

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

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

1 歳以上 6 歳未満小児喘息患者におけるモンテルカストの安全性は、2 歳以上 6 歳未満小児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））、1 歳小児患者を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4（2.7.6.2））及び 1 歳以上 6 歳未満小児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））により評価した。なお、C601 試験；5.3.5.2.6 では保護者が希望した場合、患者に対して本剤を承認時まで継続提供しており、引き続き長期投与におけるモンテルカストの安全性データを収集している（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9（2.7.6.18））。また、モンテルカストは、本邦では 6 歳以上小児に対する適応を取得し、外国では 6 ヶ月以上小児に対する適応を取得していることから、本申請に際し、以下の試験成績を安全性評価の際の参考資料とした（表 2.5.1.3.1 及び 2；2.5.1.3）。なお、6 歳以上小児の安全性は、主に 3 つの臨床試験（B501；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期）；5.3.5.2.7（2.7.6.5）及び B601 試験（継続提供期）；5.3.5.2.8（2.7.6.6））に基づき考察したが、市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4（2.7.6.16））及び B702 試験；5.3.5.4.6（2.7.6.17））を加えた 5 試験に対する追加併合解析結果も 2.7.4.2.1.8 に示した。

本邦の 6 歳以上小児を対象とした臨床試験

- ・薬物動態試験（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁）
- ・第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）
- ・長期投与試験（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））

本邦の 6 歳以上小児を対象とした市販後臨床試験

- ・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））
- ・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））

外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児を対象とした臨床試験

- ・6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験（136/138 試験；5.3.3.5.2（2.7.6.12））
- ・6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3（2.7.6.13））
- ・6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4（2.7.6.15））
- ・2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験（066 試験；5.3.3.5.1（2.7.6.7））
- ・2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1（2.7.6.8））
- ・2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2（2.7.6.9））

1 歳以上 6 歳未満の小児喘息患者におけるモンテルカストの安全性プロファイルには特に問題はなく、また本邦の 6 歳以上小児及び外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児と類似していたことから、

1 歳以上 6 歳未満の小児喘息におけるモンテルカストの安全性に問題はないと考えられた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験における全般的な曝露状況を表 2.7.4.1.1 に示す。

モンテルカストの 1 日投与量は 4 mg であり、138 例に 1 回以上投与した。このうち、137 例を安全性の評価対象とした (2.7.4.1.3.2)。モンテルカストの平均投与期間は 5.9±2.2 週であり、6 週超 8 週以下が 69 例 (総症例の約 50%) と最も多かった。なお、1 日に 8 mg を 1 日間投与した症例が 1 例あった。C601 試験継続提供期では、平均 61.0±46.2 週 (8.6~201.7 週、中央値 47.6 週) 投与した (投与継続中の 2 例を除く) (2.7.6.18.1)。また、6 歳以上小児を対象とした 3 試験における 1 日投与量は 5 mg であり、96 例に 1 回以上投与した。平均投与期間は 19.1±22.1 週 (1~82.7 週) であり、25 例に 36 週超投与した。

外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児患者を対象とした 6 試験における 1 日投与量は 4 mg であり、1205 例に 1 回以上モンテルカストを投与した。2 つの長期投与試験 (072EXT 試験 ; 5.3.5.1.2 及び 232 試験 ; 5.3.5.1.4) では、317 例に 12 ヶ月以上投与した。なお、072EXT 試験 ; 5.3.5.1.2 では、試験期間中に 6 歳となった 162 例の投与量を 5 mg に変更した (表 2.7.6.9.4 ; 2.7.6.9、表 2.7.6.15.4 ; 2.7.6.15)。

表 2.7.4.1.1 1 歳以上 6 歳未満小児における全般的な曝露状況 (安全性評価対象例)

	0 週超 2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 6 週以下	6 週超 8 週以下	平均±標準偏差 (週)	範囲 (週)
1 歳	3	16	0	12	5.9±2.2	0.1~8.0
2 歳	0	7	0	16		
3 歳	1	18	0	13		
4 歳	2	12	0	14		
5 歳	1	8	0	14		
合計	7	61	0	69		

3 試験 (C511 試験 ; 5.3.5.2.2、C512 試験 ; 5.3.5.2.4、C601 試験 ; 5.3.5.2.6) の合計

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

2.7.4.1.3.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価対象例の背景因子を表 2.7.4.1.2 に示す。

男女比は各試験で類似しており、全体では男児 72.3% (99 例) 及び女児 27.7% (38 例) であった。3 試験の対象年齢が異なっていたため、年齢及び体重に試験間でばらつきがみられた。重症度は試験間でやや異なっていたが、全体では年齢、体重及び重症度分布がほぼ同様になり、平均年齢は 3.2±1.3 歳、平均体重は 15.0±3.8 kg であった。合併症の有無、併用薬の有無の項目には試験間に大きな差はなかった。

表 2.7.4.1.2 1 歳以上 6 歳未満小児における治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験番号		C511 試験； 5.3.5.2.2	C512 試験； 5.3.5.2.4	C601 試験； 5.3.5.2.6	1 歳以上 6 歳未満 全体
治験課題名		2 歳以上 6 歳未満 小児第Ⅱ相 オープン試験	1 歳小児第Ⅱ相 非盲検非対照試験	1 歳以上 6 歳未満 小児長期投与試験	
安全性評価症例数		48	17	72	137
性別	女児	13 (27.1)	5 (29.4)	20 (27.8)	38 (27.7)
	男児	35 (72.9)	12 (70.6)	52 (72.2)	99 (72.3)
年齢	1 歳	0	17 (100)	14 (19.4)	31 (22.6)
	2 歳	7 (14.6)	0	16 (22.2)	23 (16.8)
	3 歳	19 (39.6)	0	13 (18.1)	32 (23.4)
	4 歳	14 (29.2)	0	14 (19.4)	28 (20.4)
	5 歳	8 (16.7)	0	15 (20.8)	23 (16.8)
	平均±標準偏差	3.5±0.9	1.5±0.3	3.4±1.4	3.2±1.3
体重	15 kg 以上	35 (72.9)	0	32 (44.4)	67 (48.9)
	15 kg 未満	13 (27.1)	17 (100)	40 (55.6)	70 (51.1)
	平均±標準偏差	16.8±3.8	11.3±1.5	14.7±3.5	15.0±3.8
病型 1	アトピー型	40 (83.3)	0	58 (80.6)	98 (71.5)
	非アトピー型	8 (16.7)	0	12 (16.7)	20 (14.6)
	不明	0	17 (100)	2 (2.8)	19 (13.9)
病型 2	発作型	39 (81.3)	0	58 (80.6)	97 (70.8)
	不明	0	17 (100)	1 (1.4)	18 (13.1)
	慢性型	9 (18.8)	0	13 (18.1)	22 (16.1)
病型 3	季節型	16 (33.3)	0	22 (30.6)	38 (27.7)
	季節型＋通年型	17 (35.4)	0	10 (13.9)	27 (19.7)
	通年型	14 (29.2)	0	34 (47.2)	48 (35.0)
	不明	1 (2.1)	17 (100)	6 (8.3)	24 (17.5)
重症度	軽症	16 (33.3)	8 (47.1)	39 (54.2)	63 (46.0)
	中等症	32 (66.7)	9 (52.9)	33 (45.8)	74 (54.0)
アレルギー 合併症	あり	37 (77.1)	9 (52.9)	49 (68.1)	95 (69.3)
	なし	11 (22.9)	8 (47.1)	23 (31.9)	42 (30.7)
非アレルギー 合併症	あり	10 (20.8)	4 (23.5)	11 (15.3)	25 (18.2)
	なし	38 (79.2)	13 (76.5)	61 (84.7)	112 (81.8)
テオフィリン 併用	あり	41 (85.4)	13 (76.5)	55 (76.4)	109 (79.6)
	なし	7 (14.6)	4 (23.5)	17 (23.6)	28 (20.4)
気管支拡張薬 併用	あり	47 (97.9)	15 (88.2)	68 (94.4)	130 (94.9)
	なし	1 (2.1)	2 (11.8)	4 (5.6)	7 (5.1)
吸入クロモグリク酸 ナトリウム併用	あり	21 (43.8)	7 (41.2)	33 (45.8)	61 (44.5)
	なし	27 (56.3)	10 (58.8)	39 (54.2)	76 (55.5)
罹病期間	1 年以上 2 年未満	16 (33.3)	0	11 (15.3)	27 (19.7)
	2 年以上 3 年未満	11 (22.9)	0	8 (11.1)	19 (13.9)
	3 年以上	13 (27.1)	0	18 (25.0)	31 (22.6)
	1 年未満	8 (16.7)	17 (100)	35 (48.6)	60 (43.8)
	平均±標準偏差	2.0±1.2	0.5±0.3	1.6±1.5	1.6±1.4
好酸球	6%以上	22 (45.8)	3 (17.6)	30 (41.7)	55 (40.1)
	6%未満	26 (54.2)	14 (82.4)	42 (58.3)	82 (59.9)
前治療	あり	47 (97.9)	17 (100)	69 (95.8)	133 (97.1)
	なし	1 (2.1)	0	3 (4.2)	4 (2.9)
投与期間	4 週超 8 週以下	0	0	69 (95.8)	69 (50.4)
	4 週以下	48 (100)	17 (100)	3 (4.2)	68 (49.6)

症例数 (%)

2.7.4.1.3.2 治験対象集団から除外された患者

自覚症状・他覚所見の有害事象が認められず、試験終了時に臨床検査を実施しなかった 1 例を安全性の評価対象から除外した。その他に安全性の評価対象から除外した症例はなかった。

2.7 臨床概要

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした C601 試験；5.3.5.2.6 では 2 歳以上 6 歳未満小児の組入れから開始し、それまで投与経験のなかった 1 歳小児については、同時期に実施された C512 試験；5.3.5.2.4 で 4 mg 投与の妥当性が推定された後に組入れを開始した。このため、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妥当性を検討した。

1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は 100%及び 91.4%、副作用発現率は 0%及び 1.7%であり、類似していた。また、1 歳小児における臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 7.1%であり、2 歳以上 6 歳未満小児の 20.7%より低く、副作用はいずれの年齢層においても発現しなかった（表 2.7.4.2.1）。

以上に示したように、1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児における有害事象発現率及び副作用発現率は類似しており、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が妥当であると判断した。

表 2.7.4.2.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）における有害事象及び副作用のまとめ

	自覚症状・他覚所見			臨床検査値異常変動		
	1 歳以上 6 歳未満全体	年齢別内訳		1 歳以上 6 歳未満全体	年齢別内訳	
		1 歳	2 歳以上 6 歳未満		1 歳	2 歳以上 6 歳未満
安全性評価症例数	72	14	58	72	14	58
有害事象発現例数	67	14	53	13	1	12
有害事象発現率（%）	93.1	100	91.4	18.1	7.1	20.7
副作用発現例数	1	0	1	0	0	0
副作用発現率（%）	1.4	0	1.7	0	0	0

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、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6）における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は 83.3～93.1%、副作用発現率は 0～4.2%と類似しており、1 歳以上 6 歳未満小児全体における有害事象発現率は 89.1%（122/137 例）、副作用発現率は 2.2%（3/137 例）であった（表 2.7.4.2.2）。

1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似しており、1 歳以上 6 歳未満小児全体及び 6 歳以上小児との比較では、1 歳以上 6 歳未満小児の有害事象発現率はやや高かったが、副作用発現率は類似していた（表 2.7.4.2.3）。なお、1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の自覚症状・他覚所見の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4.7.1 及び表 2.7.4.7.2；2.7.4.7 付録に示す。

表 2.7.4.2.2 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象及び副作用のまとめ（自覚症状・他覚所見）

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

表 2.7.4.2.3 年齢別の有害事象及び副作用のまとめ（自覚症状・他覚所見）

年齢	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾						6 歳以上（参考） ²⁾		
	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計	6～11 歳	12～15 歳	合計
安全性評価症例数	31	23	32	28	23	137	77	19	96
有害事象発現例数	29	22	28	24	19	122	54	13	67
有害事象発現率（％）	93.5	95.7	87.5	85.7	82.6	89.1	70.1	68.4	69.8
副作用発現例数	0	0	1	1	1	3	1	1	2
副作用発現率（％）	0	0	3.1	3.6	4.3	2.2	1.3	5.3	2.1

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

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験における臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 12.5～23.5%、副作用発現率は 0～5.9%であり、1 歳以上 6 歳未満小児全体における有害事象発現率は 16.8%、副作用発現率は 1.5%であった（表 2.7.4.2.4）。

1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の有害事象発現率では、2 歳小児が他の年齢層より高く、3 歳小児は低かったが、副作用発現率は年齢に関係なくほぼ同様であった。1 歳以上 6 歳未満小児全体及び 6 歳以上小児との比較では、有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた（表 2.7.4.2.5）。なお、1 歳以上 6 歳未満小児における年齢別の臨床検査値異常変動の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4.7.3 及び表 2.7.4.7.4；2.7.4.7 付録に示す。

表 2.7.4.2.4 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の有害事象及び副作用のまとめ（臨床検査値異常変動）

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

表 2.7.4.2.5 年齢別の有害事象及び副作用のまとめ（臨床検査値異常変動）

年齢層	1 歳以上 6 歳未満 ¹⁾						6 歳以上（参考） ²⁾		
	1 歳	2 歳	3 歳	4 歳	5 歳	合計	6～11 歳	12～15 歳	合計
安全性評価症例数	31	23	32	28	23	137	77	19	96
有害事象発現例数	5	9	1	4	4	23	9	1	10
有害事象発現率（%）	16.1	39.1	3.1	14.3	17.4	16.8	11.7	5.3	10.4
副作用発現例数	1	0	1	0	0	2	0	0	0
副作用発現率（%）	3.2	0	3.1	0	0	1.5	0	0	0

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

外国のプラセボ対照二重盲検比較試験におけるモンテルカストの臨床上の有害事象発現率は 75.4～88.1%、副作用発現率は 4.1～8.6%であり、プラセボ（それぞれ 76.5～88.6%、3.5～7.4%）と類似していた（表 2.7.6.8.9 及び 10；2.7.6.8、表 2.7.6.13.6 及び 7；2.7.6.13）。臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 3.5～4.1%、副作用発現率は 1.6～2.4%であり、プラセボ（それぞれ 1.3～5.4%、0～0.4%）と類似していた（表 2.7.6.8.11 及び 12；2.7.6.8、表 2.7.6.13.8 及び 9；2.7.6.13）。

また、長期投与試験におけるモンテルカストの臨床上の有害事象発現率は 97.0～98.7%、副作用発現率は 3.8～5.1%であり、標準治療（それぞれ 94.9～96.9%、0～1.3%）と類似していた（表 2.7.6.9.7 及び 8；2.7.6.9、表 2.7.6.15.7 及び 8；2.7.6.15）。臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 4.5～11.8%であり、標準治療（6.5～9.1%）と類似していた（表 2.7.6.9.9；2.7.6.9、表 2.7.6.15.9；2.7.6.15）。臨床検査値異常変動の副作用は 072EXT 試験；5.3.5.1.2 においてのみ発現し、2.0%であった（表 2.7.6.9.10；2.7.6.9）。本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象発現率及び副作用発現率は、外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児と類似していた。

以上に示したように、1 歳以上 6 歳未満小児における自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は 89.1%、副作用発現率は 2.2%であり、臨床検査値異常変動の有害事象発現率は 16.8%、副作用発現率は 1.5%であった。また、主な有害事象は上気道の炎症、鼻咽頭炎、胃腸炎、下痢、インフルエンザ、発熱及び喘息であった。副作用は頭痛、悪心、発疹、皮膚乾燥各 1 例及び血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加 2 例であり（2.7.4.2.1.1）、重篤な副作用はなかった（2.7.4.2.1.3）。これらの成績は、既に承認されている本邦の 6 歳以上小児及び外国の 6 ヶ月以上 6 歳未満小児と類似しており、1 歳以上 6 歳未満小児におけるモンテルカストの安全性に問題ないことが示された。

1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.6～8 に示し、比較に用いた 6 歳以上小児における有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.5 及び表 2.7.4.7.6；2.7.4.7 付録に示す。

表 2.7.4.2.6 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の有害事象（自覚症状・他覚所見）（その 1）

治験番号	C511 試験； 5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験；5.3.5.2.6						1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未 満小児第Ⅱ相 オープン試験		1 歳小児第Ⅱ 相非盲検 非対照試験		1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験							
					1 歳以上 6 歳未満	年齢別内訳						
						1 歳		2 歳以上 6 歳未満				
安全性評価症例数	48		17		72		14		58		137	
有害事象発現例数	40		15		67		14		53		122	
有害事象発現率（％）	83.3		88.2		93.1		100		91.4		89.1	
発現件数	74		36		134		30		104		244	
発現例数／発現率	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％
胃腸障害												
悪心	1	2.1									1	0.7
下痢	6	12.5	2	11.8	5	6.9	4	28.6	1	1.7	13	9.5
口唇炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
口内炎	1	2.1									1	0.7
歯痛	1	2.1									1	0.7
腹痛	1	2.1			2	2.8			2	3.4	3	2.2
嘔吐	2	4.2	1	5.9							3	2.2
感染症及び寄生虫症												
インフルエンザ			1	5.9	7	9.7			7	12.1	8	5.8
ウイルス感染			1	5.9	2	2.8			2	3.4	3	2.2
ウイルス性胃腸炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
ウイルス性発疹					1	1.4	1	7.1			1	0.7
ブドウ球菌性熱傷様皮膚 症候群					1	1.4	1	7.1			1	0.7
ヘルペスウイルス感染					1	1.4			1	1.7	1	0.7
ヘルペス性口内炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
胃腸炎	2	4.2	2	11.8	10	13.9	1	7.1	9	15.5	14	10.2
咽頭炎	1	2.1			1	1.4			1	1.7	2	1.5
外耳道膿瘍					1	1.4			1	1.7	1	0.7
気管支炎	3	6.3	1	5.9	1	1.4			1	1.7	5	3.6
気管支肺炎	1	2.1	1	5.9	1	1.4			1	1.7	3	2.2
急性中耳炎	1	2.1									1	0.7
急性副鼻腔炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
急性扁桃炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
結核	1	2.1									1	0.7
喉頭気管気管支炎					1	1.4	1	7.1			1	0.7
細菌感染			1	5.9							1	0.7
細菌性結膜炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
手足口病	1	2.1			2	2.8	2	14.3			3	2.2
水痘			2	11.8	2	2.8	1	7.1	1	1.7	4	2.9
中耳炎	1	2.1	2	11.8	3	4.2			3	5.2	6	4.4
膿疱疹					4	5.6	4	28.6			4	2.9
肺炎	1	2.1	2	11.8	2	2.8			2	3.4	5	3.6
麦粒腫					1	1.4	1	7.1			1	0.7
鼻咽頭炎	7	14.6	1	5.9	15	20.8	1	7.1	14	24.1	23	16.8
毛包炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7
扁桃炎			1	5.9	1	1.4			1	1.7	2	1.5
膀胱炎	1	2.1									1	0.7

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.6 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の有害事象（自覚症状・他覚所見）（その 2）

治験番号	C511 試験； 5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験； 5.3.5.2.6						1 歳以上 6 歳未満 全体		
治験課題名	2 歳以上 6 歳未 満小児第Ⅱ相 オープン試験	1 歳小児第Ⅱ 相非盲検 非対照試験	1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験										
			1 歳以上 6 歳未満	年齢別内訳									
				1 歳		2 歳以上 6 歳未満							
安全性評価症例数	48		17		72		14		58		137		
発現例数／発現率	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	
眼障害													
アレルギー性結膜炎					3	4.2			3	5.2	3	2.2	
眼そう痒症	1	2.1			1	1.4			1	1.7	2	1.5	
眼瞼浮腫	1	2.1									1	0.7	
結膜炎			1	5.9	3	4.2	1	7.1	2	3.4	4	2.9	
結膜充血	1	2.1									1	0.7	
呼吸器、胸部及び縦隔障害													
くしゃみ	1	2.1									1	0.7	
アレルギー性鼻炎					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
咳嗽	1	2.1									1	0.7	
呼吸困難	1	2.1									1	0.7	
上気道の炎症	10	20.8	9	52.9	30	41.7	9	64.3	21	36.2	49	35.8	
鼻炎	1	2.1									1	0.7	
鼻出血	2	4.2			1	1.4			1	1.7	3	2.2	
鼻閉	3	6.3									3	2.2	
鼻漏	2	4.2			1	1.4			1	1.7	3	2.2	
喘息	3	6.3	2	11.8	3	4.2	1	7.1	2	3.4	8	5.8	
耳及び迷路障害													
耳痛					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
傷害、中毒及び処置合併症													
過量投与	1	2.1									1	0.7	
関節脱臼	1	2.1			1	1.4			1	1.7	2	1.5	
顔面損傷					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
挫傷	1	2.1									1	0.7	
舌損傷					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
熱傷					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
神経系障害													
頭痛	1	2.1									1	0.7	
熱性痙攣			1	5.9	1	1.4	1	7.1			2	1.5	
精神障害													
チック					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
悪夢			1	5.9							1	0.7	
易刺激性					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
精神障害	1	2.1									1	0.7	
全身障害及び投与局所様態													
発熱	6	12.5			2	2.8			2	3.4	8	5.8	
皮膚及び皮下組織障害													
アトピー性皮膚炎					2	2.8			2	3.4	2	1.5	
局所性表皮剥脱	1	2.1									1	0.7	
紅色汗疹					2	2.8			2	3.4	2	1.5	
紅斑					1	1.4			1	1.7	1	0.7	
発疹	1	2.1	2	11.8	1	1.4	1	7.1			4	2.9	
皮膚乾燥	1	2.1			1	1.4			1	1.7	2	1.5	
蕁麻疹	1	2.1	2	11.8	3	4.2			3	5.2	6	4.4	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.7 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の副作用（自覚症状・他覚所見）

治験番号	C511 試験； 5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験； 5.3.5.2.6						1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未 満小児第Ⅱ相 オープン試験		1 歳小児第Ⅱ 相非盲検 非対照試験		1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験							
					1 歳以上 6 歳未満	年齢別内訳						
						1 歳		2 歳以上 6 歳未満				
安全性評価症例数	48		17		72		14		58		137	
副作用発現例数	2		0		1		0		1		3	
副作用発現率（%）	4.2		0		1.4		0		1.7		2.2	
発現件数	3		0		1		0		1		4	
発現例数／発現率	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
胃腸障害	1	2.1									1	0.7
悪心	1	2.1									1	0.7
神経系障害	1	2.1									1	0.7
頭痛	1	2.1									1	0.7
皮膚及び皮下組織障害	1	2.1			1	1.4			1	1.7	2	1.5
発疹	1	2.1									1	0.7
皮膚乾燥					1	1.4			1	1.7	1	0.7

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.8 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の有害事象（臨床検査値異常変動）

治験番号	C511 試験； 5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験； 5.3.5.2.6						1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未 満小児第Ⅱ相 オープン試験		1 歳小児第Ⅱ 相非盲検 非対照試験		1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験							
					1 歳以上 6 歳未満	年齢別内訳						
						1 歳		2 歳以上 6 歳未満				
安全性評価症例数	48		17		72		14		58		137	
有害事象発現例数	6		4		13		1		12		23	
有害事象発現率（％）	12.5		23.5		18.1		7.1		20.7		16.8	
発現件数	10		8		17		1		16		35	
発現例数／発現率	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％
血液学的検査												
白血球数増加	1/48	2.1	3/17	17.6	7/70	10.0	1	7.1	6	10.7	11/135	8.1
白血球数減少					1/70	1.4			1	1.8	1/135	0.7
血小板数増加	1/48	2.1									1/135	0.7
好中球数減少					1/70	1.4			1	1.8	1/135	0.7
好中球数増加	1/48	2.1	1/17	5.9	1/70	1.4			1	1.8	3/135	2.2
リンパ球数減少					1/70	1.4			1	1.8	1/135	0.7
リンパ球数増加			1/17	5.9	1/70	1.4			1	1.8	2/135	1.5
好酸球数減少					1/70	1.4			1	1.8	1/135	0.7
血液生化学検査												
血中 ALP 増加	1/1	100	1/17	5.9	1/71	1.4			1	1.7	3/ 89	3.4
血中 CK 増加	2/47	4.3			1/71	1.4			1	1.8	3/135	2.2
血中尿素増加					2/72	2.8			2	3.4	2/137	1.5
尿検査												
尿中蛋白陽性	1/47	2.1									1/116	0.9
尿中赤血球陽性	1/45	2.2									1/111	0.9
尿中白血球陽性	1/45	2.2									1/111	0.9
その他												
C-反応性蛋白増加	1/1	100	1/1	100							2/2	100
血沈亢進			1/1	100							1/1	100

日本語版 MedDRA ver. 6.1

有害事象例数／投与前後の臨床検査を実施した症例数

2.7 臨床概要

1 歳以上 6 歳未満小児の臨床検査値異常変動における副作用は、C511 試験；5.3.5.2.2 及び C512 試験；5.3.5.2.4 において各 1 例ずつ発現した血中 ALP 増加 2 例（2.2%）であった（表 2.7.4.3.3；2.7.4.3.2）。

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児において発現率の高かった自覚症状・他覚所見の有害事象は、上気道の炎症（49 例、35.8%）、鼻咽頭炎（23 例、16.8%）、胃腸炎（14 例、10.2%）、下痢（13 例、9.5%）、インフルエンザ（8 例、5.8%）、発熱（8 例、5.8%）及び喘息（8 例、5.8%）であった。これらの有害事象は各試験における発現率も高く、各試験における主な有害事象の種類は類似していた（表 2.7.4.2.9）。

6 歳以上小児において、上気道の炎症、鼻咽頭炎、発熱及び喘息の発現率は高く、胃腸炎、下痢及びインフルエンザも発現しており、1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児における主な有害事象の種類は類似していた（表 2.7.4.2.10）。

1 歳以上 6 歳未満小児における副作用の発現は C511 試験；5.3.5.2.2 で悪心及び頭痛の 1 例及び発疹の 1 例、C601 試験；5.3.5.2.6 で皮膚乾燥の 1 例であり、2 例以上発現した副作用はなかった。6 歳以上小児における副作用の発現は B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁の蕁麻疹及び B601 試験（治療期）；5.3.5.2.7 の浮動性めまい各 1 例であった。

副作用の発現例数が少ないため、副作用と投与期間等の因子との関連については検討できなかった。

本邦で発現した有害事象及び副作用は外国でも発現しており、本邦及び外国でみられた有害事象及び副作用の種類は類似していた（表 2.7.6.8.9 及び 10；2.7.6.8、表 2.7.6.9.7 及び 8；2.7.6.9、表 2.7.6.13.6 及び 7；2.7.6.13、表 2.7.6.15.7 及び 8；2.7.6.15）。

表 2.7.4.2.9 1 歳以上 6 歳未満小児において比較的良好にみられる有害事象（自覚症状・他覚所見）

治験番号	C511 試験；5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験； 5.3.5.2.6		1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満 小児第Ⅱ相オープン試験		1 歳小児第Ⅱ相 非盲検非対照試験		1 歳以上 6 歳未満 小児長期投与試験			
安全性評価症例数	48		17		72		137	
発現例数／発現率	例	%	例	%	例	%	例	%
上気道の炎症	10	20.8	9	52.9	30	41.7	49	35.8
鼻咽頭炎	7	14.6	1	5.9	15	20.8	23	16.8
胃腸炎	2	4.2	2	11.8	10	13.9	14	10.2
下痢	6	12.5	2	11.8	5	6.9	13	9.5
インフルエンザ	0	0	1	5.9	7	9.7	8	5.8
発熱	6	12.5	0	0	2	2.8	8	5.8
喘息	3	6.3	2	11.8	3	4.2	8	5.8

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.10 小児において比較的よくみられる有害事象（自覚症状・他覚所見）

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

日本語版 MedDRA ver. 6.1

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

1 歳以上 6 歳未満小児において発現率の高かった臨床検査値異常変動の有害事象は白血球数増加（11 例、8.1%）、好中球数増加（3 例、2.2%）、血中 ALP 増加（3 例、3.4%）及び血中 CK 増加（3 例、2.2%）であった。これらの有害事象は各試験で発現しており、各試験における有害事象の種類は類似していた（表 2.7.4.2.11）。

6 歳以上小児において、白血球数増加は最も発現率が高く、その他の有害事象も発現しており、1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児における有害事象の種類は類似していた（表 2.7.4.2.12）。

1 歳以上 6 歳未満小児において発現した副作用は血中 ALP 増加（2 例、2.2%）であった。なお、6 歳以上小児において副作用は発現しなかった。副作用の発現例数が少ないため、副作用と投与期間等の因子との関連については検討できなかった。

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

表 2.7.4.2.11 1 歳以上 6 歳未満小児において比較的よくみられる有害事象（臨床検査値異常変動）

治験番号	C511 試験；5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601 試験； 5.3.5.2.6		1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満 小児第Ⅱ相オープン試験		1 歳小児第Ⅱ相 非盲検非対照試験		1 歳以上 6 歳未満 小児長期投与試験			
安全性評価症例数	48		17		72		137	
発現例数／発現率	例	%	例	%	例	%	例	%
白血球数増加	1	2.1	3	17.6	7	10.0	11	8.1
好中球数増加	1	2.1	1	5.9	1	1.4	3	2.2
血中 ALP 増加	1	100	1	5.9	1	1.4	3	3.4
血中 CK 増加	2	4.3	0	0	1	1.4	3	2.2

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.12 小児において比較的好くみられる有害事象（臨床検査値異常変動）

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

日本語版 MedDRA ver. 6.1

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

2.7.4.2.1.2 死亡

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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児における自覚症状・他覚所見の重篤な有害事象は 137 例中 11 例（8.0%）に発現したが、すべてモンテルカストとの因果関係は否定された。1 歳小児における重篤な有害事象発現率は他の年齢層より高かったが、重篤な副作用は発現しなかったことから、1 歳小児における安全性は、2 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児と同様であると考えられた。また、1 歳以上 6 歳未満小児全体における重篤な有害事象発現率は 6 歳以上小児と類似していた（表 2.7.4.2.13）。

1 歳以上 6 歳未満小児における重篤な有害事象発現率は、外国のプラセボ対照二重盲検比較試験（3.7～4.0%）及び長期投与試験（9.5～10.4%）と類似していた。外国における重篤な副作用の発現は 6 例であった（2.7.6.8.5、2.7.6.9.4、2.7.6.13.4 及び 2.7.6.15.3）。

1 歳以上 6 歳未満小児において、臨床検査値異常変動の重篤な有害事象は発現しなかった。外国の長期投与試験において、1 例に臨床検査値異常変動の重篤な有害事象（血中 ALP 増加）が報告された（表 2.7.6.9.11；2.7.6.9.4）。

表 2.7.4.2.13 小児における重篤な有害事象及び副作用のまとめ（自覚症状・他覚所見）

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

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

1 歳以上 6 歳未満小児試験及び 6 歳以上小児試験において発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.14 及び 15 に示す。

表 2.7.4.2.14 1 歳以上 6 歳未満小児における重篤な有害事象

症例 番号	性別	年齢	有害事象	発現日	持続日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係
C511 試験；5.3.5.2.2								
1	男児	2 歳	過量投与	14 日	1 日	—	—	—
2	男児	3 歳	喘息	13 日	4 日	中等度	回復	なし
3	女児	4 歳	呼吸困難	2 日	2 日	中等度	軽快	なし
4	男児	4 歳	肺炎	22 日	13 日	中等度	回復	なし
C512 試験；5.3.5.2.4								
5	男児	1 歳 1 ヲ月	細菌感染	8 日	13 日	重度	回復	なし
6	男児	1 歳 10 ヲ月	気管支肺炎	36 日	8 日	中等度	回復	たぶんなし
7	女児	1 歳 9 ヲ月	肺炎	21 日	21 日	重度	回復	たぶんなし
8	男児	1 歳 2 ヲ月	上気道の炎症	35 日	12 日	重度	回復	たぶんなし
			熱性痙攣	36 日	11 日	中等度	回復	たぶんなし
C601 試験；5.3.5.2.6								
9	男児	5 歳 7 ヲ月	ヘルペスウイルス感染	8 日	10 日	中等度	回復	なし
10	男児	1 歳 8 ヲ月	喘息	14 日	7 日	重度	回復	なし
11	男児	1 歳 3 ヲ月	膿痂疹	3 日	20 日	重度	回復	なし
			ブドウ球菌性熱傷様皮膚 症候群	8 日	15 日	重度	回復	なし

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.4.2.15 6 歳以上小児における重篤な有害事象（参考）

症例 番号	性別	年齢	重篤な有害事象	発現日	持続日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係
B601 試験治療期								
12	女	10 歳	喘息	92 日	8 日	中等度	回復	たぶんなし
13	男	8 歳	喘息	49 日	20 日	中等度	回復	なし
14	男	6 歳	喘息	27 日	8 日	軽度	回復	なし
B601 試験継続提供期								
15	男	6 歳	インフルエンザ	123 日	12 日	中等度	回復	なし
16	女	7 歳	マイコプラズマ性肺炎	470 日	20 日	重度	回復	なし
17	女	7 歳	喘息	122 日	11 日	中等度	軽快	たぶんなし
18	男	10 歳	呼吸困難	122 日	5 日	中等度	軽快	なし
19	男	9 歳	喘息	185 日	5 日	中等度	回復	なし

日本語版 MedDRA ver. 6.1

B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁は重篤度のデータを収集していないため、集計に加えなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1 歳以上 6 歳未満小児において、自覚症状・他覚所見の有害事象のため本剤の投与を中止した

症例は 137 例中 9 例（6.6%）であり、このうち 2 例（1.5%）は副作用による中止であった。重篤な有害事象による中止は 7 例（5.1%）であった。臨床検査値異常変動のため本剤の投与を中止した症例はなかった。

6 歳以上小児において、自覚症状・他覚所見の有害事象のため本剤の投与を中止した症例は 96 例中 5 例（5.2%）であり、このうち 1 例（1.0%）は副作用による中止であった。重篤な有害事象による中止は 48 例中 3 例（6.3%）であった。臨床検査値異常変動の有害事象のため治験薬の投与を中止した症例はなかった。

1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児において自覚症状・他覚所見の有害事象のため、本剤の投与を中止した症例の割合は類似していた。

1 歳以上 6 歳未満小児において自覚症状・他覚所見の有害事象のため、本剤の投与を中止した症例を表 2.7.4.2.16 に示す。

表 2.7.4.2.16 1 歳以上 6 歳未満小児における有害事象及び副作用による中止例

症例 番号	性別	年齢	有害事象	発現日	持続日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係
C511 試験；5.3.5.2.2								
20	男児	4 歳	頭痛 ¹⁾	2 日	4 日	軽度	回復	たぶんあり
			悪心 ¹⁾	2 日	4 日	軽度	回復	たぶんあり
			局所性表皮剥脱	5 日	18 日	軽度	回復	なし
			下痢	18 日	5 日	軽度	回復	なし
2	男児	3 歳	上気道の炎症	9 日	8 日	中等度	回復	なし
			喘息 ^{1)、2)}	13 日	4 日	中等度	回復	なし
21	女児	3 歳	上気道の炎症	4 日	3 日	軽度	回復	なし
			気管支炎	7 日	4 日	軽度	回復	なし
			発疹 ¹⁾	14 日	16 日	中等度	回復	たぶんあり
			気管支炎	15 日	3 日	軽度	回復	なし
3	女児	4 歳	気管支肺炎 ¹⁾	2 日	2 日	中等度	軽快	なし
			呼吸困難 ^{1)、2)}	2 日	2 日	中等度	軽快	なし
C512 試験；5.3.5.2.4								
5	男児	1 歳 1 ヶ月	ウイルス感染	1 日	14 日	軽度	回復	なし
			細菌感染 ^{1)、2)}	8 日	13 日	重度	回復	なし
7	女児	1 歳 9 ヶ月	扁桃炎	15 日	4 日	中等度	回復	たぶんなし
			肺炎 ^{1)、2)}	21 日	21 日	重度	回復	たぶんなし
C601 試験；5.3.5.2.6								
9	男児	5 歳 7 ヶ月	咽頭炎	2 日	16 日	中等度	回復	なし
			ヘルペスウイルス感染 ^{1)、2)}	8 日	10 日	中等度	回復	なし
10	男児	1 歳 8 ヶ月	上気道の炎症	13 日	8 日	軽度	回復	なし
			喘息 ^{1)、2)}	14 日	7 日	重度	回復	なし
11	男児	1 歳 3 ヶ月	膿疱疹 ^{1)、2)}	3 日	20 日	重度	回復	なし
			結膜炎	6 日	17 日	中等度	回復	なし
			ブドウ球菌性熱傷様皮膚 症候群 ^{1)、2)}	8 日	15 日	重度	回復	なし
			下痢	13 日	2 日	中等度	回復	なし

日本語版 MedDRA ver. 6.1

¹⁾ 治験中止の原因となった有害事象 ²⁾ 重篤な有害事象

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

1 歳以上 6 歳未満小児において、血漿中モンテルカスト濃度が高値を示した症例の有害事象を表 2.7.4.2.17 に示す。高値を示したのは、C511 試験；5.3.5.2.2 の症例番号 1（投与後 1.83 時間、1275 ng/mL）、C512 試験；5.3.5.2.4 の症例番号 5（投与後 21.3 時間、109 ng/mL）、C601 試験；5.3.5.2.6 の症例番号 22（投与後 20.3 時間、401 ng/mL）及び 23（投与後 20.7 時間、567 ng/mL）であった。これら 4 例の治療期間中に発現した有害事象の治験薬との因果関係はいずれも否定されており、臨床上、特に問題となる事象ではなかった。

表 2.7.4.2.17 血漿中モンテルカスト濃度が高値を示した症例の有害事象（治療期間）

症例 番号	性別	年齢	有害事象	発現日	持続日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係
C511 試験；5.3.5.2.2								
1	男児	2 歳	上気道の炎症	13 日	10 日	軽度	回復	なし
			挫傷	17 日	1 日	軽度	回復	なし
			過量投与	14 日	1 日	—	—	—
C512 試験；5.3.5.2.4								
5	男児	1 歳 1 ヶ月	ウイルス感染	1 日	14 日	軽度	回復	なし
			細菌感染	8 日	13 日	重度	回復	なし
C601 試験；5.3.5.2.6								
22	女児	4 歳 0 ヶ月	なし					
23	男児	1 歳 9 ヶ月	手足口病	14 日	7 日	軽度	回復	なし
			上気道の炎症	32 日	14 日	軽度	回復	なし
			膿痂疹	33 日	14 日	軽度	回復	なし

日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

1 歳以上 6 歳未満小児において発現率の高い器官別の有害事象は、感染症及び寄生虫症（56.9%）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（46.0%）、胃腸障害（15.3%）、皮膚及び皮下組織障害（13.1%）であった。これらの有害事象は各試験において発現率が高く、各試験における主な器官別有害事象の種類は類似していた（表 2.7.4.2.18）。6 歳以上小児においても感染症及び寄生虫症（41.7%）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（39.6%）、胃腸障害（25.0%）、皮膚及び皮下組織障害（14.6%）の発現率が高く、1 歳以上 6 歳未満小児及び 6 歳以上小児における主な器官別有害事象の種類は類似していた。

1 歳以上 6 歳未満小児における器官別の副作用発現率は皮膚及び皮下組織障害が 2 例（1.5%）、胃腸障害が 1 例（0.7%）及び神経系障害が 1 例（0.7%）であった。6 歳以上小児における器官別の副作用発現率は、神経系障害が 1.0%、皮膚及び皮下組織障害が 1.0%であった。

表 2.7.4.2.18 1 歳以上 6 歳未満小児における器官別有害事象発現率

治験番号	C511 試験； 5.3.5.2.2		C512 試験； 5.3.5.2.4		C601；5.3.5.2.6						1 歳以上 6 歳未満 全体	
治験課題名	2 歳以上 6 歳未 満小児第Ⅱ相 オープン試験		1 歳小児第Ⅱ 相非盲検 非対照試験		1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験							
					1 歳以上 6 歳未満	年齢別内訳						
						1 歳		2 歳以上 6 歳未満				
安全性評価症例数	48		17		72		14		58		137	
有害事象発現例数	40		15		67		14		53		122	
有害事象発現率（％）	83.3		88.2		93.1		100		91.4		89.1	
発現件数	74		36		134		30		104		244	
発現例数／発現率	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％	例	％
感染症及び寄生虫症	18	37.5	10	58.8	50	69.4	9	64.3	41	70.7	78	56.9
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18	37.5	10	58.8	35	48.6	9	64.3	26	44.8	63	46.0
胃腸障害	10	20.8	3	17.6	8	11.1	4	28.6	4	6.9	21	15.3
皮膚及び皮下組織障害	4	8.3	4	23.5	10	13.9	1	7.1	9	15.5	18	13.1
眼障害	3	6.3	1	5.9	7	9.7	1	7.1	6	10.3	11	8.0
全身障害及び投与局所様態	6	12.5			2	2.8			2	3.4	8	5.8
傷害、中毒及び処置合併症	2	4.2			4	5.6			4	6.9	6	4.4
精神障害	1	2.1	1	5.9	2	2.8			2	3.4	4	2.9
神経系障害	1	2.1	1	5.9	1	1.4	1	7.1			3	2.2
耳及び迷路障害					1	1.4			1	1.7	1	0.7

同一症例に同一器官系の有害事象が発現した場合には 1 例としてカウントした。

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

本邦の 5 mgCT 承認時に課された承認条件「小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること」に基づき、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）及び吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702 試験；5.3.5.4.6）を実施した。その結果、モンテルカストの安全性は体重及び年齢の影響を受けないことが確認され、6 歳以上小児にモンテルカスト 5 mg を一用量で投与する妥当性が示唆された（2.7.6.16.5 及び 2.7.6.17.5）。

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）

本邦で 5 mgCT を用いて実施された 6 歳以上小児を対象とした治験〔B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）〕及び 6 歳以上小児を対象とした市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4 及び B702 試験；5.3.5.4.6）の合計 5 試験に関して、併合解析を行った結果を表 2.7.4.2.19 及び 20 に示す。1 歳以上 6 歳未満小児と比較して、6 歳以上小児における有害事象発現率は低かったが、副作用発現率は類似していた。

表 2.7.4.2.19 6 歳以上小児における有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）のまとめ（市販後臨床試験成績を含む）

年齢	6 歳以上 [†] (合計)	1 歳以上 6 歳未満 [‡] (合計)
安全性評価症例数	230	137
有害事象発現例数	137	122
有害事象発現率 (%)	59.6	89.1
副作用発現例数	6	3
副作用発現率 (%)	2.6	2.2

[†] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[‡] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6

表 2.7.4.2.20 6 歳以上小児における有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）のまとめ（市販後臨床試験成績を含む）

年齢	6 歳以上 [†] (合計)	1 歳以上 6 歳未満 [‡] (合計)
安全性評価症例数	230	137
有害事象発現例数	22	23
有害事象発現率 (%)	9.6	16.8
副作用発現例数	6	2
副作用発現率 (%)	2.6	1.5

[†] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[‡] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6

2.7.4.2.1.9 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

外国で実施された 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3）及び 2 歳以上 6 歳未満二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）について、1 歳以上 6 歳未満を対象に併合解析を行った。有害事象及び副作用発現率に関して、本邦と外国の 1 歳以上 6 歳未満小児の比較を表 2.7.4.2.21 に、年齢別サブグループ解析の結果を表 2.7.4.2.22 及び 23 に、体重別サブグループ解析の結果を表 2.7.4.2.24 及び 25 に示す。本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児と比較して、外国の 1 歳以上 6 歳未満の有害事象及び副作用発現率は類似していた。

表 2.7.4.2.21 本邦及び外国の 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

	自覚症状・他覚所見及び身体徴候		臨床検査値異常変動	
	本邦 [†]	外国 [‡]	本邦 [†]	外国 [‡]
安全性評価症例数	137	578	137	578
有害事象発現例数	122	491	23	20
有害事象発現率 (%)	89.1	84.9	16.8	3.5
副作用発現例数	3	31	2	10
副作用発現率 (%)	2.2	5.4	1.5	1.7

[†] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6
[‡] 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（無作為化時点）の症例

表 2.7.4.2.22 外国の 1 歳以上 6 歳未満小児[†]におけ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）のまとめ

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 2.7.4.2.23 外国の 1 歳以上 6 歳未満小児[†]における年齢別の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）のまとめ

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 2.7.4.2.24 外国の 1 歳以上 6 歳未満小児[†]におけ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）のまとめ

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 2.7.4.2.25 外国の 1 歳以上 6 歳未満小児[†]における体重別の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）のまとめ

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。

2.7.4.2.1.10 本邦における本剤長期投与時の安全性

1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の継続提供期（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）では、治療期及び継続提供期を含めて平均 61.0±46.2 週（8.6～201.7 週）投与した（平成 19 年 3 月現在、投与継続中の 2 例を除く）（2.7.6.18.1）。治療期及び継続提供期を通じて副作用及び問題となる重篤な有害事象は発現せず、本剤の長期投与時の忍容性は良好であり、十分な安全性が認められた（2.7.6.18.5）。

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

一般的にロイコトリエン受容体拮抗薬の副作用として知られる肝機能障害、発疹、下痢及び腹痛 [5.4.38] に関連する有害事象及び副作用について、本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児（C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6）、6 歳以上小児 [B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4 及び B702 試験；5.3.5.4.6]、成人（A201；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301；5.4.8 承認時概要 367 頁、A401；5.4.8 承認時概要 400 頁、A402；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601；5.4.8 承認時概要 422 頁）及び外国の 1 歳以上 6 歳未満小児（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）における発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.26、27、28 及び 29 に示す。

肝機能障害、発疹、下痢及び腹痛に関連する有害事象及び副作用に関して、本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児における発現率は本邦の 6 歳以上小児、成人又は外国の 1 歳以上 6 歳未満小児とそれぞれ類似していた。

表 2.7.4.2.26 肝機能障害に関連する有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	n/N	%	n/N	%
6 歳以上小児 [†]				
ALT 増加	3/228	1.3	0	0
AST 増加	2/228	0.9	0	0
成人 [‡]				
ALT 増加	19/505	3.8	14/505	2.8
ALT 異常	2/505	0.4	0	0
AST 増加	10/506	2.0	6/506	1.2
AST 異常	2/506	0.4	0	0
γ-GTP 増加	14/463	3.0	9/463	1.9
γ-GTP 異常	1/463	0.2	0	0
外国の 1 歳以上 6 歳未満小児 [§]				
ALT 増加	3/578	0.52	2/578	0.52
AST 増加	6/578	1.04	5/578	1.04

日本語版 MedDRA ver. 6.1

本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児で該当する有害事象及び副作用はなかった。

[†] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[‡] A201；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301；5.4.8 承認時概要 367 頁、A401；5.4.8 承認時概要 400 頁、A402；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601；5.4.8 承認時概要 422 頁

[§] 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

^{||} 母数は安全性評価症例数

表 2. 7. 4. 2. 27 発疹に関連する有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	n/N	%	n/N	%
1 歳以上 6 歳未満小児 [†]				
局所性表皮剥脱	1/137	0.7	0	0
紅色汗疹	2/137	1.5	0	0
紅斑	1/137	0.7	0	0
発疹	4/137	2.9	1/137	0.7
蕁麻疹	6/137	4.4	0	0
6 歳以上小児 [‡]				
丘疹	1/230	0.4	0	0
紅色汗疹	1/230	0.4	0	0
湿疹	4/230	1.7	0	0
中毒性皮疹	1/230	0.4	0	0
蕁麻疹	5/230	2.2	1/230	0.4
成人 [§]				
薬疹	1/523	0.2	0	0
湿疹	4/523	0.8	0	0
手掌紅斑	1/523	0.2	0	0
発疹	4/523	0.8	1/523	0.2
蕁麻疹	4/523	0.8	0	0
外国の 1 歳以上 6 歳未満小児				
皮膚炎	10/578	1.73	0	0
湿疹（Eczema）	13/578	2.25	0	0
湿疹（Eczematous Dermatitis）	2/578	0.35	2/578	0.35
紅斑	1/578	0.17	0	0
紅色汗疹	1/578	0.17	0	0
光線過敏性反応	0/578	0.00	0	0
膿皮症	1/578	0.17	0	0
発疹	24/578	4.15	3/578	0.52
蕁麻疹	14/578	2.42	2/578	0.35

日本語版 MedDRA ver. 6.1

[†] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6

[‡] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[§] A201；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301；5.4.8 承認時概要 367 頁、A401；5.4.8 承認時概要 400 頁、A402；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601；5.4.8 承認時概要 422 頁

^{||} 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

表 2. 7. 4. 2. 28 下痢に関連する有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	n/N	%	n/N	%
1 歳以上 6 歳未満小児 [†]				
下痢	13/137	9.5	0	0
6 歳以上小児 [‡]				
下痢	4/230	1.7	0	0
成人 [§]				
下痢	17/523	3.3	4/523	0.8
軟便	7/523	1.3	5/523	1.0
外国の 1 歳以上 6 歳未満小児				
下痢	55/578	9.52	4/578	0.69

日本語版 MedDRA ver. 6.1

[†] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6

[‡] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[§] A201；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301；5.4.8 承認時概要 367 頁、A401；5.4.8 承認時概要 400 頁、A402；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601；5.4.8 承認時概要 422 頁

^{||} 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

表 2. 7. 4. 2. 29 腹痛に関連する有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	n/N	%	n/N	%
1 歳以上 6 歳未満小児 [†]				
腹痛	3/137	2.2	0	0
6 歳以上小児 [‡]				
腹痛	14/230	6.1	0	0
上腹部痛	2/230	0.9	0	0
成人 [§]				
腹痛	7/523	1.3	2/523	0.4
上腹部痛	13/523	2.5	5/523	1.0
外国の 1 歳以上 6 歳未満小児				
腹痛	49/578	8.48	6/578	1.04

日本語版 MedDRA ver. 6.1

[†] C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6

[‡] B501 試験； 5.4.8 承認時概要 460 頁、B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験（治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期；5.3.5.2.8）、B701 試験；5.3.5.4.4、B702 試験；5.3.5.4.6

[§] A201；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301；5.4.8 承認時概要 367 頁、A401；5.4.8 承認時概要 400 頁、A402；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601；5.4.8 承認時概要 422 頁

^{||} 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

2.7.4.2.1.12 安全率

モンテルカストの開発では、概括安全度を安全性の主要評価項目とした。概括安全度は、投与終了時（又は中止時）に、治験薬投与期間中に発現した副作用の有無、程度及び重篤度を総合して判定した。1 歳以上 6 歳未満小児の概括安全度において安全性に問題なしと判定された症例の割合（安全率）は、いずれの年齢においても 90%以上であり、また 6 歳以上小児の安全率と同様であったことから、モンテルカストが年齢に関係なく安全であることが示された（表 2.7.4.2.30）。

表 2.7.4.2.30 小児における安全率のまとめ

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

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及び重要な有害事象の詳細は、各試験の治験総括報告書に記載した。1 歳以上 6 歳未満小児における記載箇所を表 2.7.4.2.31 に示す。

表 2.7.4.2.31 個別有害事象の治験総括報告書における記載箇所

治験番号	C511	C512	C601
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満 小児第Ⅱ相オープン試験	1 歳小児第Ⅱ相 非盲検非対照試験	1 歳以上 6 歳未満 小児長期投与試験
資料番号	5.3.5.2.2	5.3.5.2.4	5.3.5.2.6
記載箇所（セクション）	12.3.2	11.6.2	11.6.2

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値

試験別のモンテルカスト投与前後における臨床検査値の推移を表 2.7.4.3.1 に示し、全体での推移を表 2.7.4.3.2 に示す。投与前後の比較において有意な変動を示した項目は C511 試験；5.3.5.2.2 では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び好酸球、C601 試験；5.3.5.2.6 では好酸球及び ALT であった。これらはいずれも安全性上問題となる変動ではなかった。C512 試験；5.3.5.2.4 では有意に変動した項目はなかった。また、全体での投与前後の比較において、安全性上問題となる変動はなかった。

表 2.7.4.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児における試験別の臨床検査値の推移

治験番号	C511 試験；5.3.5.2.2	C512 試験；5.3.5.2.4	C601 試験；5.3.5.2.6
治験課題名	2 歳以上 6 歳未満小児 第Ⅱ相オープン試験	1 歳小児第Ⅱ相 非盲検非対照試験	1 歳以上 6 歳未満小児 長期投与試験
臨床検査実施症例数	48	17	72
赤血球数（×10 ⁴ /mm ³ ）	473.04±35.53 464.10±28.74 [*]	482.12±43.64 485.00±36.04	466.9 ±32.0 ³⁾ 469.7 ±26.1 ³⁾
ヘモグロビン（g/dL）	12.99±0.85 12.74±0.77 [*]	11.71±1.56 11.68±1.38	12.6 ±0.7 ³⁾ 12.7 ±0.7 ³⁾
ヘマトクリット（%）	38.10±2.70 37.45±2.13 [*]	35.98±4.12 35.88±3.27	37.3 ±2.1 ³⁾ 37.7 ±1.9 ³⁾
白血球数（/mm ³ ）	9503.13±2415.73 9319.17±2681.61	11602.35±4658.19 10460.59±3890.15	9148.7 ±2460.4 ³⁾ 9274.1 ±2707.3 ³⁾
血小板数（×10 ⁴ /mm ³ ）	32.13±8.63 33.13±8.04	37.49±12.55 38.86±15.53	34.7 ±9.1 ³⁾ 32.9 ±8.8 ³⁾
好中球（%）	44.35±12.93 45.43±11.44	36.36±14.05 37.45±13.51	39.6 ±10.1 ³⁾ 43.2 ±14.0 ³⁾
リンパ球（%）	42.61±12.43 43.09±11.42	53.26±14.58 51.52±13.59	47.6 ±10.5 ³⁾ 45.8 ±13.4 ³⁾
単球（%）	5.01±2.27 5.00±2.16	5.35±2.33 6.81±2.32	5.4 ±2.4 ³⁾ 5.2 ±2.4 ³⁾
好酸球（%）	6.14±4.69 4.77±3.31 [*]	3.52±2.43 2.66±2.15	6.3 ±4.9 ³⁾ 4.5 ±3.5 ^{*3)}
好塩基球（%）	0.76±0.76 0.63±0.52	0.61±0.45 0.46±0.44	0.7 ±0.6 ³⁾ 0.5 ±0.6 ³⁾
総蛋白（g/dL）	7.06±0.39 6.96±0.46	6.91±0.46 7.08±0.61	6.9 ±0.4 6.9 ±0.5
アルブミン（g/dL）	4.55±0.35 ¹⁾ 4.48±0.36 ¹⁾	4.47±0.33 4.43±0.39	4.4 ±0.3 4.5 ±0.3
総ビリルビン（mg/dL）	0.40±0.17 0.36±0.14	0.35±0.16 0.32±0.12	0.39±0.14 0.40±0.14
AST（IU/L）	29.10±6.37 28.63±4.99	38.82±20.06 32.88±6.89	30.4 ±5.3 31.4 ±6.5
ALT（IU/L）	13.02±4.72 13.00±4.60	21.41±26.62 14.94±6.74	13.2 ±4.2 14.4 ±5.0 [*]
BUN（mg/dL）	12.31±3.44 12.45±3.50	10.22±3.76 10.09±3.70	11.5 ±3.1 11.9 ±3.6
CK（IU/L）	140.02±56.76 ²⁾ 142.38±64.86 ²⁾	178.53±81.71 143.12±71.06	133.7 ±56.0 ⁴⁾ 145.6 ±112.4 ⁴⁾
血清クレアチニン （mg/dL）	0.37±0.10 0.37±0.12	0.25±0.08 0.25±0.08	0.32±0.12 0.32±0.12
ALP（IU/L）	—	735.94±156.40 1351.18±2590.41	721.5 ±188.3 ⁴⁾ 769.8 ±303.0 ⁴⁾

平均±標準偏差（上段：投与前、下段：投与後又は中止時） * p<0.05（投与前後の比較）

¹⁾ 症例数 46 例 ²⁾ 症例数 47 例 ³⁾ 症例数 70 例 ⁴⁾ 症例数 71 例

表 2.7.4.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児¹⁾ における臨床検査値の推移

検査項目	単位	投与前		投与後又は中止時		変化量の 95%信頼区間
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	
赤血球数	×10 ⁴ /mm ³	135	471.0 ±35.0	135	469.6 ±28.9	-5.7, 3.0
ヘモグロビン	g/dL	135	12.6 ±1.0	135	12.6 ±0.9	-0.1, 0.1
ヘマトクリット	%	135	37.4 ±2.7	135	37.4 ±2.3	-0.4, 0.3
白血球数	/mm ³	135	9583.7 ±2893.6	135	9439.6 ±2873.2	-655.1, 366.8
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	135	34.1 ±9.5	135	33.7 ±9.8	-2.0, 1.2
好中球	%	135	40.9 ±11.9	135	43.3 ±13.2	-0.2, 5.0
リンパ球	%	135	46.5 ±12.2	135	45.6 ±12.9	-3.3, 1.5
単球	%	135	5.2 ±2.3	135	5.3 ±2.3	-0.4, 0.5
好酸球	%	135	5.9 ±4.6	135	4.4 ±3.3	-2.2, -0.9
好塩基球	%	135	0.7 ±0.7	135	0.6 ±0.6	-0.3, 0.0
総蛋白	g/dL	137	6.9 ±0.4	137	7.0 ±0.5	-0.1, 0.1
アルブミン	g/dL	135	4.5 ±0.3	135	4.5 ±0.3	-0.1, 0.0
総ビリルビン	mg/dL	137	0.39±0.15	137	0.38±0.14	-0.03, 0.01
AST	IU/L	137	31.0 ±9.2	137	30.6 ±6.2	-1.9, 1.1
ALT	IU/L	137	14.1 ±10.4	137	14.0 ±5.1	-1.8, 1.4
BUN	mg/dL	137	11.6 ±3.4	137	11.9 ±3.6	-0.4, 0.9
CK	IU/L	135	141.6 ±61.2	135	144.2 ±93.0	-14.7, 19.9
血清クレアチニン	mg/dL	137	0.33±0.11	137	0.33±0.12	-0.01, 0.01
ALP	IU/L	89	723.1 ±181.2	89	954.4 ±1345.9	-49.8, 512.3

¹⁾ C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6

2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値異常変動における副作用は血中 ALP 増加 2 例（2.2%）であった。アイソザイム分析の結果は、それぞれ正常パターン及び一過性高 ALP 血症のパターンを示した。その他に 1 件、血中 ALP 増加が発現したが、本剤との因果関係は「たぶんなし」と判定された。血中 ALP の推移を表 2.7.4.3.3 に示す。詳細は各治験総括報告書に記載した（C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6）。

表 2.7.4.3.3 血中アルカリホスファターゼの推移

試験 番号	症例 番号	性別	年齢	ALP (IU/L)					因果関係
				投与前	4 週後	8 週後	追跡 1	追跡 2	
C511	24	女児	3 歳	619	7319	—	3203 ¹⁾	701 ²⁾	否定できない
C512	25	男児	1 歳 2 ヶ月	857	11380	—	6641 ³⁾	997 ⁴⁾	否定できない
C601	26	女児	2 歳 4 ヶ月	637	3438	2680	733 ⁵⁾	—	たぶんなし

¹⁾ 終了後 20 日目 ²⁾ 終了後 81 日目 ³⁾ 終了後 14 日目 ⁴⁾ 終了後 47 日目 ⁵⁾ 終了 3 ヶ月後
C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4、C601 試験；5.3.5.2.6

2.7.4.4 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

1 歳以上 6 歳未満小児を対象とした 3 試験の治験実施計画書において、バイタルサイン、身体的所見を観察項目として挙げていなかったが、治験責任医師等による観察において、異常所見は

なかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

試験及び背景因子別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.7.7 及び表 2.7.4.7.8 ; 2.7.4.7 付録に示し、背景因子及び種類別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.7.9～表 2.7.4.7.11 ; 2.7.4.7 付録に示す。

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

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 自覚症状・他覚所見

性別の有害事象発現率は、女児が 89.5% (34/38 例)、男児が 88.9% (88/99 例) であった。副作用発現率は女児が 5.3% (2/38 例)、男児が 1.0% (1/99 例) であった。以上のように、有害事象発現率及び副作用発現率に性差はほとんどなかった。

年齢別の有害事象発現率は、1 歳児が 93.5% (29/31 例)、2 歳児が 95.7% (22/23 例)、3 歳児が 87.5% (28/32 例)、4 歳児が 85.7% (24/28 例)、5 歳児が 82.6% (19/23 例) であった。副作用発現率は 1 歳児が 0% (0/31 例)、2 歳児が 0% (0/23 例)、3 歳児が 3.1% (1/32 例)、4 歳児が 3.6% (1/28 例)、5 歳児が 4.3% (1/23 例) であった。年齢別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

体重別の有害事象発現率は、15 kg 以上が 85.1% (57/67 例)、15 kg 未満が 92.9% (65/70 例) であった。副作用発現率は 15 kg 以上が 3.0% (2/67 例)、15 kg 未満が 1.4% (1/70 例) であった。体重別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

重症度別の有害事象発現率は、軽症が 92.1% (58/63 例)、中等症が 86.5% (64/74 例) であった。副作用発現率は軽症が 3.2% (2/63 例)、中等症が 1.4% (1/74 例) であった。重症度別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

合併症の有無別の有害事象発現率は、アレルギー合併症ありが 91.6% (87/95 例)、なしが 83.3% (35/42 例)、非アレルギー合併症ありが 84.0% (21/25 例)、なしが 90.2% (101/112 例) であった。副作用発現率は、アレルギー合併症ありが 3.2% (3/95 例)、なしが 0% (0/42 例)、非アレルギー合併症ありが 4.0% (1/25 例)、なしが 1.8% (2/112 例) であった。合併症の有無別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

2.7.4.5.1.2 臨床検査値異常変動

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

用発現率は、女児が 2.6% (1/38 例)、男児が 1.0% (1/99 例) であった。有害事象発現率及び副作用発現率に性差はほとんどなかった。

年齢別の有害事象発現率は、1 歳児が 16.1% (5/31 例)、2 歳児が 39.1% (9/23 例)、3 歳児が 3.1% (1/32 例)、4 歳児が 14.3% (4/28 例)、5 歳児が 17.4% (4/23 例) であり、2 歳児の有害事象発現率が高かった ($p=0.0128$ 、Fisher の直接確率法による一様性の検討)。副作用発現率は、1 歳児が 3.2% (1/31 例)、2 歳児が 0% (0/23 例)、3 歳児が 3.1% (1/32 例)、4 歳児が 0% (0/28 例)、5 歳児が 0% (0/23 例) であり、年齢別の副作用発現率は類似していた。

体重別の有害事象発現率は、15 kg 以上が 13.4% (9/67 例)、15 kg 未満が 20.0% (14/70 例) であった。副作用発現率は、15 kg 以上が 0% (0/67 例)、15 kg 未満が 2.9% (2/70 例) であった。体重別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

重症度別の有害事象発現率は、軽症が 15.9% (10/63 例)、中等症が 17.6% (13/74 例) であった。副作用発現率は、軽症が 0% (0/63 例)、中等症が 2.7% (2/74 例) であった。重症度別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

合併症の有無別の有害事象発現率は、アレルギー合併症ありが 17.9% (17/95 例)、なしが 14.3% (6/42 例)、非アレルギー合併症ありが 20.0% (5/25 例)、なしが 16.1% (18/112 例) であった。副作用発現率は、アレルギー合併症ありが 2.1% (2/95 例)、なしが 0% (0/42 例)、非アレルギー合併症ありが 4.0% (1/25 例)、なしが 0.9% (1/112 例) であった。合併症の有無別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

2.7.4.5.2 外因性要因

併用薬の有無別の自覚症状・他覚所見の有害事象発現率は、テオフィリン併用ありが 89.0% (97/109 例)、なしが 89.3% (25/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 89.2% (116/130 例)、なしが 85.7% (6/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 85.2% (52/61 例)、なしが 92.1% (70/76 例) であった。副作用発現率は、テオフィリン併用ありが 0.9% (1/109 例)、なしが 7.1% (2/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 2.3% (3/130 例)、なしが 0% (0/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 4.9% (3/61 例)、なしが 0% (0/76 例) であった。併用薬の有無別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

併用薬の有無別の臨床検査値異常変動の有害事象発現率は、テオフィリン併用ありが 16.5% (18/109 例)、なしが 17.9% (5/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 16.2% (21/130 例)、なしが 28.6% (2/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 18.0% (11/61 例)、なしが 15.8% (12/76 例) であった。副作用発現率は、テオフィリン併用ありが 0.9% (1/109 例)、なしが 3.6% (1/28 例)、気管支拡張薬併用ありが 1.5% (2/130 例)、なしが 0% (0/7 例)、吸入クロモグリク酸ナトリウム併用ありが 1.6% (1/61 例)、なしが 1.3% (1/76 例) であった。併用薬の有無別の有害事象発現率及び副作用発現率は類似していた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤を食後投与すると、空腹時投与に比べて C_{max} は 36～39%低下し、 T_{max} は 3.4～4.1 時間

遅延したが、 $AUC_{0-\infty}$ はほぼ同様であった（2.7.1.2.3 食事の影響についての検討）。本剤は 1 日 1 回投与で長期に使用される薬剤であるため、食事の影響は臨床上特に問題にならないと考えられる。また、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6 では、本剤をスプーン 1 杯程度の柔らかい食物とともに服用することを可能としたが、有効性・安全性に特に問題はなかった。

薬物間の相互作用については、フェノバルビタールの反復投与によりモンテルカストの $AUC_{0-\infty}$ は約 40%減少することが知られており（5.4.8 承認時概要 327 頁）、モンテルカスト 5 mg CT の添付文書に記載されている。したがって、本剤の添付文書にも記載して注意を喚起する。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

該当せず。

2.7.4.5.5 過量投与

安全性を評価する 3 試験のうち、C511 試験；5.3.5.2.2 において過量投与（8 mg）の報告が 1 例あったが、過量投与に関連する有害事象の発現はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

1 歳以上 6 歳未満小児の 8 週間投与（C601 試験；5.3.5.2.6）において、効果は減弱せず、安全性にも問題なかった（2.7.6.3）。また、6 歳以上小児長期投与試験において、長期投与した場合に効果は減弱せず、安全性にも問題なかった（2.7.6.5）。更に、外国における成人臨床試験において、本剤を長期投与した場合に効果は減弱せず、投与終了後のリバウンド現象はないことが確認された（5.4.8 承認時概要 550 頁）。

2.7.4.5.8 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

安全性を評価する 3 試験において、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすか又は精神機能に障害を与える可能性がある副作用は発現せず、本剤が精神機能に障害を与える可能性は低いと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

モンテルカストは平成9年（1997年）7月31日にメキシコで初めて承認されて以来、平成19年（2007年）3月31日現在、世界109ヵ国で気管支喘息の適応で、また50ヵ国以上でアレルギー性鼻炎の適応で承認されている。

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

モンテルカスト 4 mg 細粒剤は、外国において6ヵ月以上6歳未満の気管支喘息患者、6ヵ月以上6歳未満のアレルギー性鼻炎の患者に対して市販されている。また、モンテルカスト 4 mg CT は2歳以上6歳未満の喘息患者及びアレルギー性鼻炎の患者に対して市販されている。本項では本申請の対象年齢に相当する6歳未満の患者集団における市販後経験について、焦点を当てて記載する。

2.7.4.6.1 全世界における市販後の経験

本項については、シングレア錠 10／キプレス錠 10／シングレアチュアブル錠 5／キプレスチュアブル錠 5 第■回安全性定期報告書（調査単位期間：1年間*）[5.3.6.5]中の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report；以下、PSUR）（第■回調査単位期間：6ヵ月間*）をもとに記載する。

2.7.4.6.1.1 使用患者数

全世界において、平成9年（1997年）9月の市販開始から平成19年（2007年）1月30日までに販売されたモンテルカスト 4 mg 細粒剤、4 mg CT、5 mg CT 及び 10 mg FCT の総販売数量は約95億（剤型単位）個であり、これは1人の患者がモンテルカストを1日1剤型単位服用したとすると約2,600万人・年に処方されたことに相当する。各剤型別の販売数量及び推定使用患者数を表2.7.4.6.1に示す。なお、モンテルカスト製剤は1日1回投与であることから、推定使用患者数（人・年）＝販売数量／365として算出した。

表 2.7.4.6.1 販売数量及び推定使用患者数（全世界）
（市販開始から2007年1月30日まで）

剤型	販売数量	推定使用患者数（人・年）
4 mg 細粒剤（包）	98,008,982	268,518
4 mg CT（錠）	749,428,792	2,053,230
5 mg CT（錠）	1,856,926,094	5,087,469
10 mg FCT（錠）	6,834,878,475	18,725,694
合計	9,539,242,343	26,134,911

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.4.6.1.2 副作用

平成9年（1997年）9月の市販開始から平成19年（2007年）1月30日の間に、規制当局及び医療従事者からの自発報告として18,286例の副作用が報告された。各器官別大分類の副作用の報告数を年齢別（2歳未満、2歳以上6歳未満、6歳以上15歳未満及び成人を含む総数）に表2.7.4.6.2に示す。

表 2.7.4.6.2 副作用* 一覧（市販開始から2007年1月30日まで）

器官別大分類	2歳未満		2歳以上6歳未満		6歳以上15歳未満		総数(全年齢層)**	
	報告数	%†	報告数	%†	報告数	%†	報告数	%†
血液及びリンパ系障害	8	3	23	1	38	1	258	1
心臓障害	3	1	25	1	50	2	586	3
先天性、家族性及び遺伝性障害	1	0	1	0	8	0	61	0
耳及び迷路障害	1	0	17	1	37	1	232	1
内分泌障害	1	0	3	0	3	0	27	0
眼障害	5	2	36	2	92	3	366	2
胃腸障害	60	21	297	14	567	19	2,963	16
全身障害及び投与局所様態	66	23	637	29	458	15	3,517	19
肝胆道系障害	1	0	8	0	23	1	251	1
免疫系障害	1	0	20	1	35	1	233	1
感染症及び寄生虫症	16	5	169	8	179	6	979	5
傷害、中毒及び処置合併症	49	17	547	25	197	6	1,853	10
臨床検査	8	3	46	2	168	6	1,054	6
代謝及び栄養障害	10	3	41	2	66	2	308	2
筋骨格系及び結合組織障害	1	0	71	3	181	6	1,287	7
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	0	3	0	5	0	54	0
神経系障害	44	15	362	17	708	23	3,578	20
妊娠、産褥及び周産期の状態	0	0	0	0	0	0	121	1
精神障害	67	23	530	24	593	19	2,632	14
腎及び尿路障害	4	1	61	3	84	3	391	2
生殖系及び乳房障害	2	1	7	0	26	1	236	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	16	5	201	9	318	10	2,326	13
皮膚及び皮下組織障害	56	19	291	13	539	18	3,073	17
社会環境	1	0	2	0	5	0	17	0
外科及び内科処置	45	15	114	5	113	4	350	2
血管障害	1	0	21	1	38	1	340	2
総報告数	291	—	2,176	—	3,044	—	18,286	—

* 1 報告に複数の器官別大分類に分類される有害事象が含まれる場合がある。したがって、すべての器官別大分類の報告数合計が入手した総報告数を上回る場合がある。

** 成人を含む。

† 各年齢区分における構成%を示す。

年齢によって基礎状態が異なること、また、特に2歳未満の年齢群で報告数が少ないことから、年齢群間で副作用を一律に比較することはできない。しかし、小児における器官別大分類別の副作用の分布を、年齢が不明である報告を含め、すべての年齢群を統合した場合と比較すると、ほぼ類似していた。すなわち、6歳未満の小児患者群（2歳未満及び2歳以上6歳未満）において

副作用報告数の多かった器官別大分類は、「感染症及び寄生虫症」、「全身障害及び投与局所様態」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「精神障害」、「神経系障害」、「胃腸障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分布していた。これらの報告の割合が高かった器官別大分類の分布は、6 歳以上の小児患者群（6 歳以上 15 歳未満）及びすべての年齢群を統合した場合における分布とほぼ類似していた。

これらのことから、モンテルカストの投与を受けた 6 歳未満の小児における器官別大分類別の副作用発現パターンは、6 歳以上の小児及びすべての年齢での副作用発現パターンと大きな違いはないと考えられる。

以上より、6 歳未満の小児患者群におけるモンテルカストの安全性プロファイルは、6 歳以上の小児患者群及びすべての年齢群の安全性プロファイルと同等であることが推測される。

2.7.4.6.1.3 未知で重篤な副作用

モンテルカストの市販開始から平成 19 年（2007 年）1 月 30 日の間に、規制当局及び医療従事者から 6 歳未満又は 4 mg 用量が投与された患者において、212 例の未知で重篤な副作用が報告された。未知で重篤な副作用を器官別に集計した一覧を表 2.7.4.6.3 に示す。

モンテルカストを投与した 6 歳未満の小児で新たな知見は得られなかった。症例の概要は一覧として 5.3.6.6 に示す。

表 2.7.4.6.3 6 歳未満又は 4 mg を投与された症例における未知で重篤な副作用一覧
(市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで)

器官別大分類	報告数*
血液及びリンパ系障害	14
心臓障害	12
耳及び迷路障害	3
内分泌障害	3
眼障害	6
胃腸障害	35
全身障害及び投与局所様態	48
免疫系障害	6
免疫系障害	5
感染症及び寄生虫症	36
傷害、中毒及び処置合併症	23
臨床検査	1
代謝及び栄養障害	11
筋骨格系及び結合組織障害	12
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3
神経系障害	63
精神障害	41
腎及び尿路障害	11
血管障害	45
皮膚及び皮下組織障害	31
社会環境	1
外科及び内科処置	16
血管障害	4
総報告数	212

* 1 報告に複数の器官別大分類に分類される有害事象が含まれる場合がある。したがって、すべての器官別大分類の報告数合計が入手した総報告数を上回る場合がある。

2.7.4.6.1.4 肝機能不全患者

第 回 PSUR 調査単位期間中、6 歳未満の小児肝機能不全患者において副作用報告はなかった。

企業中核データシート（CCDS）においても、特に肝機能不全患者に対する注意を記載していない。なお、CCDS の「用法、用量」の項には軽症から中等症の肝機能不全患者において用量調節が必要ないことを記載している。

2.7.4.6.1.5 腎機能不全患者

第 回 PSUR 調査単位期間中、6 歳未満の小児腎機能不全患者において副作用報告はなかった。

CCDS においても、特に腎不全患者に対する注意は記載していない。なお、CCDS の「用法、用量」の項には腎機能不全患者において用量調節が必要ないことを記載している。

2.7.4.6.1.6 薬物相互作用

第■回 PSUR 調査単位期間中、6 歳未満の小児患者において、モンテルカストとの薬物相互作用に関する報告はなかった。

2.7.4.6.1.7 薬物過量投与

第■回 PSUR 調査単位期間中、モンテルカストの投与を受けていた患者における薬物過量投与の報告が 124 例に確認された。これら 124 例の内訳は、急性過量投与（年齢別の承認用量を上回る投与量の単回投与と定義）が 80 例、慢性過量投与（年齢別の承認用量を上回る投与量の反復投与と定義）が 44 例であり、急性過量投与では 11 例（うち 2 歳未満；なし、2 歳以上 6 歳未満；7 例）、慢性過量投与では 30 例（うち 2 歳未満；3 例、2 歳以上 6 歳未満；14 例）に副作用が認められた。

急性過量投与により副作用を発現した症例での投与量は、10 mg から 80 mg の範囲（1 例では投与量が不明）であった。患者の年齢は生後 4 ヶ月から 12 歳であった。

慢性過量投与により副作用を発現した症例は、年齢別の推奨用量を超えるモンテルカストを処方された患者、あるいはモンテルカストの用量を保護者が故意又は誤って増量した患者に関するものであった。患者の年齢は生後 3 ヶ月から 14 歳（1 例では患者年齢が不明）であった。

慢性過量投与の報告を検討した結果、急性過量投与及び慢性過量投与では、特異的な有害事象のパターンは認められなかった。急性過量投与の 86%（69/80 例）、慢性過量投与の 32%（14/44 例）では、副作用の発現はなかった。発現した副作用の大多数は、CCDS の副作用の項に記載されていた。

なお、CCDS の「過量投与」の項では、「過量投与時の治療法に関し、特に有用な情報はない。慢性喘息に対する試験では最高 200 mg/日を 22 週間にわたり成人患者に投与した。また、短期投与試験では最高 900 mg/日を約 1 週間投与したが、臨床上問題となる有害事象は発現しなかった。市販後経験及び臨床試験においてモンテルカストを少なくとも 1,000 mg 投与した小児の急性過量投与が報告された。小児で発現した臨床及び検査所見は、成人と年長小児患者の安全性プロファイルと同様であった。過量投与の多くの症例で有害事象の報告はなかった。認められた有害事象で多いものは、腹痛、傾眠、口渇、頭痛、嘔吐及び精神運動亢進であった。」と記載されている。

2.7.4.6.1.8 死亡

第■回 PSUR 調査単位期間中、モンテルカストを投与した全年齢層の患者で 8 例の死亡例が報告された。各症例の概要を以下に記載し、一覧として表 2.7.4.7.12；2.7.4.7 付録に示す。なお、7 例目の報告は本邦の症例であった。

（2 歳未満の患者：1 例）

1 例目の患者（13 ヶ月齢、男児）は、モンテルカスト細粒剤（用量、投与期間及び適応症は

不明)の投与を受けていた。併用薬はピメクロリムス、フルチカゾン及び硫酸アルブテロールであった。その後、患者は死亡した。死因は不明であった。

この報告ではこれ以上の情報がなかったため、適切な評価を行うことはできなかった。

(2歳以上15歳未満の患者：1例)

2例目の患者(5歳、女児)は、喘息、鉄分補充及び血清鉄低下の病歴がありモンテルカスト 4 mg を1日2回服用していた。別の被疑療法としてカルボシステインがあった。他の併用薬には、ブデソニドとホリン酸(+)鉄ポリマルトースがあった。病理学報告書には浮腫、血液“petechias”及び気管支閉塞の所見はなく、死因は不明と記載された。患者の主治医である小児科医と免疫専門小児科医によれば、薬物相互作用の疑いはなく、死因がモンテルカストと関連があるとは考えていないとのことであった。本報告は薬物過量投与としても報告された。

この報告ではこれ以上の情報がなかったため、適切な評価を行うことはできなかった。

(15歳以上64歳未満の患者：2例)

3例目の患者(16歳、男性)は、モンテルカスト 10 mg 錠(1日の総投与量、投与期間及び適応症は不明)の投与を受けていた。20■■年■■月■■日頃、患者は発作時救命用インヘラーを持っていなかったため、急性喘息発作で入院し死亡した。死因は急性喘息発作であった。報告者である薬剤師は、患者の事象とモンテルカストは何も関係ないと言明した。

この患者について報告された死因は喘息クリーゼであった。報告者は、この事象はモンテルカストと関連性はないと考えた。

4例目の患者(25歳、男性)は、モンテルカスト(用量、投与期間及び適応症は不明)を受けていた。その後、患者は肺塞栓症を発現し死亡した。死因は肺塞栓症であった。

この報告ではこれ以上の情報がなかったため、適切な評価を行うことはできなかった。

(64歳以上の患者：4例)

5例目の患者(78歳、女性)は、ハウスダスト・ダニ・アレルギーと花粉アレルギーがあり、喘息とアレルギー性鼻炎の治療として20■■年■■月■■日からモンテルカスト1日10 mg を受けた。併用薬には、ブデソニド、長時間作動型 β_2 作動薬、鼻吸入用コルチコステロイドがあった。同年に患者は広汎性悪性新生物を発現し死亡した。死因は新生物であった。

この患者について報告された死因は悪性新生物であり、モンテルカスト投与との関連性は示唆されなかった。

6 例目の患者（65 歳前後、男性）は、約 2 ヶ月前に心臓発作、バイパス手術及び人工弁置換術の既往歴がある医師であった。20 年 月 日、米国メルク社社員がモンテルカスト細粒剤について当医師と話し合い、細粒剤の見本を医師に提示した。医師は細粒剤の袋に指を入れて味見をした。約 2 時間後、医師は心臓発作を起こした。心肺蘇生術は成功しなかった。死因は心臓発作であった。報告医師は、患者の心臓発作はモンテルカストと関連性はないと考えた。

心筋梗塞及び心臓手術という既往歴から明らかなように、患者が心血管病態の基礎疾患を有したことを特に考慮すれば、本事象とモンテルカスト投与との関連性はないとする担当医の判定は妥当と考えた。

7 例目の患者（87 歳、男性）は本邦における症例で、モンテルカスト（用量及び適応症は不明）の投与を受けていた気腫と気管支喘息の患者であった。併用薬にはテオフィリン、フドス테인、カルボシステイン及び塩酸ツロブテロールがあった。20 年 月 日、患者は腸閉塞のため結腸造瘻術を受け、回復した。その後、患者の状態は悪化し、3 日後に死亡した。死因は慢性肺性心による心不全であった。報告者は、腸閉塞及び慢性肺性心による心不全はモンテルカストと明らかに関連がないと考えた。

死因は慢性肺性心による心不全であった。報告者は、患者の事象はモンテルカストと関連がないと考えた。

8 例目の患者（67 歳、女性）は、モンテルカスト 1 日 10 mg（投与期間及び適応症は不明）を受けていた。併用薬には、アトルバスタチンカルシウム、フェキソフェナジン（+）塩酸シュードエフェドリン、レボフロキサシン、escitalopram oxalate 及び塩酸イミプラミンであった。その後、患者は腹痛、錯乱状態、肝毒性、高ビリルビン血症及び黄疸により死亡した。

この患者が、肝機能異常と関連するとされる脂質低下療法など肝機能障害に関連する併用療法に加え、肝不全と関連するとされるレボフロキサシンを受けていたことに注目すべきである。この報告ではこれ以上の情報がなかったため、適切な評価を行うことはできなかった。

2.7.4.6.1.9 Churg-Strauss 症候群（以下、CSS）

第 回 PSUR 調査単位期間中、6 歳未満の小児患者において CSS に関する報告はなかった。

なお、同一年齢層の患者において市販開始から平成 19 年（2007 年）3 月 31 日の間には、2 例の CSS が報告された。これらの報告について CSS の診断基準 [5.4.33～35] に照らし合わせて評価を行ったが、いずれの報告も十分な臨床データがなかった。1 例目は患者の母親が「代理人によるミュンヒハウゼン症候群」であり、2 例目の患者はアナフィラキシー反応を発現し、患者の好酸球数がモンテルカスト投与前よりも減少していたにもかかわらず「CSS の疑い」と報告されたことから、2 例とも CSS とは考えにくかった。これら 2 例の概要は以下のとおりだった

2.7 臨床概要

[5.3.6.3]。

1 例目の患者（35 ヵ月、女児）は、副鼻腔炎、鉄欠乏性貧血、環境アレルギー及び喘息増悪のための入院の既往があった。19■■年■■月頃、1 日 1 回モンテルカスト 5 mg CT が投与された。患者は 1 歳の時に喘息と診断された。プロピオン酸フルチカゾン吸入及び点鼻、アルブテロールが併用された。患者は過去に間欠的な経口ステロイド薬治療を行っていた。モンテルカスト投与開始後、経口ステロイド薬は投与されなかった。転帰は未回復であった。報告医は患者の母親が代理人によるミュンヒハウゼン症候群であり、母親から得た病歴が正確ではないかもしれないこと、服薬状況が問題となりえることを述べた。

2 例目の患者（4 歳、男児）は、20■■年■■月■■日より喘息に対して 1 日 1 回モンテルカスト 5 mg CT が投与された。フマル酸ホルモテロールとブデソニドが併用された。2 日後にアナフィラキシー反応様の斑点、顔面浮腫、咳嗽、疲労が発現し、CSS が疑われた。9 日後にモンテルカストが中止され、プレドニゾンとクレマスチンが投与された。14 日後の検査では、モンテルカスト治療前よりも好酸球数は低下していた。

第■■回 PSUR 調査単位期間中、30 例の CSS が報告された。各症例の概要は、一覧として表 2.7.4.7.13 ; 2.7.4.7 付録に示す。なお、29 例目及び 30 例目の報告は本邦の症例であった。

これらのすべての報告について CSS の診断基準 [5.4.33~35] に照らし合わせて評価を行った。

十分な臨床データがなかったために評価ができなかった症例も存在したが、最終的に 8 例の CSS が確認された。このうち 6 例で CSS の診断基準を満たし、2 例で突発的な「不完全型」CSS と考えられた。8 例の内訳は女性 7 例（88%）、男性 1 例（12%）であった。年齢の中央値は 58 歳で、分布は 29 歳から 75 歳であった。モンテルカスト療法の開始前に CSS と診断された患者の報告 1 件を含め、8 例すべてがモンテルカストの治療開始前に喘息に罹患していた。残り 7 例では、喘息の重症度は提示されなかった。しかし、患者 4 例で経口ステロイド薬の治療歴があり、1 例では喘息の罹患期間が 6 年であった。8 例中 6 例では、モンテルカストの開始前から CSS の兆候があったことが記録から明白であった。モンテルカストの治療開始前に CSS と診断された患者のほかに、残り 5 例でモンテルカストの治療開始前から CSS の兆候である喘息増悪（2 例）、副鼻腔炎（2 例）、鼻ポリープ（2 例）、及び感覚鈍麻/末梢性ニューロパシー（2 例）が記録された。更に、3 例で鼻炎／アレルギー性鼻炎の治療歴があった。8 件中少なくとも 5 件で全身ステロイド薬が使用されたことから、これらの患者は重度の喘息患者であると考えられた。2 例では、吸入ステロイド薬が投与されていた。残りの 1 例に関しては、患者が吸入或は経口ステロイド薬の投与の既往歴があるかどうか示されなかった。

第■■回 PSUR 調査対象期間中における CSS の報告率は約 1.1 件（100,000 延べ患者投与年数当たり）であり、第■■回の PSUR と一致した。また、過去の CSS に関する報告全体と比較すると報告率は低下している。第■■回 PSUR 調査対象期間中に評価した報告は、過去の報告及びロ

イコトリエン受容体拮抗薬による治療を受けた患者で発現した CSS に対する評価とも一致していた。以上より、これまでの見解と同様、CSS はこれらの患者の原疾患の顕在化が原因であると考えられ、モンテルカストにより新たに発現したものではないことを再確認した。

モンテルカストの市販開始から平成 19 年（2007 年）1 月 30 日までを対象にした PSUR を用いて、CSS 全報告例について検討した。PSUR のデータによると、CSS の報告数は合計 513 例であった。これらの報告について CSS の診断基準 [5.4.33～35] に照らし合わせて評価を行った結果を表 2.7.4.6.4 に示す。247 例は CSS の診断基準を満たしているか、又は突発的な「不完全型」CSS の可能性を示していた。1 例を除き、すべてがモンテルカストによる治療の開始前に喘息に罹患していた。これらの CSS 基準を満たしていた 247 例の報告のうち 152 例では、モンテルカストによる治療の開始前に、先行する CSS、鼻茸、好酸球増多、副鼻腔炎、喘息の悪化、肺浸潤等の CSS の兆候を示していた。また、247 例の報告のうち 146 例では、全身性ステロイド薬による治療歴があり、当該患者の多くが重症喘息に罹患していたことがうかがわれた。

表 2.7.4.6.4 全世界における本薬の市販後 CSS 報告の概要

CSS 報告総数	513
診断基準を満たしていた症例又は「不完全型」CSS	247
喘息患者／CSS の症例数	246*/247
モンテルカストによる治療前に CSS の徴候を示していた症例／CSS の症例数	152/247
全身性コルチコステロイドによる治療歴があった症例／CSS の症例数	146/247

*1 例はアレルギー性鼻炎と診断され、喘息の既往歴はなかったが、重症の気管支炎に罹患していた。

これまでのところ、CSS と喘息治療との関連性について述べた 4 文献 [5.4.21～24] が発表されている。

- 米国食品医薬品局（FDA）との共同で米国国立衛生研究所（NIH）により開催された 2 日間のワークショップのまとめ（文献並びに FDA に提出された自発報告を含む） [5.4.21]
- Mayo クリニックロチェスターデータベースにおける患者の概説 [5.4.22]
- 2 件の公表情報のまとめ [5.4.23 及び 5.4.24]

いずれの文献においても、CSS の発現が報告されている喘息治療薬の間には化学構造の共通性がないこと、またステロイド薬の漸減と CSS 症状の発現に強い相関性がみられたことから、多くの喘息患者では、顕在化していなかった CSS 又はステロイド薬投与中止と同時に沈静化し

ていた原疾患の顕在化による CSS のいずれかであるという見解が示された。更に Lilly ら [5.4.23] によると、現在入手しているデータから、ほとんどすべての CSS の症例は、(1) 全身性ステロイド薬投与中止後に臨床症状が悪化、(2) 他の治療法による喘息治療が良好であるために、全身性ステロイド投薬を回避した結果としての血管炎の発現、(3) 全身性ステロイド療法と無関係な血管炎の悪化、の 3 つのカテゴリのうちのいずれかに該当するとしている。以上のことから、4 文献の著者は全員、データからは吸入ステロイド薬及びモンテルカストを含むロイコトリエン拮抗薬による喘息治療と CSS の発現との間の因果関係は支持できないと結論づけている。

米国メルク社のデータベースに含まれる自発報告のうち、喘息と診断されモンテルカストが投与された患者のうち完全な情報が記されているすべての CCS の報告において、モンテルカストによる治療と CSS の発現との因果関係を裏付ける証拠はみられず、この結論は文献データと一致していた。米国メルク社は入手した CSS の報告について継続的に検討しているが、CSS はモンテルカストによる治療よりも先に存在していて、大半の患者では最も一般的な CSS の初期の臨床的特徴である喘息に対してモンテルカストによる治療が行われているのであって、CSS はモンテルカスト投与により新規に引き起こされたものではないという企業の見解を支持している。

2.7.4.6.2 本邦における使用経験

本項については、第■回安全性定期報告書（調査単位期間：1 年間*）[5.3.6.5] に基づき記載する。

2.7.4.6.2.1 本邦における使用患者数

平成 13 年（2001 年）8 月 31 日の市販開始から平成 19 年（2007 年）1 月 30 日までの本邦におけるモンテルカスト 10 mg FCT 及び 5 mg CT の総販売数量は約 4 億 8000 万錠であり、これは 1 人の患者がモンテルカストを 1 日 1 錠服用した場合、約 133 万人・年の患者に処方されたことになる。

本邦における発売以降の販売数量及び推定使用患者数を表 2.7.4.6.5 に示す。

なお、本剤は 1 日 1 回投与であることから、推定使用患者数（人・年）＝販売数量／365 とし
て算出した。

表 2.7.4.6.5 販売数量及び推定使用患者数（本邦）
（市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで）

剤型	販売数量	推定使用患者数（人・年）
5 mg CT（錠）	102,632,872	281,186
10 mg FCT（錠）	384,168,400	1,052,516
合計	486,801,272	1,333,702

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.4.6.2.2 本邦における副作用

市販開始から 2007 年 1 月 30 日までに、1,336 例 1,841 件（10 mg FCT ; 1,049 例 1,457 件、5 mg CT ; 287 例 384 件）の副作用が報告された。器官別大分類による副作用発現件数一覧を表 2.7.4.6.6 に示す。

本邦において 6 歳以上の小児患者に使用される 5 mg CT 及び成人患者に使用される 10 mg FCT の器官別大分類による副作用発現件数を比較したが、小児患者に特有の副作用発現パターンは認められなかった。

表 2.7.4.6.6 副作用発現件数一覧（市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで）

器官別大分類	10 mg FCT		5 mg CT	
	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)
血液及びリンパ系障害	15	1.03	1	0.26
心臓障害	55	3.77	2	0.52
耳及び迷路障害	5	0.34	1	0.26
眼障害	17	1.17	5	1.30
胃腸障害	187	12.83	80	20.83
全身障害及び投与局所様態	151	10.36	20	5.21
肝胆道系障害	50	3.43	7	1.82
免疫系障害	2	0.14	0	0.00
感染症及び寄生虫症	3	0.21	1	0.26
臨床検査	106	7.28	23	5.99
代謝及び栄養障害	14	0.96	3	0.78
筋骨格系及び結合組織障害	83	5.70	19	4.95
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	0.00	1	0.26
神経系障害	195	13.38	51	13.28
妊娠、産褥及び周産期の状態	2	0.14	0	0.00
精神障害	58	3.98	28	7.29
腎及び尿路障害	51	3.50	21	5.47
生殖系及び乳房障害	22	1.51	3	0.78
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	106	7.28	23	5.99
皮膚及び皮下組織障害	320	21.96	90	23.44
外科及び内科処置	0	0.00	1	0.26
血管障害	15	1.03	4	1.04
合計	1,457	100.00	384	100.00

2.7.4.6.2.3 本邦における重篤な副作用

市販開始から平成 19 年（2007 年）1 月 30 日までに、10 mg FCT 投与例で 124 例 151 件、5 mg CT 投与例で 10 例 13 件の重篤な副作用が報告された。各症例の概要は、一覧として表 2.7.4.7.14 ; 2.7.4.7 付録に示す。10 mg FCT で発現した重篤な副作用を、表 2.7.4.6.7 に示す。また 5 mg CT で発現した重篤な副作用については、事象ごとに患者の性別、年齢とともに表 2.7.4.6.8 に示す。このうちの 2 例（頭痛、悪心、口渇、スティーブンス・ジョンソン症候群）

については情報が不足していたため、厚生労働省には未完了報告という形で報告した。

5 mg CT で発現した重篤な副作用は収集数が少なく比較することは難しいが、器官別大分類で 10 mg FCT と比較した場合、小児に特有な事象は認められなかった。

表 2.7.4.6.7 重篤な副作用（10 mg FCT）（市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで）（その 1）

器官別大分類	基本語	発現件数	構成比（%）
血液及びリンパ系障害	貧血*	1	0.67
	溶血性貧血*	1	0.67
	溶血性尿毒症症候群*	1	0.67
	好酸球増加症候群*	1	0.67
	血小板減少症*	4	2.65
心臓障害	不整脈*	1	0.67
	心房細動*	1	0.67
	動悸	2	1.33
	頻脈*	1	0.67
	心室性期外収縮*	1	0.67
耳及び迷路障害	突発難聴*	1	0.67
眼障害	結膜炎*	1	0.67
胃腸障害	下痢	2	1.33
	胃炎*	1	0.67
	吐血*	1	0.67
	嘔吐	2	1.33
全身障害及び投与局所様態	胸痛*	1	0.67
	歩行障害*	1	0.67
	全身性浮腫	1	0.67
	倦怠感	1	0.67
	発熱*	5	3.32
肝胆道系障害	肝機能異常	11	7.29
	肝機能異常*	1	0.67
	急性肝炎*	1	0.67
	胆汁うっ滞性肝炎	1	0.67
	劇症肝炎*	1	0.67
	肝細胞障害*	1	0.67
	黄疸	3	1.99
	肝障害	3	1.99
	肝障害*	1	0.67
免疫系障害	アナフィラキシーショック*	2	1.33
感染症及び寄生虫症	肺炎*	1	0.67
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.67
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.67
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.67
	血中乳酸脱水素酵素増加*	1	0.67
	心電図異常*	1	0.67
	好酸球数増加*	1	0.67
	肝機能検査異常	1	0.67
	血小板数減少*	1	0.67
	体重増加*	1	0.67
代謝及び栄養障害	食欲不振*	2	1.33
	糖尿病*	1	0.67
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛*	1	0.67
	筋痛	4	2.65
	四肢痛*	1	0.67
	横紋筋融解*	2	1.33

表 2.7.4.6.7 重篤な副作用（10 mg FCT）（市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで）（その 2）

器官別大分類	基本語	発現件数	構成比（%）
神経系障害	浮動性めまい	1	0.67
	味覚異常*	1	0.67
	てんかん*	2	1.33
	顔面痙攣*	1	0.67
	頭痛	1	0.67
	頭痛*	1	0.67
	多発性単神経障害*	1	0.67
	失神*	1	0.67
	振戦*	1	0.67
妊娠、産褥及及び周産期の状態	流産*	2	1.33
精神障害	自殺念慮*	1	0.67
	自殺企図*	2	1.33
腎及び尿路障害	好酸球性膀胱炎*	1	0.67
生殖系及び乳房障害	前立腺炎*	1	0.67
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	急性呼吸不全*	1	0.67
	アレルギー性肉芽腫性血管炎	35	23.18
	喘息*	2	1.33
	呼吸困難*	1	0.67
	好酸球性肺炎*	1	0.67
	急性好酸球性肺炎*	2	1.33
	咯血*	1	0.67
	間質性肺疾患*	1	0.67
	胸水*	1	0.67
	肺出血*	1	0.67
皮膚及び皮下組織障害	薬疹	1	0.67
	多形紅斑*	1	0.67
	皮下出血	1	0.67
	発疹	3	1.99
	紅斑性皮疹	1	0.67
	全身性皮疹*	1	0.67
	スティーブンス・ジョンソン症候群*	1	0.67
	蕁麻疹	1	0.67
血管障害	血管炎*	1	0.67
総件数		151	100

日本語版 MedDRA ver. 9.1

* 2007 年 1 月時点で添付文書の使用上の注意に記載のない副作用

表 2.7.4.6.8 重篤な副作用（5 mg CT）（市販開始から 2007 年 1 月 30 日まで）

器官別大分類	基本語	性別	年齢	発現件数	構成比（%）
胃腸障害	血便排泄*	女児	7	1	7.70
	悪心	女児	8	1	7.70
全身障害及び投与局所 様態	口渇	女児	8	1	7.70
肝胆道系障害	肝機能異常	男児	10	1	7.70
	肝機能異常	男児	8	1	7.70
	肝機能異常	男児	10	1	7.70
神経系障害	痙攣	男児	11	1	7.70
	頭痛	女児	8	1	7.70
皮膚及び皮下組織障害	多形紅斑*	女児	10	1	7.70
	紅斑性皮疹	男児	10	1	7.70
	スティーブンス・ジョンソン 症候群*	女児	9	1	7.70
	中毒性皮疹	男児	16	1	7.70
	蕁麻疹	男児	6	1	7.70
総件数				13	100

日本語版 MedDRA ver.9.1

* 2007 年 1 月時点で添付文書の使用上の注意に記載のない副作用

2.7.4.6.2.4 本邦における肝機能不全患者

10 mg FCT投与例を対象としたその他の特定使用成績調査（高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者）において、調査開始から [REDACTED]（2007年1月30日）までに収集された全症例2,385例のうち、2,374例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例のうち、肝機能障害を有する患者は234例（9.86%）であった。肝機能障害を有する患者234例のうち、副作用は6例8件で発現し、副作用発現症例率は2.56%であった。その内訳は「肝機能異常」5例5件、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」1例3件であった。発現した副作用の重篤度は「肝機能異常」1件が重篤であり、臨床検査値異常変動症例であった。その他7件の副作用はいずれも非重篤であり、特異的な副作用の発現傾向はみられなかった。

5 mg CT 投与例を対象に肝機能障害を有する患者に対する調査は特定使用成績調査として実施していないが、長期使用に関する調査において収集症例 1,212 例のうち、肝機能障害を有する患者を 3 例収集した。これら 3 例で副作用の発現はなかった。

2.7.4.6.2.5 本邦における腎機能不全患者

10 mg FCT投与例を対象としたその他の特定使用成績調査（高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者）において、調査開始から [REDACTED]（2007年1月30日）までに収集された全症例2,385例のうち、2,374例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例のうち、腎機能障害を有する患者は108例（担当医師が腎機能障害を有すると判断した患者：88例、担当医師が腎機能障害を有すると判断した患者以外で投与前血清クレアチニン値1.3 mg/dL以上を示した患者20例）（4.55%）であった。腎機能障害を有する患者108例のうち、副作用は7例10件（6.48%）で

発現した。担当医師が腎機能障害を有すると判断した患者88例のうち、6例9件（6.82%）で副作用が発現し、その内訳は「不眠症」、「咳嗽」、「湿性咳嗽」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「感覚鈍麻」、「そう痒性皮疹」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ異常」、「肝機能異常」及び「そう痒症」が各1件であった。また、担当医師が腎機能障害を有すると判断した患者以外で投与前血清クレアチニン値1.3 mg/dL以上を示した患者20例のうち、1例1件（5.00%）で副作用が発現し、その内訳は「動悸」1件であった。これら腎機能障害を有する患者で発現した副作用の重篤度は「動悸」1件が重篤であり、その他9件の副作用はいずれも非重篤であり、特異的な副作用の発現傾向はみられなかった。

5 mg CT 投与例を対象に腎機能障害を有する患者に対する調査は特定使用成績調査として実施していないが、長期使用に関する調査において収集症例 1,212 例のうち、腎機能障害を有する患者を 4 例収集した。これら 4 例で副作用の発現はなかった。

2.7.4.6.2.6 本邦における薬物相互作用

第■回安全性定期報告書の調査単位期間に薬物相互作用に関する報告はなかった。

2.7.4.6.2.7 本邦における薬物過量投与

第■回安全性定期報告書の調査単位期間中、10 mg FCT 及び 5 mg CT が過量投与（各々の承認用量を超えた量を投与）された症例について、検討した結果を以下に述べる。

本調査単位期間にモンテルカスト製剤が過量投与された症例のうち、副作用が発現した症例は 10 例（22 件）であった。年齢は 8 歳が 3 例、12 歳が 2 例、10 歳、11 歳及び 13 歳が各 1 例、小児 1 例、不明 1 例であった。その内訳は、「食欲不振」、「咽喉頭疼痛」、「筋痙縮」、「倦怠感」及び「発熱」が各 2 件、「食欲減退」、「ジスキネジー」、「傾眠」、「喘息」、「腹痛」、「嚥下障害」、「咳嗽後嘔吐」、「顔面腫脹」、「口渇」、「好酸球数増加」、「血沈亢進」及び「頭痛」が各 1 件であった。「頭痛」1 件の重篤性は重篤で、その他 21 件の副作用はいずれも非重篤であり、特に問題となる事象はなかった。

このうち重篤とされた 1 例（12 歳、男児）は、10 mg FCT を約 1 年間投与後に頭痛を発現したもので、精査目的にて入院したことから重篤とされた。モンテルカストの投与を中止しボルタレン坐剤を投与することにより発現 4 日後に回復した。

2.7.4.6.2.8 本邦における死亡

第■回安全性定期報告書の調査単位期間中、モンテルカストに起因しない慢性肺性心による死亡症例が 1 例あった。本症例は、2.7.4.6.1.8 死亡の項に記載した 7 例目の報告と同一症例であり、その概要を以下に再掲した。

7 例目の患者（87 歳、男性）は本邦における症例で、モンテルカスト（用量及び適応症は不明）の投与を受けていた気腫と気管支喘息の患者であった。併用薬にはテオフィリン、フドステ

イン、カルボシステイン及び塩酸ツロブテロールがあった。20■■年■■月■■日、患者は腸閉塞のため結腸造瘻術を受け、回復した。その後、患者の状態は悪化し、3日後に死亡した。死因は慢性肺性心による心不全であった。報告者は、腸閉塞及び慢性肺性心による心不全はモンテルカストと明らかに関連がないと考えた。

死因は慢性肺性心による心不全であった。報告者は、患者の事象はモンテルカストと関連がないと考えた。

2.7.4.6.2.9 本邦における CSS

第■■回安全性定期報告書の調査単位期間中に報告された CSS は 6 例 6 件であり、累積収集体数は 34 例 35 件であった。各症例の概要は、一覧として表 2.7.4.7.15 ; 2.7.4.7 付録に示す。なお、23 例目及び 34 例目の症例は、それぞれ 2.7.4.6.1.9 Churg-Strauss 症候群に記載されている 30 例目及び 29 例目の報告と同一症例である。本調査単位期間に収集した 6 例の内訳は、本剤投与中止後に症状が軽快又は回復した症例が 4 例、本剤投与中止後に発現した症例でその後、軽快した症例が 1 例及び本剤投与中止後、未回復であった症例が 1 例であった。これらの症例の中には要因を特定するための情報不足の症例や、診断の確定していない症例が含まれていた。

市販開始から 2007 年 1 月 30 日までに CSS に関して、5 mgCT 投与例及び 6 歳以上 15 歳未満の小児における報告はなく、すべて 10 mg FCT 投与例における報告であった。

現時点で得られている臨床所見及び臨床検査結果からは、今回の報告を含む 34 例すべての症例が CSS の診断基準 [5.4.33~35] を適切に満たしているとは言い難かった。また、本症状発現の原因として原疾患・合併症の顕在化、偶発症あるいは併用薬の関与などが考えられ、原因をモンテルカストのみに特定することは困難であった。

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）

1998 年 3 月 6 日から 2004 年 4 月 30 日までに治験薬副作用・感染症症例等報告制度に基づき報告した外国におけるモンテルカスト投与と関連する副作用を MedDRA ver. 6.1 の基本語に読み替え、一覧として 5.3.6.4 に示す。

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

市販後の副作用については、国によって当局への報告方法が異なること、推定使用患者数を特定することが難しいことから、国別の報告率を一律に比較することはできない。そこで、市販開始から同じ期間について、国内外の報告状況を比較した。

本邦においては、市販開始（2001 年 8 月 31 日）から 2007 年 1 月 30 日までのモンテルカストの推定患者数は、1,333,702 人・年であった（2.7.4.6.2.1）。この間、1,841 件の副作用が報告された。これにより、10 万人・年あたりに対して 138.0 件の副作用が報告されたことになる。

一方、全世界での市販開始から最初の約 5.5 年間（1997 年 9 月～2003 年 1 月）の副作用報告頻度は、10 万人あたりに対して 118.3 件であった。なお、本邦での発売は 2001 年 8 月であるた

め、全世界の副作用報告頻度の集計には、2001 年 8 月まで日本のデータは含まれていない。

以上のことから、本邦における推定患者数から算出した、市販後 5.5 年間の副作用報告頻度は、世界の他の国々の発売から同じ期間での発現頻度とほぼ同じであった。

次に、小児患者における副作用発現状況を比較するために、発売から 2007 年 1 月 30 日までの医療専門家及び規制当局から入手した、6 歳以上 15 歳未満（本邦で承認されている年齢）の患者の市販後報告について WAES データベースを検索し、国内外の器官別大分類別の報告数を表 2.7.4.6.9 に示す。器官別大分類では、本邦で最も頻度の高かった副作用は「皮膚及び皮下組織傷害」であり、合計 81 報が報告された。これらの報告のうち 3 件以外は重篤ではなく、その多くが発疹又は蕁麻疹であった。

全世界から入手される総報告数に較べて、本邦のみで入手される報告数は少ないため、一律に国内外の患者からの報告を比較することはできない。器官別大分類のうち、「胃腸障害」、「全身障害及び投与局所様態」、「神経系障害」、「精神障害」「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「皮膚及び皮下組織障害」等の報告頻度の高い副作用は国内外で同様であった。

表 2.7.4.6.9 本邦と本邦以外の国々での 6 歳以上 15 歳未満小児患者における副作用*

器官別大分類	本邦での報告数	% [†]	本邦以外の国々での 報告数	% [†]
血液及びリンパ系障害	1	<1	37	1
心臓障害	4	1	46	2
先天性、家族性及び遺伝性 傷害	1	<1	7	<1
耳及び迷路障害	1	<1	36	1
内分泌傷害	0	0	3	<1
眼障害	5	2	87	3
胃腸障害	59	21	508	18
全身障害及び投与局所様態	22	8	464	17
肝胆道系障害	9	3	14	1
免疫系障害	0	0	35	1
感染症及び寄生虫症	7	3	173	6
傷害、中毒及び処置合併症	10	4	186	7
臨床検査	11	4	156	6
代謝及び栄養障害	3	1	63	2
筋骨格系及び結合組織障害	17	6	164	6
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	1	<1	5	<1
神経系障害	31	11	677	24
精神障害	21	8	572	20
腎及び尿路障害	17	6	67	2
生殖系及び乳房障害	7	3	19	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	26	9	292	10
皮膚及び皮下組織障害	81	29	458	16
社会環境	0	0	5	<1
外科及び内科処置	12	4	103	4
血管障害	3	1	35	1
合計	278	100	2,793	100

1 報告に複数の器官別大分類に分類される有害事象が含まれる場合がある。したがって、すべての器官別大分類の報告数合計が入手した総報告数を上回る場合がある。

[†] 構成%を示す。

更に、器官別大分類のうち、「皮膚及び皮下組織障害」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「精神障害」について、市販開始から 2007 年 3 月 31 日までの 6 歳以上 15 歳未満（本邦で承認されている年齢）の患者の市販後副作用報告について、国内外での副作用名（基本語）と報告件数の比較を表 2.7.4.7.16～表 2.7.4.7.19；2.7.4.7 付録に示した。

実際に国内外でモンテルカストが投与された患者数が分からないこと、また本邦における報告数が全世界の報告数と比較して少数であること、各国により既知の副作用の取り扱い等の報告実態に相違があることなどから、単純に国内外における自発報告を比較することは困難である。

しかし、上記の相違はあるものの、国内外いずれにおいても全副作用のうち上記の 4 つの器官

別大分類の副作用がモンテルカストの副作用報告のほとんどを占めており、モンテルカストの安全性プロファイルは国内外でほぼ同様であった。

また、本邦以外の国々の市販後における「肝機能障害」、「発疹」、「下痢」、「腹痛」等の副作用自発報告について検討したところ、本申請年齢である1歳以上6歳未満と6歳以上の比較において目立った差異は認められず、両年齢層において安全性プロファイルは類似していると考えられた。更に、6歳以上15歳未満における国内外の比較を表2.7.4.7.20；2.7.4.7付録に示したが、安全性プロファイルは同様の傾向であった。

したがって、本邦においても1歳以上6歳未満と6歳以上の安全性プロファイルは同等であると推測された。

なお、本邦での1歳以上6歳未満の処方例(適応外使用)として、「発疹」、「全身性皮疹」、「皮膚剥脱」が各1例、「蕁麻疹」が3例の市販後における自発報告がされているが、「肝機能障害」、「下痢」、「腹痛」等についての報告は認められなかった。

2.7.4.6.5 結論

これまで入手した情報を評価したところ、モンテルカストは全般的に忍容性が高いことが示された。特に、2歳未満及び2歳以上6歳未満の小児患者における情報では、安全性プロファイルがそれ以上の年齢層の患者の安全性プロファイルと一致することが示唆された。また、20■■年■■月に終了した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）及び20■■年■■月に終了した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）における安全性プロファイルは、既に実施した6歳以上小児試験成績と同様に良好であり、モンテルカストの高い忍容性が示されている。

CSSについて検討したところ、全体的なCSSの報告頻度に変化はなく、第■■回PSURでの報告率は前回のPSURのCSS報告の頻度と一致した。また、過去のCSSに関する報告全体と比較すると報告率はかなり低下していた。以上より、これまでの見解と同様、CSSはこれらの患者の原疾患の顕在化が原因であると考えられ、モンテルカストにより新たに発現したものではないと考えられる。更に、CSSの好発年齢は30代～40代と考えられること[5.4.39]、喘息の発症からCSSと診断されるまでの期間の中央値は4年間であり、ロイコトリエン受容体拮抗薬の影響を受けないとの報告があることから[5.4.22]、本申請年齢の1歳以上6歳未満においては、大きな問題とはならないものとする。