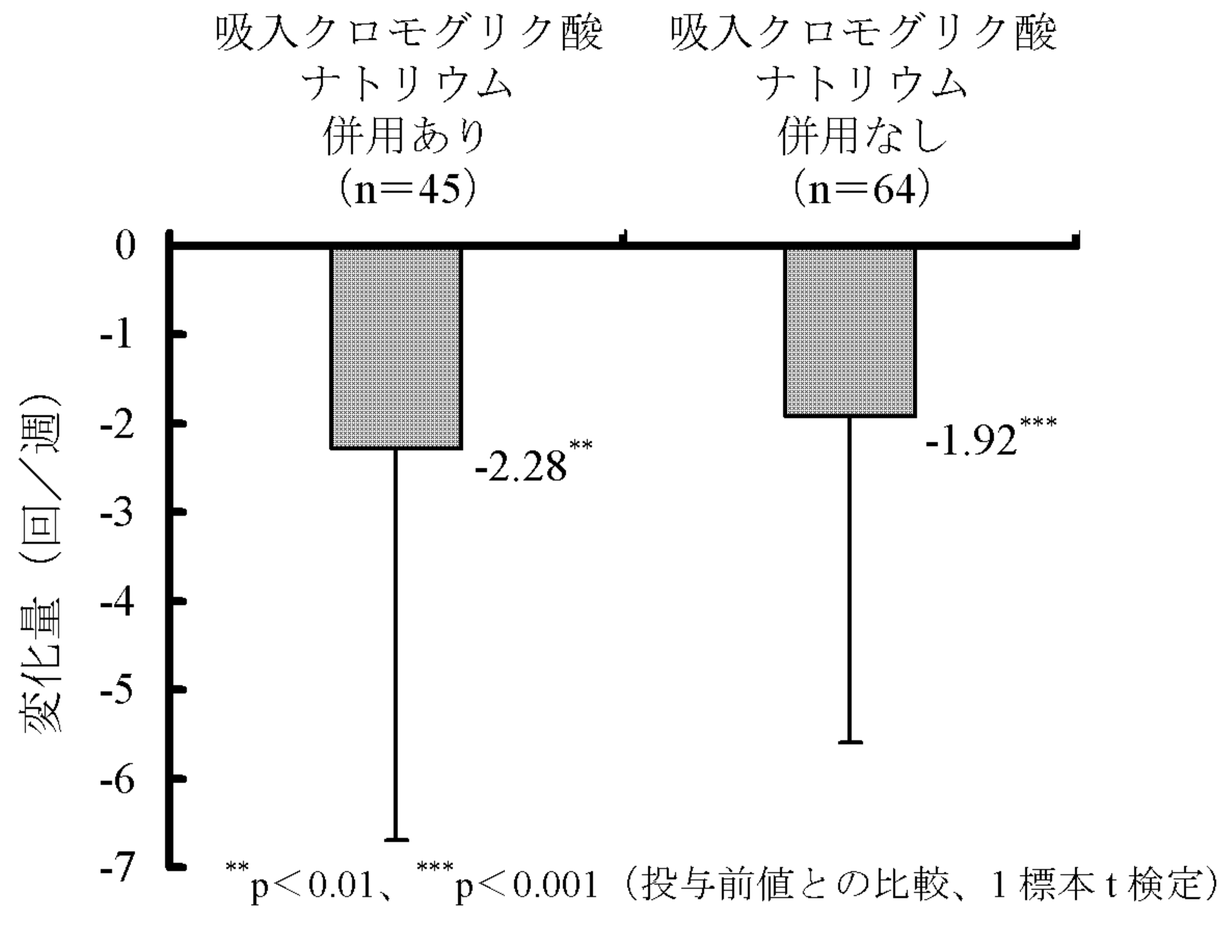


図 2.7.3.3.3.2.7　1 歳以上 6 歳未満小児の小発作回数（4 週終了時又は中止時）に対する吸入クロモグリク酸ナトリウム併用有無の影響

（平均－標準偏差）

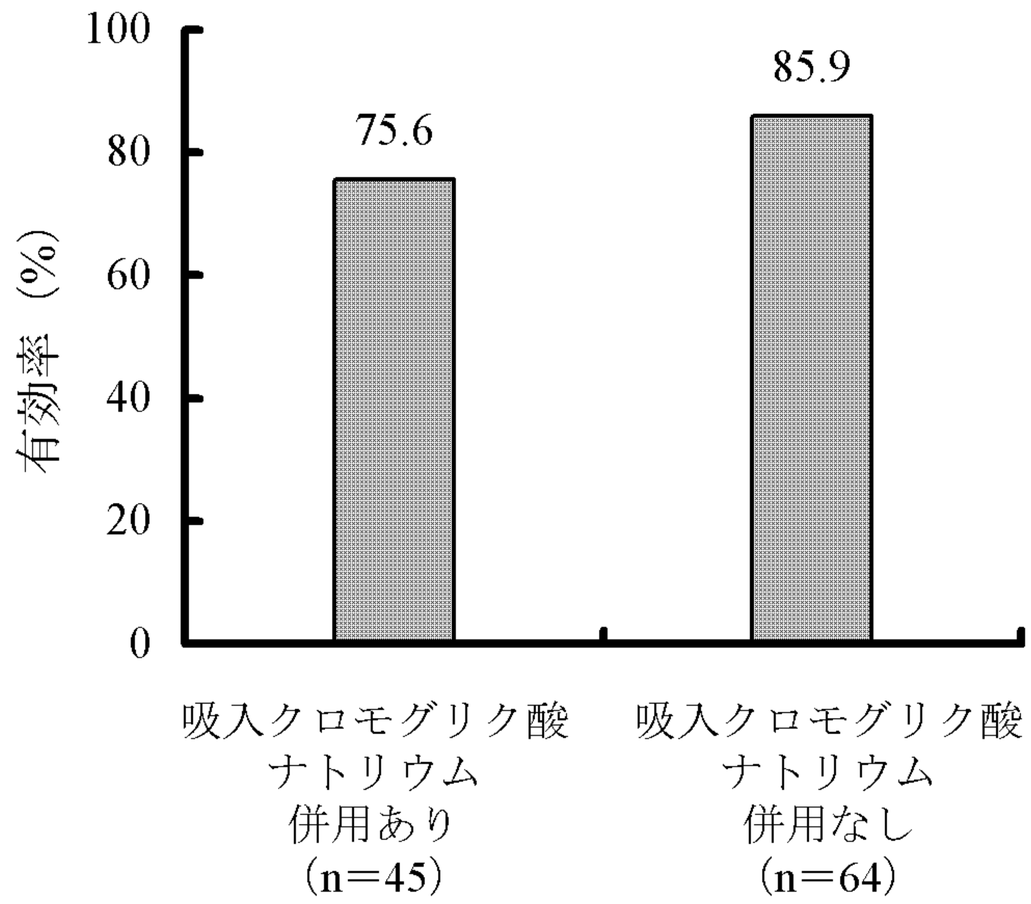


図 2.7.3.3.3.2.8　1 歳以上 6 歳未満小児の有効率（全般改善度：中等度改善以上の割合）に対する吸入クロモグリク酸ナトリウム併用有無の影響

以上より、モンテルカスト 4 mg の治療効果に患者の年齢、体重又は重症度が影響を及ぼす可能性は少ないと考えた。また、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。

表 2.7.3.3.3.2.9　1 歳以上 6 歳未満小児成績の背景因子別小発作回数

試験番号		C511；5.3.5.2.2＋C601；5.3.5.2.6					
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	小発作回数（回／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		109	3.73±4.18	-1.52±3.84	0.0001	-2.07±3.99	0.0000
性別	男児	77	4.00±4.39	-1.63±4.15	0.0009	-2.28±3.95	0.0000
	女児	32	3.07±3.63	-1.26±2.99	0.0234	-1.55±4.08	0.0399
年齢	1 歳	13	3.38±4.18	-2.54±3.74	0.0309	-2.45±3.85	0.0404
	2 歳	21	4.41±4.05	-1.57±3.80	0.0737	-1.61±4.96	0.1532
	3 歳	30	3.31±3.39	-1.14±3.56	0.0906	-1.63±3.68	0.0217
	4 歳	26	4.60±5.57	-1.74±4.55	0.0620	-3.03±4.25	0.0013
	5 歳	19	2.66±3.21	-1.10±3.55	0.1940	-1.68±3.01	0.0253
体重	15 kg 未満	49	3.58±4.16	-1.33±3.74	0.0163	-1.83±4.00	0.0024
	15 kg 以上	60	3.85±4.23	-1.68±3.94	0.0016	-2.25±4.00	0.0001
病型 1	アトピー型	88	3.30±3.78	-1.34±3.07	0.0001	-1.90±3.09	0.0000
	非アトピー型	19	5.42±5.43	-2.00±6.16	0.1735	-2.42±6.70	0.1324
	不明	2	6.19±6.10	-5.06±7.69	0.5227	-6.19±6.10	0.3875
病型 2	発作型	87	3.39±4.09	-1.57±3.29	0.0000	-2.00±3.64	0.0000
	慢性型	22	5.06±4.39	-1.33±5.60	0.2780	-2.32±5.24	0.0500
病型 3	季節型	36	3.58±3.59	-1.83±4.05	0.0102	-2.02±4.00	0.0045
	季節型＋通年型	26	3.51±4.37	-1.24±4.20	0.1431	-2.04±4.23	0.0209
	通年型	43	4.06±4.72	-1.34±3.63	0.0197	-2.12±4.10	0.0015
	不明	4	2.81±2.50	-2.53±1.97	0.0825	-2.06±1.28	0.0486
重症度	軽症	52	3.09±3.88	-0.86±3.28	0.0640	-1.51±3.15	0.0011
	中等症	57	4.30±4.40	-2.13±4.22	0.0004	-2.57±4.59	0.0001
アレルギー合併症	なし	32	4.76±5.04	-1.78±5.09	0.0563	-3.02±4.60	0.0008
	あり	77	3.30±3.73	-1.42±3.22	0.0002	-1.67±3.67	0.0001
非アレルギー合併症	なし	89	3.84±4.45	-1.63±3.75	0.0001	-2.26±4.09	0.0000
	あり	20	3.20±2.77	-1.04±4.27	0.2911	-1.19±3.42	0.1356
テオフィリン併用	なし	23	2.85±3.14	-0.99±3.75	0.2188	-2.15±2.62	0.0007
	あり	86	3.96±4.41	-1.67±3.87	0.0001	-2.04±4.29	0.0000
気管支拡張薬併用	なし	5	3.00±2.77	-1.85±3.26	0.2736	-2.48±2.15	0.0615
	あり	104	3.76±4.25	-1.51±3.88	0.0001	-2.05±4.06	0.0000
DSCG‡併用	なし	64	3.17±3.57	-1.18±3.64	0.0118	-1.92±3.68	0.0001
	あり	45	4.51±4.87	-2.01±4.09	0.0019	-2.28±4.41	0.0012
罹病期間	1 年未満	38	3.21±3.54	-1.90±3.40	0.0014	-1.95±3.51	0.0015
	1 年以上 2 年未満	25	3.98±3.93	-0.86±3.72	0.2607	-0.97±4.37	0.2795
	2 年以上 3 年未満	19	4.44±5.23	-0.73±5.48	0.5687	-2.88±3.91	0.0049
	3 年以上	27	3.70±4.57	-2.18±3.10	0.0012	-2.67±4.27	0.0032
好酸球	6%未満	62	4.14±4.48	-1.60±4.22	0.0040	-2.01±4.41	0.0007
	6%以上	47	3.18±3.74	-1.42±3.31	0.0051	-2.14±3.40	0.0001
前治療	なし	4	2.44±2.18	-0.91±2.72	0.5531	-1.50±1.62	0.1612
	あり	105	3.77±4.24	-1.55±3.88	0.0001	-2.09±4.05	0.0000
投与期間	4 週以下	44	4.75±4.91	-1.85±4.86	0.0153	-2.89±4.98	0.0004
	4 週超 8 週以下	65	3.03±3.48	-1.30±2.97	0.0008	-1.51±3.07	0.0002

†1 標本 t 検定

‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.3.3.2.10　1 歳以上 6 歳未満小児成績の背景因子別治療点数

試験番号		C511；5.3.5.2.2＋C601；5.3.5.2.6					
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	治療点数（点／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		109	32.51±21.69	-2.45±12.73	0.0470	-3.51±14.16	0.0110
性別	男児	77	35.26±22.15	-3.26±14.25	0.0485	-5.16±14.82	0.0031
	女児	32	25.88±19.27	-0.51± 7.85	0.7144	0.47±11.71	0.8212
年齢	1 歳	13	22.96±24.38	-5.35± 6.59	0.0127	-4.48± 6.44	0.0275
	2 歳	21	33.97±16.20	-0.66± 8.14	0.7135	4.68±18.91	0.2699
	3 歳	30	28.85±19.71	0.25±16.59	0.9343	-4.79±10.41	0.0175
	4 歳	26	41.09±25.56	-4.53±15.25	0.1425	-6.51±16.58	0.0563
	5 歳	19	31.46±20.06	-3.87± 8.55	0.0643	-5.76±11.04	0.0353
体重	15 kg 未満	49	30.24±21.83	-0.12±12.54	0.9449	-2.28±11.41	0.1688
	15 kg 以上	60	34.36±21.57	-4.35±12.67	0.0101	-4.51±16.09	0.0339
病型 1	アトピー型	88	32.50±21.72	-2.43±13.58	0.0967	-3.78±15.03	0.0204
	非アトピー型	19	32.98±21.30	-2.76± 8.97	0.1968	-2.56±10.45	0.2997
	不明	2	28.38±39.07	-0.38± 0.53	0.5000	-0.38± 0.53	0.5000
病型 2	発作型	87	32.12±22.36	-2.59±10.67	0.0260	-3.35±15.17	0.0427
	慢性型	22	34.06±19.19	-1.90±19.16	0.6471	-4.15± 9.38	0.0506
病型 3	季節型	36	31.13±19.72	-2.03± 6.72	0.0790	-3.08± 7.08	0.0134
	季節型＋通年型	26	33.60±22.51	-3.43±13.10	0.1941	-2.99±11.52	0.1981
	通年型	43	33.79±23.74	-2.23±16.59	0.3827	-4.11±19.79	0.1805
	不明	4	24.00±11.37	-2.25± 3.28	0.2635	-4.31± 5.88	0.2386
重症度	軽症	52	24.45±21.70	-1.62± 8.37	0.1692	-4.17± 9.58	0.0028
	中等症	57	39.86±19.04	-3.21±15.73	0.1292	-2.91±17.39	0.2123
アレルギー合併症	なし	32	37.97±21.56	-3.10±10.01	0.0894	-5.05±15.88	0.0815
	あり	77	30.24±21.47	-2.18±13.76	0.1684	-2.86±13.45	0.0654
非アレルギー合併症	なし	89	32.82±21.65	-1.89±11.98	0.1405	-4.04±14.18	0.0087
	あり	20	31.10±22.37	-4.95±15.76	0.1762	-1.15±14.19	0.7210
テオフィリン併用	なし	23	7.45± 9.19	-0.30± 7.41	0.8456	-1.74± 3.36	0.0213
	あり	86	39.21±18.98	-3.02±13.79	0.0451	-3.98±15.84	0.0221
気管支拡張薬併用	なし	5	2.20± 4.92	-1.30± 2.91	0.3739	-0.90± 2.01	0.3739
	あり	104	33.96±21.10	-2.51±13.02	0.0524	-3.63±14.49	0.0120
DSCG‡併用	なし	64	23.59±16.60	-2.20± 9.05	0.0567	-3.18± 8.99	0.0063
	あり	45	45.19±21.89	-2.81±16.74	0.2661	-3.98±19.40	0.1759
罹病期間	1 年未満	38	27.59±19.88	-2.90± 8.56	0.0436	-1.78±11.06	0.3288
	1 年以上 2 年未満	25	27.79±15.21	-0.98±12.65	0.7007	-0.20±16.10	0.9500
	2 年以上 3 年未満	19	41.08±22.40	2.50±16.69	0.5221	-3.96±11.03	0.1350
	3 年以上	27	37.77±26.28	-6.66±13.77	0.0186	-8.69±17.11	0.0139
好酸球	6%未満	62	29.43±21.64	-1.95± 7.06	0.0337	-2.39±11.19	0.0974
	6%以上	47	36.57±21.29	-3.11±17.71	0.2345	-4.98±17.35	0.0552
前治療	なし	4	0.44± 0.72	-0.44± 0.72	0.3101	-0.38± 0.75	0.3910
	あり	105	33.73±21.15	-2.53±12.97	0.0484	-3.63±14.42	0.0113
投与期間	4 週以下	44	38.37±21.87	-4.33±15.20	0.0654	-5.61±15.33	0.0194
	4 週超 8 週以下	65	28.54±20.80	-1.18±10.69	0.3782	-2.08±13.25	0.2093

†1 標本 t 検定
‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.3.3.2.11　1 歳以上 6 歳未満小児成績の背景因子別全般改善度

試験番号		C511 ; 5.3.5.2.2＋C601 ; 5.3.5.2.6			
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児			
		評価対象例数	中等度改善以上		
			例数	%	95%信頼区間
全例		109	89	81.7	(73.1 , 88.4)
性別	男児	77	65	84.4	(74.4 , 91.7)
	女児	32	24	75.0	(56.6 , 88.5)
年齢	1 歳	13	12	92.3	(64.0 , 99.8)
	2 歳	21	17	81.0	(58.1 , 94.6)
	3 歳	30	23	76.7	(57.7 , 90.1)
	4 歳	26	22	84.6	(65.1 , 95.6)
	5 歳	19	15	78.9	(54.4 , 93.9)
体重	15 kg 未満	49	41	83.7	(70.3 , 92.7)
	15 kg 以上	60	48	80.0	(67.7 , 89.2)
病型 1	アトピー型	88	75	85.2	(76.1 , 91.9)
	非アトピー型	19	12	63.2	(38.4 , 83.7)
	不明	2	2	100	(15.8 ,100.0)
病型 2	発作型	87	72	82.8	(73.2 , 90.0)
	慢性型	22	17	77.3	(54.6 , 92.2)
病型 3	季節型	36	29	80.6	(64.0 , 91.8)
	季節型＋通年型	26	19	73.1	(52.2 , 88.4)
	通年型	43	37	86.0	(72.1 , 94.7)
	不明	4	4	100	(39.8 ,100.0)
重症度	軽症	52	41	78.8	(65.3 , 88.9)
	中等症	57	48	84.2	(72.1 , 92.5)
アレルギー合併症	なし	32	26	81.3	(63.6 , 92.8)
	あり	77	63	81.8	(71.4 , 89.7)
非アレルギー合併症	なし	89	74	83.1	(73.7 , 90.2)
	あり	20	15	75.0	(50.9 , 91.3)
テオフィリン併用	なし	23	19	82.6	(61.2 , 95.0)
	あり	86	70	81.4	(71.6 , 89.0)
気管支拡張薬併用	なし	5	4	80.0	(28.4 , 99.5)
	あり	104	85	81.7	(72.9 , 88.6)
DSCG[†]併用	なし	64	55	85.9	(75.0 , 93.4)
	あり	45	34	75.6	(60.5 , 87.1)
罹病期間	1 年未満	38	34	89.5	(75.2 , 97.1)
	1 年以上 2 年未満	25	17	68.0	(46.5 , 85.1)
	2 年以上 3 年未満	19	16	84.2	(60.4 , 96.6)
	3 年以上	27	22	81.5	(61.9 , 93.7)
好酸球	6%未満	62	47	75.8	(63.3 , 85.8)
	6%以上	47	42	89.4	(76.9 , 96.5)
前治療	なし	4	3	75.0	(19.4 , 99.4)
	あり	105	86	81.9	(73.2 , 88.7)
投与期間	4 週以下	44	30	68.2	(52.4 , 81.4)
	4 週超 8 週以下	65	59	90.8	(81.0 , 96.5)

[†]吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.3.3.2.12　吸入ステロイド薬又は吸入クロモリンの併用有無によるモンテルカストの治療効果の検定（外国 072 試験；5.3.5.1.1）

	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（p 値*）
保護者による喘息日記での評価	
日中に喘息症状のあった日数の割合	0.712
日中症状点数	0.237
β刺激薬使用日数の割合	0.939
喘息症状のなかった日数の割合	0.742
喘息の総合評価	
医師による総合評価	0.254
保護者による総合評価	0.888
医師と保護者の総合評価の平均	0.455
生活の質（QOL）の調査票	
活動領域	0.638
情動領域	0.931
活動及び情動領域の平均	0.760
その他の評価項目	
末梢血中好酸球	0.982

* 併用薬、施設、投与群及び併用薬と投与群の交互作用を因子として含む ANOVA モデルにより検定

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　外国の 6 歳未満小児臨床推奨用量の設定法

2.7.3.4.1.1　2 歳以上 6 歳未満小児

外国の 2 歳以上 6 歳未満の小児用量は、成人（10 mg FCT）と 6 歳以上の小児（5 mg CT）の薬物動態試験成績をもとに、$AUC_{0-\infty}$と体重との関係について回帰分析を行い、成人に臨床推奨用量（10 mg）を投与した時の $AUC_{0-\infty}$に最も近くなる 2 歳以上 6 歳未満小児用量を 4 mg と推定し（2.7.2.1　**背景及び概観**）、本推定用量を用いた臨床試験成績を評価して設定した。まず、2 歳以上 6 歳未満の小児に 4 mg CT を投与した場合の薬物動態試験（**066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.2.2.1.5））により、小児での AUC_{pop}（母集団薬物動態解析法による推定値）は成人に 10 mg FCT を投与した場合の AUC_{pop}（既存データを母集団薬物動態解析法により再解析）の 1.05 倍と類似性が確認された。この用量（4 mg CT）を用いた二重盲検比較試験（**072 試験**；5.3.5.1.1（2.7.6.8））で 4 mg CT の有効性及び安全性が確認され、更に 072 試験の延長試験（**072EXT 試験**；5.3.5.1.2（2.7.6.9））において、長期投与時の安全性が確認された。これらの試験成績と、成人及び年長の 6 歳以上小児試験成績が類似していたことから、外国の 2 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量は **4 mg** と決定された。

2.7.3.4.1.2　6 ヵ月以上 2 歳未満小児

6 ヵ月以上 2 歳未満小児用量は 2 歳以上 6 歳未満小児と同様の方法で、成人、6 歳以上小児及び 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験成績をもとに、$AUC_{0-\infty}$と体重との関係について回帰分

析を行い、成人に臨床推奨用量（10 mg）を投与した時の $AUC_{0-\infty}$に最も近くなる 6 ヵ月以上 2 歳未満小児用量を 4 mg と推定し（**2.7.2.1　背景及び概観**）、本推定用量（4 mg）を用いた臨床試験成績を評価して設定した。まず、6 ヵ月以上 2 歳未満の小児に 4 mg 細粒剤を投与した場合の薬物動態試験（**136/138 試験**；5.3.3.5.2（2.7.2.2.1.6））において、小児での AUC_{pop}（母集団薬物動態解析法による推定値）は成人に 10 mg FCT を投与した場合の AUC_{pop}（既存データを母集団薬物動態解析法により再解析）の 1.26 倍と類似性が確認された。次いで、二重盲検比較試験（**176 試験**；5.3.5.1.3（2.7.6.13））において安全性が確認された。これらの試験成績と、成人、6 歳以上小児及び 2 歳以上 6 歳未満小児の試験成績が類似したことから、外国の 6 ヵ月以上 2 歳未満小児の臨床推奨用量は、2 歳以上 6 歳未満小児と同様の 4 mg と決定された。

2.7.3.4.2　本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験用量の推定法

本邦でも外国と同様の手法を用いて 1 歳以上 6 歳未満小児用量を推定した。

平成[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月[redacted]日の医薬品機構との治験相談（[redacted]相談：医機治発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[5.4.3]の結果を踏まえ、国内外の 6 歳以上小児薬物動態試験成績（**本邦：B501 試験**；5.4.8　**承認時概要 319～320 頁**、**外国**：036 及び 039 **試験**；5.4.8　**承認時概要 322～324 頁**）をもとに、$AUC_{0-\infty}$と体重との関係について回帰分析を行い、年長の本邦 6 歳以上小児に臨床推奨用量（5 mg）を投与した時の $AUC_{0-\infty}$に最も近くなる 2 歳以上 6 歳未満小児用量を 4 mg と推定した（**2.7.2.2.1.1　小児用量の推定**）。その後、適応対象の下限年齢を 1 歳まで拡大したことに伴い、外国の 2 歳以上 6 歳未満小児薬物動態試験成績（**066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.6.7））も加え、同様の方法により 1 歳小児用量を 4 mg と推定した（**2.7.2.2.1.1　小児用量の推定**及び 5.4.8　**承認時概要 455～457、540 頁**）。

2.7.3.4.2.1　AUC を 1 歳以上 6 歳未満小児用量の推定のパラメータに用いた理由

本薬のように長期間投与することにより継続的に一定した効果を発現する薬剤（長期管理薬）の場合、投与後薬物が体内から消失するまでの全身の薬物曝露量をあらわす AUC が年齢間で比較に用いるパラメータとして最も妥当と考えた。また、本薬の既存データにおいて、有害事象と相関する薬物動態パラメータはなかった。したがって、AUC は本薬の用量推定に最もふさわしく、かつ年齢間での比較が可能なパラメータであると考えた。

外国の成人を対象とした用量設定試験（2 mg、10 mg 及び 50 mg）では、$FEV_{1.0}$については、2 mg、10 mg 及び 50 mg 群で効果が類似していたものの、多くの評価項目（日中喘息症状点数、β刺激薬使用及び喘息 QOL）において、2 mg 群とプラセボ群に有意差はなかったが、10 mg 及び 50 mg 群は有意な改善効果を示した。本用量設定試験成績から、成人での臨床推奨用量が 10 mg と設定された。したがって、成人に 10 mg を投与した場合の $AUC_{0-\infty}$を小児用量推定の目安とした。なお、投与量に依存した安全性に関する問題はなく、本薬は広い安全域を有していた（**2.7.3.4.2.2.1　安全性**）。

成人での用量設定試験が実施されており、また、喘息の病態が成人と小児で類似していることから小児での用量設定試験を実施せず、成人での臨床推奨用量（10 mg）と $AUC_{0-\infty}$との関係を

小児に当てはめることにより小児用量を選択し、当該用量での有効性を小児臨床試験で確認した。

以上より、AUC は 1 歳以上 6 歳未満の小児用量を推測するパラメータになりうると考えた。

2.7.3.4.2.2　1 歳以上 6 歳未満小児用量を一用量と推定することの妥当性

2.7.3.4.2.2.1　安全性

本邦での健康成人を対象とした薬物動態試験成績（**5.4.8　承認時概要 338～343 頁**）より、モンテルカスト 400 mg までの単回経口投与及び 1 日 2 回 200 mg の 7 日間反復投与において、安全性に問題はなかった。また、本邦の第Ⅱ相用量設定試験成績において 20 mg を 6 週間投与した場合にも、安全性は問題なかった。一方、外国試験での成人気管支喘息患者を対象として、高用量を用いた用量設定試験の延長試験（**5.4.8　承認時概要 434～448 頁**）において、1 日 1 回 200 mg を 22 週間投与した場合にも特に安全性に問題はなかった。以上のように、モンテルカストは広い安全域を有している。

また、本邦の 6 歳以上の小児を対象とした 5 mg CT 一用量を用いた試験成績（**5.4.8　B201 試験；承認時概要 464～473 頁、B601 試験治療期；5.3.5.2.7（2.7.6.5）、B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8（2.7.6.6）**）からも高い安全性が確認され、発現した副作用は特に低年齢又は低体重の症例ではなかった（**表 2.7.3.4.2.2.1.1**）。本邦の 6 歳以上小児を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験（**B701 試験；5.3.5.4.4**）においても 6 歳以上小児試験成績（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験治療期；5.3.5.2.7、B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8）と同様の傾向を示した。

表 2.7.3.4.2.2.1.1　6 歳以上小児に対するモンテルカスト 5 mg 投与による副作用発現例

（本邦試験）

	程度	副作用名	例数	年齢	体重	性別
B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁（39 例）	軽度	蕁麻疹	1 例	10 歳	35 kg	男児
B601 試験治療期；5.3.5.2.7（48 例）	軽度	浮動性めまい	1 例	12 歳	55 kg	男児
B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8（33 例）		なし				

外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）及び 6 ヵ月以上 2 歳未満小児患者を対象とした臨床試験成績（176 試験；5.3.5.1.3）について、1 歳以上 6 歳未満の小児患者において体重及び年齢別のサブグループ解析を実施した結果、安全性について体重及び年齢の違いによる大きな違いはなかった（**表 2.7.3.4.2.2.1.2～5**）。

表 2.7.3.4.2.2.1.2　外国の 1 歳以上 6 歳未満小児†に対するモンテルカスト 5 mg 投与による年齢別の有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

年齢‡	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計
安全性評価症例数	123	100	116	134	105	578
有害事象発現例数	90	90	115	106	90	491
有害事象発現率（%）	73.2	90.0	99.1	79.1	85.7	84.9
副作用発現例数	12	4	5	4	6	31
副作用発現率（%）	9.8	4.0	4.3	3.0	5.7	5.4

† 176 試験；5.3.5.1.3 及び 072 試験；5.3.5.1.1 の症例のうち 1 歳以上 6 歳未満の症例
‡ 無作為化時点での年齢

表 2.7.3.4.2.2.1.3　外国の 1 歳以上 6 歳未満小児†に対するモンテルカスト 5 mg 投与による年齢別の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）

年齢‡	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計
安全性評価症例数	123	100	116	134	105	578
有害事象発現例数	4	4	5	5	2	20
有害事象発現率（%）	3.3	4.0	4.3	3.7	1.9	3.5
副作用発現例数	3	1	2	3	1	10
副作用発現率（%）	2.4	1.0	1.7	2.2	1.0	1.7

† 176 試験；5.3.5.1.3 及び 072 試験；5.3.5.1.1 の症例のうち 1 歳以上 6 歳未満の症例
‡ 無作為化時点での年齢

表 2.7.3.4.2.2.1.4　外国の 1 歳以上 6 歳未満小児†に対するモンテルカスト 5 mg 投与による体重別の有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

体重	中央値（16 kg）以下	中央値（16 kg）超	合計‡
安全性評価症例数	314	262	576
有害事象発現例数	262	227	489
有害事象発現率（%）	83.4	86.6	84.9
副作用発現例数	18	13	31
副作用発現率（%）	5.7	5.0	5.4

† 176 試験；5.3.5.1.3 及び 072 試験；5.3.5.1.1 の症例のうち 1 歳以上 6 歳未満の症例
‡ 体重データのない 2 症例（072 試験；5.3.5.1.1）は本解析から除外した。

表 2.7.3.4.2.2.1.5　外国の 1 歳以上 6 歳未満小児†に対するモンテルカスト 5 mg 投与による体重別の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）

体重	中央値（16 kg）以下	中央値（16 kg）超	合計‡
安全性評価症例数	314	262	576
有害事象発現例数	13	6	19
有害事象発現率（%）	4.1	2.3	3.3
副作用発現例数	6	4	10
副作用発現率（%）	1.9	1.5	1.7

† 176 試験；5.3.5.1.3 及び 072 試験；5.3.5.1.1 の症例のうち 1 歳以上 6 歳未満の症例
‡ 体重データのない 2 症例（072 試験；5.3.5.1.1）は本解析から除外した。

2.7.3.4.2.2.2　有効性

外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験成績（072 試験；5.3.5.1.1）で、体重及び年齢別のサブグループ解析を実施した結果、体重及び年齢の違いによる有効性に大きな違いはなかった（**表 2.7.3.4.2.2.2.1**）。

更に、本邦の 6 歳以上小児試験成績（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁＋B601；5.3.5.2.7）においても、体重別のサブグループ解析を実施した結果、体重の違いによる有効性に大きな違いはなかった（**表 2.7.3.4.2.2.2.2** 及び 3）。本邦の 6 歳以上を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験（**B701 試験**；5.3.5.4.4）においても 6 歳以上小児試験成績（B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁、B601 試験；5.3.5.2.7）と同様の傾向を示した。

表 2.7.3.4.2.2.2.1　2 歳以上 6 歳未満小児に対するモンテルカスト 4 mg 投与の体重別、年齢別の有効性の比較（外国 072 試験；5.3.5.1.1）

	区分	N	日中症状点数変化量（点） （平均±標準偏差）*
体重別	17 kg 以下	237	-0.38±0.52
	17 kg 超	219	-0.37±0.56
年齢別	2 歳	98	-0.32±0.52
	3 歳	115	-0.42±0.51
	4 歳	134	-0.40±0.57
	5 歳	104	-0.35±0.55

N：例数、* 治療期 12 週の平均のベースラインからの変化量

表 2.7.3.4.2.2.2.2　6 歳以上の小児に対するモンテルカスト 5 mg 投与の体重別での小発作回数の比較（本邦試験）

	区分	N	4 週終了時又は中止時 変化量（回／週） （平均±標準偏差）
6 歳以上小児成績 （B201 試験＋B601 試験）	30 kg 未満	40	-2.10±3.67
	30 kg 以上	39	-1.25±4.40

N：例数　　B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁、B601 試験；5.3.5.2.7

表 2.7.3.4.2.2.2.3　6 歳以上の小児に対するモンテルカスト 5 mg 投与の体重別での有効性（有効率）の比較（本邦試験）

	区分	N	有効率（%）
6 歳以上小児成績 （B201 試験＋B601 試験）	30 kg 未満	40	75.0%（30/40 例）
	30 kg 以上	39	71.8%（28/39 例）

N：例数　　B201 試験；5.4.8　承認時概要 464 頁、B601 試験；5.3.5.2.7

2.7.3.4.2.2.3　薬物動態

6 歳以上の小児患者（日本人及び外国人）にモンテルカスト 5 mg を投与したときの薬物動態データを用いて回帰分析を実施した。得られた回帰式に基づき 1 歳以上 6 歳未満の標準体重範囲（8～20 kg）におけるモンテルカスト 4 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$範囲を予測したところ、3816～4104 ng･hr/mL であり、体重による変化は緩やかであった。

以上より、モンテルカストは安全域が広く、外国の 6 ヵ月以上 6 歳未満小児及び本邦の 6 歳以上小児において体重の違いによる安全性及び有効性の相違がないこと、更に本邦で推定した 1 歳以上 6 歳未満小児 $AUC_{0-\infty}$の体重による変化は緩やかであることから、本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児の小児用量を一用量と推定することは妥当と判断した。

2.7.3.4.3　本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児臨床推奨用量の設定法

本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児臨床推奨用量は、1 歳以上 6 歳未満小児と年長の 6 歳以上小児の喘息の病態及び治療法が類似し、かつ、推定した小児用量 4 mg を用いて実施した臨床試験で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、4 mg と設定できると考えた。

2.7.3.4.3.1　年長の 6 歳以上小児と 1 歳以上 6 歳未満小児の喘息病態、発症機序及び治療法の類似性の検討

喘息は好酸球が中心的な役割を果たすことにより生じる気道のアレルギー炎症である［5.4.38］。ロイコトリエンなどの活性化した好酸球から放出される炎症性メディエーターが、気道の病態生理及び組織に影響を及ぼしている［5.4.25］。成人及び 6 歳以上の小児と同様に、2 歳未満の乳児及び 6 歳未満の小児においても、気道の炎症及び喘息の病態にはロイコトリエンが関与していると考えられている［5.4.26～28］。以下にこれを裏付けるデータを示す。

臍帯血から分離された好塩基球及び白血球は *in vitro* でアレルゲンに反応してロイコトリエンを遊離し［5.4.27］、新生児でもロイコトリエンを生成することを示している。また、1～3 歳のアトピーの幼児の血液から分離された白血球は、*in vitro* で抗原刺激によってロイコトリエンを遊離すること［5.4.28］、喘鳴を認める幼児から分離された肺胞マクロファージは、無刺激・刺激下を問わず、喘鳴のない幼児から分離したマクロファージより多量のリポキシゲナーゼ産物を遊離したこと［5.4.29］から、これらのデータは、新生児から乳児においてもシステイニルロイコトリエンが産生されることを示しており、年長小児と同様にこの年齢層においてもシステイニルロイコトリエンが喘息の病態生理に大きな役割を果たしていると推察する根拠となる。

成人及び小児にかかわらずロイコトリエン拮抗薬は喘息パラメータを改善し、運動誘発性の気管支収縮を予防するが［5.4.8　**承認時概要 491 頁、495 頁、542 頁及び 545 頁**］、このことは、ロイコトリエンが喘息の病態に重要な役割を果たしていることを示唆している。また、米国メルク社によって行われた試験で、ロイコトリエン拮抗薬であるモンテルカストによる治療効果が 6 ヵ月の乳児から成人までの患者でおおむね同様であり、これも、喘息の病態生理におけるロイコトリエンの効果がすべての年齢群で同様であることを示唆している。

喘息発症には、小児及び低年齢の乳児にかかわらず遺伝的因子（アトピー素因）と環境因子（アレルゲン、ウイルス感染、大気汚染、室内空気汚染、受動喫煙等）の2つの危険因子が関与している。なお、2歳未満の乳児ではウイルス感染が最も重要な危険因子と考えられている。

また、2歳未満乳児及び2歳以上6歳未満の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」[5.4.38]では、急性発作と長期管理の治療に分類されている。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。このように2歳未満の乳児及び2歳以上6歳未満小児の治療法も年長の6歳以上の小児及び成人気管支喘息と同様で、気道狭窄（閉塞）と気道炎症に対する薬物治療が行われている。

以上より、1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児で、気管支喘息の病態生理及び治療法は大きく異ならなかった。更に、2歳未満の乳児においてもロイコトリエンが喘息の病態生理及び喘息症状に大きく関与すると考えた。

2.7.3.4.3.2　1歳以上6歳未満小児の推定用量の妥当性の確認

2.7.3.4.2で推定した用量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）、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）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）を実施した。その結果、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は、年長の6歳以上小児に臨床推奨用量である5 mgを投与した場合と類似しており、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。

1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児の類似性ついて、血漿中薬物濃度は2.7.2.2.1.4に、有効性は2.7.3.3.2.2に、安全性は2.7.4.2.1に示した。

更に、1歳以上6歳未満小児の年齢及び体重別サブグループ解析の結果から、モンテルカストの治療効果に年齢及び体重が影響する可能性は少なく（**2.7.3.3.3.2　背景因子の違いによる有効性の比較**）、1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量を4 mg一用量とすることは妥当と考えた。

2.7.3.4.4　本邦の1歳以上6歳未満小児に対するモンテルカスト4 mgと類薬との有効性における比較

2.7.3.4.3.1で示したように、1歳以上6歳未満小児と6歳以上小児で病態及び治療法は類似し、2.7.3.3.2.2で示したように、モンテルカスト4 mgは1歳以上6歳未満小児気管支喘息に対しても、6歳以上小児気管支喘息に対する場合と同程度の高い有効性を示した。また、6歳以上小児と、更に上の年齢層である成人についても病態、治療法及び有効性は類似することが既に示されている（**5.4.8　承認時概要480～483頁**）。

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）では、主要評価項目である2週時ピークフロー値（PEF）（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、優越性も示された。更に、2週時の小発作回数についてもモンテルカスト群ではケトチフェン群に比べて有意に発作回数が減少し（$p=0.0463$）、1歳以上6歳未満小

児成績と類似していた（**表 2.7.3.4.4.1**）。本邦の成人第Ⅲ相二重盲検比較試験（**A301 試験；5.4.8　承認時概要 367 頁**）では、最終全般改善度の有効率において類薬のプランルカスト水和物（以下、プランルカスト）に対する非劣性及び優越性が確認されている。また、4 週時の小発作回数についてもモンテルカスト群はプランルカスト群に比べて有意に発作回数を減少させ（p＝0.0128）、1 歳以上 6 歳未満小児成績と類似した傾向であった（**表 2.7.3.4.4.2**）。更に、1 歳以上 6 歳未満小児成績についても、文献から入手可能であったプランルカストの有効性成績と類似していることが推測された（**表 2.7.3.4.4.3**）。以上より、1 歳以上 6 歳未満小児においてもプランルカストに対する同様の有効性が推測された。

表 2.7.3.4.4.1　モンテルカストの 1 歳以上 6 歳未満小児成績と 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験成績の比較

薬剤			モンテルカスト		ケトチフェン	モンテルカスト vs.ケトチフェン
年齢			1 歳以上 6 歳未満小児（C511；5.3.5.2.2＋C601；5.3.5.2.6）	6 歳以上小児（B701；5.3.5.4.4）		
小発作回数（回／週）	有効性評価対象例数		109	84	83	群間比較
	観察期		3.73±0.40	4.15±0.42	3.87±0.34	
	変化量	2 週時	-1.52±0.37（p=0.0001[*1]）	-1.94±0.34（p<0.0001[*1]）	-0.87±0.40（p=0.0054[*1]）	p=0.0463[*2]
		4 週時[*3]	-2.07±0.38（p<0.0001[*1]）	-2.49±0.37（p<0.0001[*1]）	-2.18±0.37（p<0.0001[*1]）	p=0.7590[*2]
全般改善度	有効性評価対象例数		109	84	83	95%信頼区間
	中等度改善以上	例数	89	41	29	-1.1～28.0[*4]
		%	81.7	48.8	34.9	

平均±標準誤差

[*1] ベースラインとの比較（1 標本 t 検定）、[*2] ANCOVA モデルを用いた群間比較（優越性）、分散分析表の詳細は**表 2.7.3.6.7；2.7.3.6　付録**に示した。

[*3] 4 週終了時又は中止時

[*4] 有効率の差の両側 95%信頼区間

表 2.7.3.4.4.2　モンテルカストの 1 歳以上 6 歳未満小児成績と成人第Ⅲ相比較試験成績の比較

薬剤			モンテルカスト		プランルカスト	モンテルカスト vs.プランルカスト
年齢			1 歳以上 6 歳未満小児（C511；5.3.5.2.2＋C601；5.3.5.2.6）	成人（A301；5.4.8　承認時概要 367 頁）		
小発作回数（回／週）	有効性評価対象例数		109	142	137	群間比較
	観察期		3.73±0.40	8.81±0.46	8.08±0.45	
	変化量	2 週時	-1.52±0.37（p=0.0001[*1]）	-2.72±0.35（p<0.0001[*1]）	-2.52±0.35（p<0.0001[*1]）	p=0.6833[*3]
		4 週時[*2]	-2.07±0.38（p<0.0001[*1]）	-3.61±0.36（p<0.0001[*1]）	-2.20±0.44（p<0.0001[*1]）	p=0.0128[*3]
内服気管支拡張薬（回／週）	有効性評価対象例数		94	111	119	群間比較
	観察期		16.81±0.97	24.79±1.38	25.02±1.27	
	変化量	2 週時	-1.41±0.62（p=0.0248[*1]）	-0.81±0.45（p=0.0770[*1]）	-0.41±0.50（p=0.4168[*1]）	p=0.5531[*3]
		4 週時[*2]	-2.07±0.70（p=0.0039[*1]）	-0.42±0.51（p=0.4096[*1]）	-0.94±0.57（p=0.1032[*1]）	p=0.5000[*3]
全般改善度	有効性評価対象例数		109	142	137	95%信頼区間
	中等度改善以上	例数	89	83	63	0.8～24.1%[*4]
		%	81.7	58.5	46.0	

平均±標準誤差

[*1] ベースラインとの比較（1 標本 t 検定）、[*2] 4 週終了時又は中止時

[*3] ベースラインからの変化量の群間比較（2 標本 t 検定）

[*4] 有効率の差の両側 95%信頼区間

表 2.7.3.4.4.3　モンテルカストの 1 歳以上 6 歳未満小児成績とプランルカストの小児第Ⅲ相比較試験成績小児成績（1 歳以上 16 歳未満）の比較

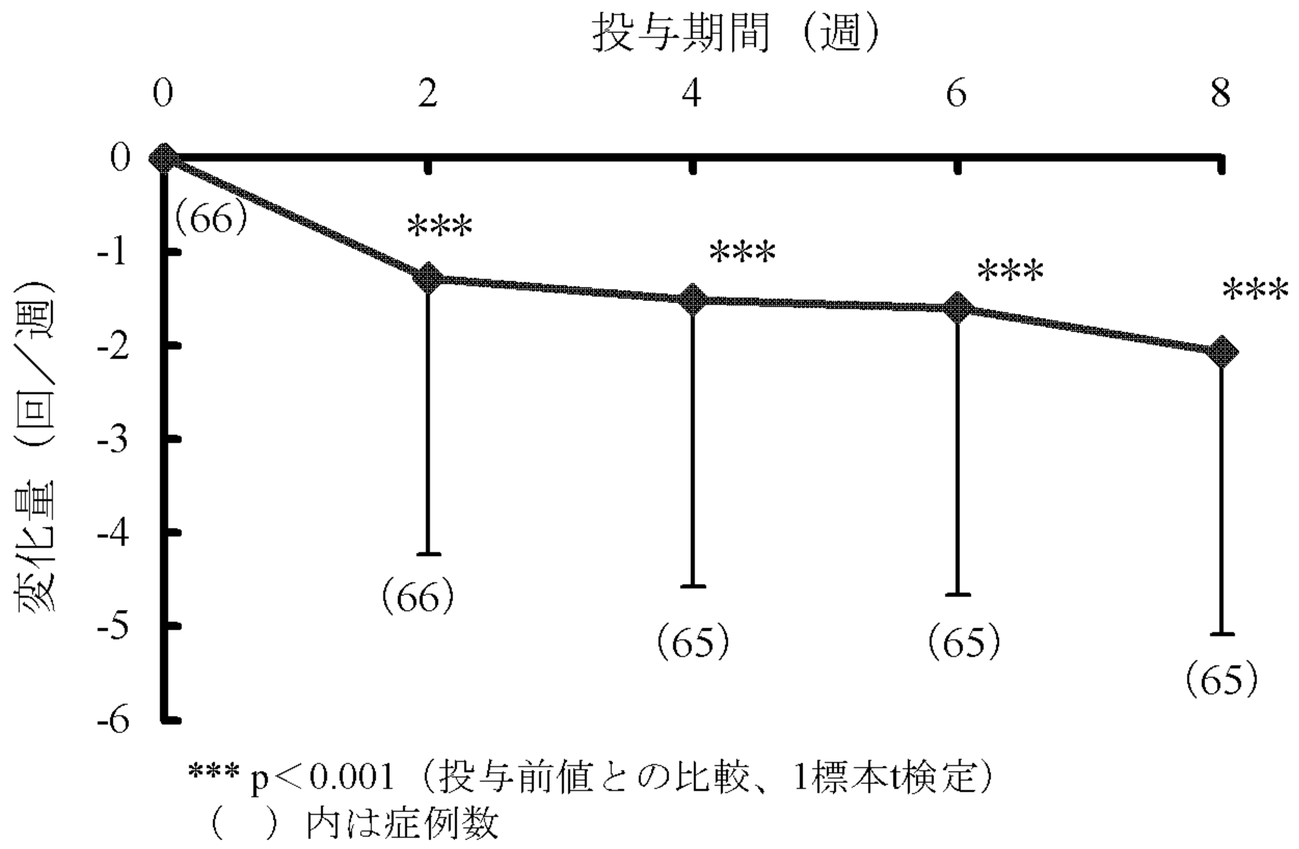
			モンテルカスト	プランルカスト
年齢			1 歳以上 6 歳未満小児 （C511 ; 5.3.5.2.2 ＋C601 ; 5.3.5.2.6）	1 歳以上 16 歳未満小児[*3]
小発作回数	有効性評価対象例数		109	89
	観察期		3.73±0.40（回／週）	5.21±0.38（回）
	変化量	2 週時	-1.52±0.37（回／週） （p＝0.0001[*1]）	-2.43±0.37（回） （p＝0.0001[*1]）
		4 週時	-2.07±0.38[*2]（回／週） （p＜0.0001[*1]）	-3.09±0.42（回） （p＝0.0001[*1]）
内服気管支拡張薬	有効性評価対象例数		94	89
	観察期		16.81±0.97（回／週）	22.61±0.91（回）
	変化量	2 週時	-1.41±0.62（回／週） （p＝0.0248[*1]）	-1.79±0.73（回） （p＝0.0166[*1]）
		4 週時	-2.07±0.70[*2]（回／週） （p＝0.0039[*1]）	-2.98±0.89（回） （p＝0.0012[*1]）
全般改善度	有効性評価対象例数		109	91
	中等度改善以上	例数	89	65
		%	81.7	71.4

平均±標準誤差

[*1]　ベースラインとの比較（1 標本 t 検定）、[*2]　4 週終了時又は中止時、[*3]　文献［5.4.30］から入手可能な 1 歳以上 16 歳未満小児に関する成績を示した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

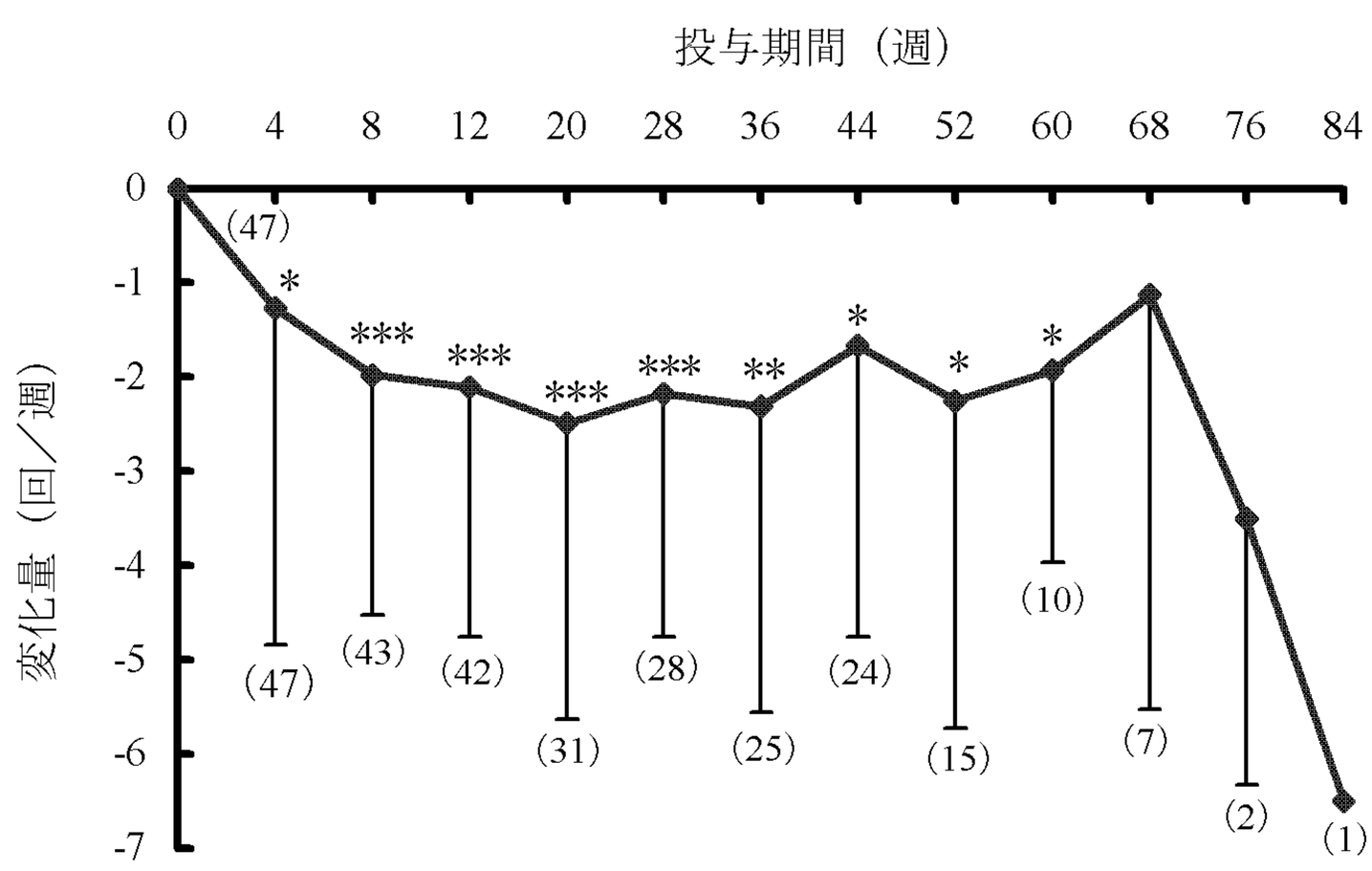
本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験 ; 5.3.5.2.6）では、本剤 4 mg を約 2 ヵ月間（8 週間）投与した。その結果、客観的評価項目である小発作回数は、2 週時から有意に減少し、その効果は 8 週まで持続した（**図 2.7.3.5.1**）。なお、C601 試験 ; 5.3.5.2.6 では保護者が希望した被験者に対し、本剤承認までの継続提供を実施している（C601 試験継続提供期 ; 5.3.5.2.9）。



*** p＜0.001（投与前値との比較、1標本t検定）
（　）内は症例数

図 2.7.3.5.1　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）

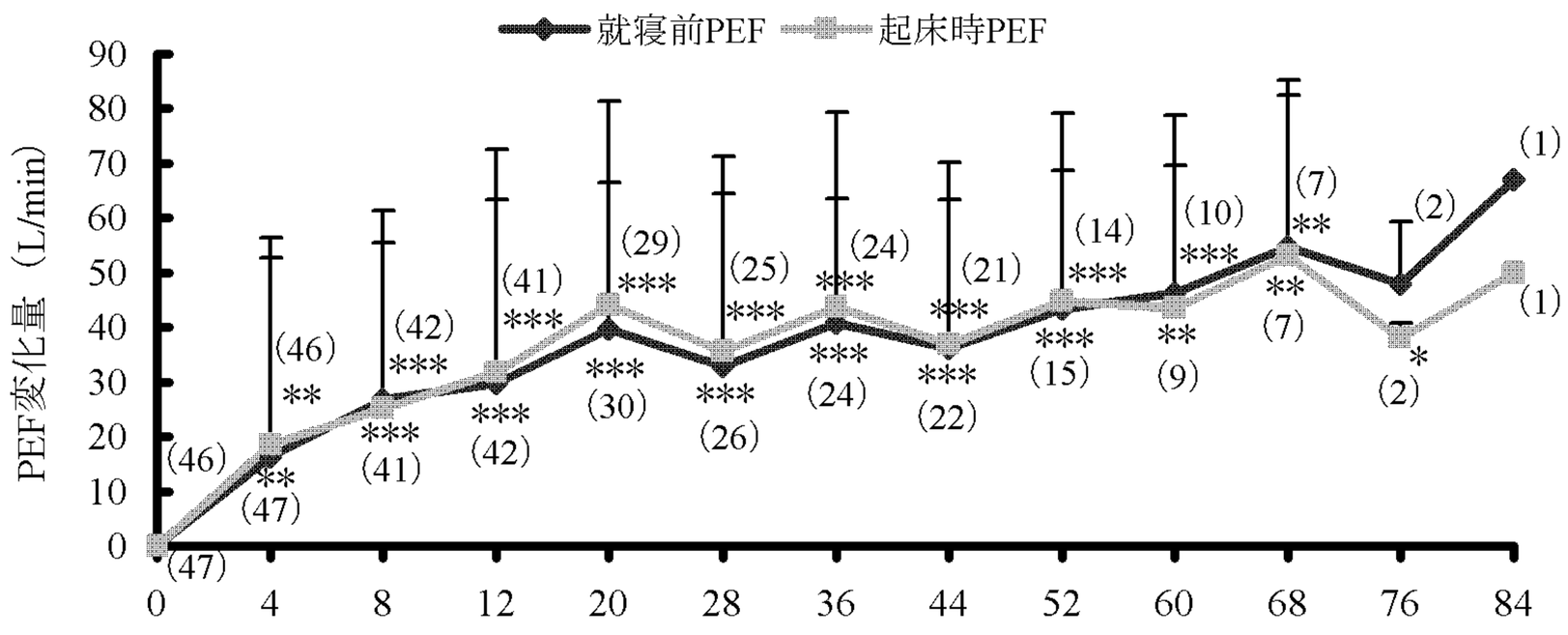
なお、6 歳以上小児長期投与試験では、約 3 ヵ月間（12 週間）の投与後、希望する患者には市販時又は 15 歳になるまで継続提供し、最大 579 日投与した。その結果、継続提供した症例において、小発作回数は 4 週時から有意に減少し、その効果は 60 週まで持続した（**図 2.7.3.5.2**）。また、起床時及び就寝前 PEF も 4 週時から有意に改善し、その効果は 68 週まで持続した（**図 2.7.3.5.3**）。したがって、1 歳以上 6 歳未満小児における長期間投与における耐薬性はないものと考えた。



* p＜0.05、** p＜0.01、*** p＜0.001（投与前値との比較、1標本t検定）
（　）内は症例数

図 2.7.3.5.2　6 歳以上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）



* p＜0.05、** p＜0.01、*** p＜0.001（投与前値との比較、1標本t検定）、（　）内は症例数

図 2.7.3.5.3　6 歳以上小児患者における PEF（起床時及び就寝前）の経時的変化

（平均－標準偏差）

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6.1　試験別・背景因子別小発作回数（C511 試験；5.3.5.2.2 有効性解析対象）

試験番号		C511；5.3.5.2.2					
年齢		2 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	小発作回数（回／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		43	4.85±4.92	-1.90±4.91	0.0153	-2.95±5.02	0.0004
性別	男児	31	5.16±4.98	-2.21±5.33	0.0279	-3.12±5.10	0.0019
	女児	12	4.03±4.89	-1.08±3.69	0.3344	-2.53±4.99	0.1065
年齢	1 歳	0	—	—	—	—	—
	2 歳	6	6.00±5.28	-1.67±4.25	0.3807	-3.50±6.08	0.2177
	3 歳	18	4.28±3.95	-1.47±4.21	0.1565	-2.08±4.58	0.0705
	4 歳	12	6.08±6.31	-3.67±5.84	0.0523	-4.42±5.78	0.0228
	5 歳	7	3.21±4.58	-0.14±5.54	0.9478	-2.21±4.12	0.2050
体重	15 kg 未満	11	3.64±4.43	-0.27±4.63	0.8491	-1.91±5.44	0.2718
	15 kg 以上	32	5.27±5.08	-2.45±4.95	0.0087	-3.31±4.90	0.0006
病型 1	アトピー型	35	4.13±4.54	-2.17±3.94	0.0025	-2.99±4.01	0.0001
	非アトピー型	8	7.99±5.60	-0.67±8.20	0.8226	-2.80±8.52	0.3836
	不明	0	—	—	—	—	—
病型 2	発作型	34	4.06±4.76	-2.00±3.93	0.0055	-2.97±4.20	0.0002
	慢性型	9	7.83±4.61	-1.50±7.93	0.5859	-2.89±7.69	0.2925
病型 3	季節型	15	4.63±4.50	-2.13±5.33	0.1432	-2.67±5.31	0.0723
	季節型＋通年型	16	5.06±4.98	-1.50±5.36	0.2808	-2.75±5.30	0.0554
	通年型	11	5.14±5.91	-2.18±4.25	0.1195	-3.77±4.78	0.0257
	不明	1	1.50	-1.50	—	-1.50	—
重症度	軽症	16	3.97±3.74	0.03±4.20	0.9767	-1.00±4.10	0.3446
	中等症	27	5.37±5.51	-3.04±5.02	0.0041	-4.11±5.21	0.0004
アレルギー合併症	なし	11	4.91±5.27	-1.50±6.60	0.4681	-3.73±5.32	0.0426
	あり	32	4.83±4.89	-2.03±4.31	0.0121	-2.69±4.97	0.0045
非アレルギー合併症	なし	34	5.28±5.17	-2.31±4.60	0.0061	-3.15±5.35	0.0016
	あり	9	3.22±3.64	-0.33±6.01	0.8720	-2.22±3.65	0.1052
テオフィリン併用	なし	7	3.21±4.64	0.93±6.00	0.6966	-2.50±4.09	0.1572
	あり	36	5.17±4.98	-2.44±4.57	0.0028	-3.04±5.22	0.0013
気管支拡張薬併用	なし	1	1.50	2.00	—	-1.50	—
	あり	42	4.93±4.96	-1.99±4.93	0.0125	-2.99±5.07	0.0004
DSCG‡併用	なし	26	3.94±4.07	-0.60±4.37	0.4931	-1.77±4.58	0.0601
	あり	17	6.24±5.87	-3.88±5.16	0.0068	-4.76±5.24	0.0018
罹病期間	1 年未満	7	4.16±4.11	-2.37±4.27	0.1919	-2.94±3.97	0.0978
	1 年以上 2 年未満	14	4.85±4.47	-0.42±4.27	0.7179	-0.99±4.98	0.4690
	2 年以上 3 年未満	11	4.91±4.72	-2.05±6.68	0.3338	-4.23±4.64	0.0128
	3 年以上	11	5.23±6.56	-3.32±4.08	0.0225	-4.18±5.79	0.0377
好酸球	6%未満	23	4.97±4.94	-1.50±5.35	0.1937	-2.41±5.49	0.0469
	6%以上	20	4.71±5.03	-2.36±4.45	0.0287	-3.58±4.47	0.0020
前治療	なし	1	1.50	2.00	—	-1.50	—
	あり	42	4.93±4.96	-1.99±4.93	0.0125	-2.99±5.07	0.0004
投与期間	4 週以下	43	4.85±4.92	-1.90±4.91	0.0153	-2.95±5.02	0.0004
	4 週超 8 週以下	0	—	—	—	—	—

†1 標本 t 検定
‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.2　試験別・背景因子別小発作回数（C601 試験；5.3.5.2.6 有効性解析対象）

試験番号		C601；5.3.5.2.6					
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	小発作回数（回／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		66	2.99±3.47	-1.28±2.95	0.0008	-1.49±3.05	0.0002
性別	男児	46	3.21±3.80	-1.24±3.13	0.0098	-1.72±2.87	0.0002
	女児	20	2.50±2.58	-1.37±2.58	0.0282	-0.96±3.44	0.2277
年齢	1 歳	13	3.38±4.18	-2.54±3.74	0.0309	-2.45±3.85	0.0404
	2 歳	15	3.78±3.46	-1.53±3.77	0.1392	-0.85±4.45	0.4716
	3 歳	12	1.86±1.57	-0.64±2.36	0.3694	-0.95±1.56	0.0579
	4 歳	14	3.33±4.72	-0.09±2.13	0.8751	-1.83±1.78	0.0020
	5 歳	12	2.34±2.26	-1.66±1.73	0.0068	-1.38±2.30	0.0624
体重	15 kg 未満	38	3.56±4.15	-1.64±3.45	0.0059	-1.81±3.57	0.0034
	15 kg 以上	28	2.22±2.10	-0.80±2.08	0.0505	-1.05±2.13	0.0149
病型 1	アトピー型	53	2.76±3.10	-0.79±2.19	0.0112	-1.17±2.03	0.0001
	非アトピー型	11	3.55±4.69	-2.97±4.32	0.0460	-2.15±5.46	0.2209
	不明	2	6.19±6.10	-5.06±7.69	0.5227	-6.19±6.10	0.3875
病型 2	発作型	53	2.96±3.58	-1.30±2.82	0.0015	-1.38±3.11	0.0022
	慢性型	13	3.14±3.13	-1.21±3.59	0.2476	-1.93±2.87	0.0317
病型 3	季節型	21	2.83±2.63	-1.61±2.95	0.0208	-1.56±2.77	0.0178
	季節型＋通年型	10	1.02±0.78	-0.84±0.84	0.0120	-0.91±0.72	0.0032
	通年型	32	3.69±4.28	-1.06±3.43	0.0911	-1.55±3.75	0.0262
	不明	3	3.25±2.86	-2.88±2.26	0.1585	-2.25±1.50	0.1217
重症度	軽症	36	2.71±3.93	-1.26±2.75	0.0096	-1.74±2.66	0.0004
	中等症	30	3.34±2.86	-1.31±3.23	0.0338	-1.19±3.48	0.0718
アレルギー合併症	なし	21	4.68±5.05	-1.93±4.28	0.0517	-2.64±4.26	0.0100
	あり	45	2.21±2.05	-0.98±2.07	0.0027	-0.95±2.13	0.0047
非アレルギー合併症	なし	55	2.96±3.71	-1.22±3.09	0.0051	-1.71±3.01	0.0001
	あり	11	3.18±1.99	-1.61±2.22	0.0368	-0.35±3.14	0.7188
テオフィリン併用	なし	16	2.70±2.40	-1.83±1.94	0.0019	-1.99±1.81	0.0005
	あり	50	3.09±3.77	-1.11±3.21	0.0183	-1.33±3.35	0.0073
気管支拡張薬併用	なし	4	3.38±3.05	-2.81±2.83	0.1411	-2.72±2.40	0.1082
	あり	62	2.97±3.52	-1.18±2.96	0.0025	-1.41±3.08	0.0007
DSCG‡併用	なし	38	2.65±3.13	-1.58±3.05	0.0028	-2.02±2.99	0.0002
	あり	28	3.46±3.90	-0.88±2.82	0.1122	-0.77±3.04	0.1917
罹病期間	1 年未満	31	3.00±3.44	-1.79±3.25	0.0045	-1.73±3.43	0.0087
	1 年以上 2 年未満	11	2.88±2.94	-1.41±2.98	0.1478	-0.93±3.68	0.4200
	2 年以上 3 年未満	8	3.80±6.15	1.08±2.66	0.2897	-1.03±1.37	0.0709
	3 年以上	16	2.66±2.14	-1.39±1.99	0.0138	-1.62±2.51	0.0207
好酸球	6%未満	39	3.65±4.17	-1.67±3.46	0.0047	-1.77±3.68	0.0047
	6%以上	27	2.05±1.77	-0.73±1.93	0.0614	-1.08±1.76	0.0039
前治療	なし	3	2.75±2.55	-1.88±2.34	0.2999	-1.50±1.98	0.3206
	あり	63	3.00±3.52	-1.25±2.99	0.0015	-1.49±3.10	0.0003
投与期間	4 週以下	1	0.38	0.00	—	0.00	—
	4 週超 8 週以下	65	3.03±3.48	-1.30±2.97	0.0008	-1.51±3.07	0.0002

†1 標本 t 検定
‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.3　試験別・背景因子別治療点数（C511 試験；5.3.5.2.2 有効性解析対象）

試験番号		C511；5.3.5.2.2					
年齢		2 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	治療点数（点／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		43	37.68±21.63	-4.28±15.38	0.0749	-5.59±15.51	0.0228
性別	男児	31	41.59±22.38	-6.63±16.17	0.0297	-7.84±16.54	0.0131
	女児	12	27.58±16.31	1.78±11.56	0.6046	0.22±11.01	0.9469
年齢	1 歳	0	—	—	—	—	—
	2 歳	6	28.15±19.41	-1.11±12.06	0.8307	1.60±13.44	0.7824
	3 歳	18	30.25±17.90	-2.38±14.05	0.4829	-3.96± 8.06	0.0525
	4 歳	12	52.85±21.39	-9.13±21.75	0.1740	-10.71±23.81	0.1475
	5 歳	7	38.93±22.25	-3.61± 6.24	0.1773	-7.18±13.98	0.2231
体重	15 kg 未満	11	24.58±16.76	2.69±12.51	0.4920	0.71± 8.81	0.7936
	15 kg 以上	32	42.18±21.48	-6.68±15.70	0.0223	-7.76±16.79	0.0137
病型 1	アトピー型	35	37.40±22.04	-5.29±16.15	0.0608	-7.02±15.68	0.0121
	非アトピー型	8	38.89±21.09	0.14±11.16	0.9732	0.67±13.95	0.8959
	不明	0	—	—	—	—	—
病型 2	発作型	34	37.28±22.35	-3.20±15.02	0.2236	-5.77±16.35	0.0476
	慢性型	9	39.17±19.80	-8.39±16.91	0.1750	-4.92±12.64	0.2767
病型 3	季節型	15	38.58±19.91	-1.57± 4.78	0.2250	-2.92± 8.51	0.2057
	季節型＋通年型	16	39.03±19.20	-3.13±16.66	0.4633	-3.23±14.31	0.3811
	通年型	11	36.14±28.59	-10.18±22.13	0.1581	-13.25±22.67	0.0812
	不明	1	19.50	1.50	—	0.75	—
重症度	軽症	16	31.86±20.21	0.88±10.11	0.7340	-5.63±13.58	0.1183
	中等症	27	41.13±22.06	-7.34±17.23	0.0359	-5.57±16.80	0.0968
アレルギー合併症	なし	11	35.68±21.52	-4.50±13.46	0.2934	-6.68±14.80	0.1651
	あり	32	38.36±21.96	-4.21±16.18	0.1514	-5.22±15.96	0.0741
非アレルギー合併症	なし	34	38.12±21.23	-3.96±13.44	0.0951	-5.62±17.02	0.0627
	あり	9	36.00±24.35	-5.50±22.23	0.4791	-5.47± 8.27	0.0823
テオフィリン併用	なし	7	9.86±11.42	3.68±11.32	0.4228	-1.32± 3.86	0.4001
	あり	36	43.09±18.82	-5.83±15.70	0.0324	-6.42±16.79	0.0278
気管支拡張薬併用	なし	1	0.00	0.00	—	0.00	—
	あり	42	38.58±21.07	-4.38±15.55	0.0749	-5.72±15.67	0.0228
DSCG‡併用	なし	26	28.38±15.91	-2.00±11.62	0.3895	-0.41± 8.12	0.7990
	あり	17	51.90±21.85	-7.78±19.70	0.1230	-13.51±20.45	0.0150
罹病期間	1 年未満	7	30.61±10.63	-4.32±15.22	0.4809	-5.86±10.82	0.2019
	1 年以上 2 年未満	14	29.15±17.48	-0.81±16.67	0.8578	-0.99±11.38	0.7494
	2 年以上 3 年未満	11	41.59±22.18	-2.64± 6.80	0.2275	-3.57± 4.91	0.0368
	3 年以上	11	49.11±26.65	-10.32±19.66	0.1123	-13.30±25.46	0.1140
好酸球	6%未満	23	33.60±21.01	-1.38± 7.35	0.3792	-3.03±12.41	0.2544
	6%以上	20	42.36±21.90	-7.63±20.93	0.1197	-8.54±18.34	0.0511
前治療	なし	1	0.00	0.00	—	0.00	—
	あり	42	38.58±21.07	-4.38±15.55	0.0749	-5.72±15.67	0.0228
投与期間	4 週以下	43	37.68±21.63	-4.28±15.38	0.0749	-5.59±15.51	0.0228
	4 週超 8 週以下	0	—	—	—	—	—

†1 標本 t 検定
‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.4　試験別・背景因子別治療点数（C601 試験；5.3.5.2.6 有効性解析対象）

試験番号		C601；5.3.5.2.6					
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児					
		評価対象例数	治療点数（点／週、平均±標準偏差）				
			観察期	変化量			
				2 週時	p 値†	4 週終了時又は中止時	p 値†
全例		66	29.14±21.21	-1.26±10.62	0.3401	-2.15±13.16	0.1888
性別	男児	46	31.00±21.18	-0.98±12.46	0.5954	-3.36±13.42	0.0967
	女児	20	24.86±21.19	-1.89± 4.23	0.0603	0.63±12.40	0.8240
年齢	1 歳	13	22.96±24.38	-5.35± 6.59	0.0127	-4.48± 6.44	0.0275
	2 歳	15	36.30±14.83	-0.48± 6.54	0.7788	5.92±20.99	0.2935
	3 歳	12	26.75±22.82	4.19±19.80	0.4786	-6.04±13.52	0.1501
	4 歳	14	31.00±25.14	-0.59± 3.30	0.5163	-2.91± 4.34	0.0262
	5 歳	12	27.10±18.22	-4.02± 9.92	0.1879	-4.94± 9.52	0.1000
体重	15 kg 未満	38	31.87±23.02	-0.94±12.60	0.6484	-3.14±12.02	0.1155
	15 kg 以上	28	25.43±18.22	-1.69± 7.34	0.2344	-0.80±14.67	0.7742
病型 1	アトピー型	53	29.26±21.09	-0.54±11.35	0.7298	-1.65±14.34	0.4072
	非アトピー型	11	28.68±21.39	-4.86± 6.79	0.0388	-4.91± 6.78	0.0373
	不明	2	28.38±39.07	-0.38± 0.53	0.5000	-0.38± 0.53	0.5000
病型 2	発作型	53	28.80±21.93	-2.20± 6.67	0.0199	-1.79±14.31	0.3664
	慢性型	13	30.52±18.70	2.60±19.96	0.6476	-3.62± 6.85	0.0812
病型 3	季節型	21	25.81±18.21	-2.35± 7.92	0.1883	-3.19± 6.08	0.0262
	季節型＋通年型	10	24.93±25.64	-3.90± 3.75	0.0093	-2.60± 5.19	0.1479
	通年型	32	32.98±22.29	0.50±13.60	0.8366	-0.97±18.04	0.7633
	不明	3	25.50±13.43	-3.50± 2.60	0.1448	-6.00± 5.89	0.2200
重症度	軽症	36	21.15±21.79	-2.73± 7.37	0.0328	-3.52± 7.31	0.0066
	中等症	30	38.73±16.15	0.51±13.48	0.8378	-0.51±17.84	0.8771
アレルギー合併症	なし	21	39.17±22.01	-2.37± 7.94	0.1865	-4.20±16.71	0.2626
	あり	45	24.46±19.34	-0.74±11.72	0.6747	-1.19±11.22	0.4793
非アレルギー合併症	なし	55	29.55±21.44	-0.61±10.92	0.6811	-3.06±12.18	0.0680
	あり	11	27.09±20.91	-4.50± 8.72	0.1179	2.39±17.24	0.6560
テオフィリン併用	なし	16	6.39± 8.24	-2.05± 4.31	0.0769	-1.92± 3.24	0.0315
	あり	50	36.42±18.79	-1.00±11.99	0.5565	-2.22±15.05	0.3010
気管支拡張薬併用	なし	4	2.75± 5.50	-1.63± 3.25	0.3910	-1.13± 2.25	0.3910
	あり	62	30.84±20.72	-1.23±10.94	0.3784	-2.22±13.57	0.2031
DSCG‡併用	なし	38	20.31±16.47	-2.33± 6.94	0.0452	-5.07± 9.17	0.0016
	あり	28	41.13±21.28	0.21±14.21	0.9396	1.81±16.53	0.5665
罹病期間	1 年未満	31	26.90±21.50	-2.58± 6.59	0.0373	-0.85±11.08	0.6707
	1 年以上 2 年未満	11	26.06±12.32	-1.20± 4.74	0.4212	0.80±21.25	0.9031
	2 年以上 3 年未満	8	40.38±24.21	9.56±23.49	0.2874	-4.50±16.67	0.4700
	3 年以上	16	29.97±23.76	-4.14± 7.39	0.0406	-5.52± 6.99	0.0065
好酸球	6%未満	39	26.96±21.89	-2.29± 6.96	0.0472	-2.02±10.56	0.2401
	6%以上	27	32.29±20.17	0.23±14.40	0.9341	-2.34±16.42	0.4652
前治療	なし	3	0.58± 0.80	-0.58± 0.80	0.3356	-0.50± 0.87	0.4226
	あり	63	30.50±20.74	-1.29±10.88	0.3505	-2.23±13.46	0.1936
投与期間	4 週以下	1	68.25	-6.50	—	-6.50	—
	4 週超 8 週以下	65	28.54±20.80	-1.18±10.69	0.3782	-2.08±13.25	0.2093

†1 標本 t 検定

‡吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.5　試験別・背景因子別全般改善度（C511 試験；5.3.5.2.2 有効性解析対象）

試験番号		C511；5.3.5.2.2			
年齢		2 歳以上 6 歳未満小児			
		評価対象例数	中等度改善以上		
			例数	%	95%信頼区間
全例		43	30	69.8	(53.9 , 82.8)
性別	男児	31	22	71.0	(52.0 , 85.8)
	女児	12	8	66.7	(34.9 , 90.1)
年齢	1 歳	0	—	—	—
	2 歳	6	4	66.7	(22.3 , 95.7)
	3 歳	18	11	61.1	(35.7 , 82.7)
	4 歳	12	9	75.0	(42.8 , 94.5)
	5 歳	7	6	85.7	(42.1 , 99.6)
体重	15 kg 未満	11	6	54.5	(23.4 , 83.3)
	15 kg 以上	32	24	75.0	(56.6 , 88.5)
病型 1	アトピー型	35	27	77.1	(59.9 , 89.6)
	非アトピー型	8	3	37.5	(8.5 , 75.5)
	不明	0	—	—	—
病型 2	発作型	34	25	73.5	(55.6 , 87.1)
	慢性型	9	5	55.6	(21.2 , 86.3)
病型 3	季節型	15	10	66.7	(38.4 , 88.2)
	季節型＋通年型	16	10	62.5	(35.4 , 84.8)
	通年型	11	9	81.8	(48.2 , 97.7)
	不明	1	1	100	(2.5 ,100.0)
重症度	軽症	16	8	50.0	(24.7 , 75.3)
	中等症	27	22	81.5	(61.9 , 93.7)
アレルギー合併症	なし	11	7	63.6	(30.8 , 89.1)
	あり	32	23	71.9	(53.3 , 86.3)
非アレルギー合併症	なし	34	23	67.6	(49.5 , 82.6)
	あり	9	7	77.8	(40.0 , 97.2)
テオフィリン併用	なし	7	4	57.1	(18.4 , 90.1)
	あり	36	26	72.2	(54.8 , 85.8)
気管支拡張薬併用	なし	1	0	0	(0.0 , 97.5)
	あり	42	30	71.4	(55.4 , 84.3)
DSCG†併用	なし	26	18	69.2	(48.2 , 85.7)
	あり	17	12	70.6	(44.0 , 89.7)
罹病期間	1 年未満	7	5	71.4	(29.0 , 96.3)
	1 年以上 2 年未満	14	7	50.0	(23.0 , 77.0)
	2 年以上 3 年未満	11	9	81.8	(48.2 , 97.7)
	3 年以上	11	9	81.8	(48.2 , 97.7)
好酸球	6%未満	23	13	56.5	(34.5 , 76.8)
	6%以上	20	17	85.0	(62.1 , 96.8)
前治療	なし	1	0	0	(0.0 , 97.5)
	あり	42	30	71.4	(55.4 , 84.3)
投与期間	4 週以下	43	30	69.8	(53.9 , 82.8)
	4 週超 8 週以下	0	—	—	—

†吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.6　試験別・背景因子別全般改善度（C601 試験；5.3.5.2.6 有効性解析対象）

試験番号		C601；5.3.5.2.6			
年齢		1 歳以上 6 歳未満小児			
		評価対象例数	中等度改善以上		
			例数	%	95%信頼区間
全例		66	59	89.4	(79.4 , 95.6)
性別	男児	46	43	93.5	(82.1 , 98.6)
	女児	20	16	80.0	(56.3 , 94.3)
年齢	1 歳	13	12	92.3	(64.0 , 99.8)
	2 歳	15	13	86.7	(59.5 , 98.3)
	3 歳	12	12	100	(73.5 ,100.0)
	4 歳	14	13	92.9	(66.1 , 99.8)
	5 歳	12	9	75.0	(42.8 , 94.5)
体重	15 kg 未満	38	35	92.1	(78.6 , 98.3)
	15 kg 以上	28	24	85.7	(67.3 , 96.0)
病型 1	アトピー型	53	48	90.6	(79.3 , 96.9)
	非アトピー型	11	9	81.8	(48.2 , 97.7)
	不明	2	2	100	(15.8 ,100.0)
病型 2	発作型	53	47	88.7	(77.0 , 95.7)
	慢性型	13	12	92.3	(64.0 , 99.8)
病型 3	季節型	21	19	90.5	(69.6 , 98.8)
	季節型＋通年型	10	9	90.0	(55.5 , 99.7)
	通年型	32	28	87.5	(71.0 , 96.5)
	不明	3	3	100	(29.2 ,100.0)
重症度	軽症	36	33	91.7	(77.5 , 98.2)
	中等症	30	26	86.7	(69.3 , 96.2)
アレルギー合併症	なし	21	19	90.5	(69.6 , 98.8)
	あり	45	40	88.9	(75.9 , 96.3)
非アレルギー合併症	なし	55	51	92.7	(82.4 , 98.0)
	あり	11	8	72.7	(39.0 , 94.0)
テオフィリン併用	なし	16	15	93.8	(69.8 , 99.8)
	あり	50	44	88.0	(75.7 , 95.5)
気管支拡張薬併用	なし	4	4	100	(39.8 ,100.0)
	あり	62	55	88.7	(78.1 , 95.3)
DSCG†併用	なし	38	37	97.4	(86.2 , 99.9)
	あり	28	22	78.6	(59.0 , 91.7)
罹病期間	1 年未満	31	29	93.5	(78.6 , 99.2)
	1 年以上 2 年未満	11	10	90.9	(58.7 , 99.8)
	2 年以上 3 年未満	8	7	87.5	(47.3 , 99.7)
	3 年以上	16	13	81.3	(54.4 , 96.0)
好酸球	6%未満	39	34	87.2	(72.6 , 95.7)
	6%以上	27	25	92.6	(75.7 , 99.1)
前治療	なし	3	3	100	(29.2 ,100.0)
	あり	63	56	88.9	(78.4 , 95.4)
投与期間	4 週以下	1	0	0	(0.0 , 97.5)
	4 週超 8 週以下	65	59	90.8	(81.0 , 96.5)

†吸入クロモグリク酸ナトリウム

表 2.7.3.6.7　6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験成績（B701 試験；5.3.5.4.4）小発作回数の変化量の群間比較　時点ごとの分散分析表及びパラメータ推定値の詳細

（1）分散分析表（2 週時）　目的変数：小発作回数の変化量

週	要因	自由度	平方和[$]	平均平方	F 値	P 値
2 週時	投与群	1	37.03	37.03	4.03	0.0463
	ベースライン[#]	1	408.01	408.01	44.41	＜0.0001
	誤差	164	1506.72	9.19		
	総変動	166	1962.57			

$：Type III 平方和、#：連続量

（2）分散分析表（4 週終了時又は中止時）　目的変数：小発作回数の変化量

週	要因	自由度	平方和[$]	平均平方	F 値	P 値
4 週終了時又は中止時	投与群	1	0.54	0.54	0.09	0.7590
	ベースライン[#]	1	925.62	925.62	161.30	＜0.0001
	誤差	164	941.10	5.74		
	総変動	166	1870.65			

$：Type III 平方和、#：連続量