

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）

国内外の6歳以上小児薬物動態試験の $AUC_{0-\infty}$ と体重の関係を用いた回帰分析に基づき、2歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者の臨床推奨用量を4 mgと推定した。この用量を用いて非盲検非対照の第Ⅱ相オープン試験を実施し、2歳以上6歳未満の小児用量4 mgの妥当性を検討した [5.3.5.2.2]。試験方法を表2.7.6.1.1に示す。

表 2.7.6.1.1 2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験の方法（その1）

項 目	内 容
治験の目的	1) 2歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者におけるモンテルカスト4 mg CTの4週間連続投与時の有効性、安全性を検討する。また、臨床症状（発作回数）及び併用薬の使用状況（治療点数）について、6歳以上の小児気管支喘息患者を対象として実施された第Ⅱ相オープン試験成績との類似性を検討する。 2) モンテルカスト4 mg CTの4週間投与終了後、Tmax 付近又は翌日での血漿中薬物濃度を測定し、2歳以上6歳未満の小児気管支喘息に対する本剤の用量4 mgの妥当性を検討する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 下記の条件を満たす小児気管支喘息患者を対象とする。 1) 年齢：2歳以上6歳未満。 2) 性別：不問。 3) 体重：10 kg 以上。 4) 入院・外来：不問。ただし、治験期間中はその環境を変えないこととする。 5) 重症度：日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の発作の程度、重症度、予後判定基準による軽症・中等症の患者。ただし、観察期間中に小発作以上の症状を有する患者。 6) 病型：不問。 7) 治験に参加する前に保護者（代諾者）から文書による同意を得た患者。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者は本治験から除外する。 1) 内服あるいは注射による副腎皮質ステロイド薬を連用している重症患者。 2) 吸入ステロイド薬を使用している患者。 3) 抗アレルギー薬を観察期開始前 2 週間以内に服用した患者（点鼻薬、点眼薬及びクロモグリク酸ナトリウムの吸入を除く）。 4) 持続型副腎皮質ステロイド薬を観察期前1年以内に使用した重症患者。 5) 減感作療法あるいは非特異的療法を開始して3ヵ月未満の患者。 6) 慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症等の合併症があり、薬効判定に支障をきたすと考えられる患者。 7) 本治験開始前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 8) 重篤な肝疾患、腎障害、心疾患及びその他の合併症のある患者。 9) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当であると判断した患者。
目標症例数	45 例
症例数設定根拠	本治験の主目的は、モンテルカスト4 mg CTの4週間投与時の有効性と安全性を推定することであった。有効性に関して、小発作回数の改善が6歳以上の小児で実施された第Ⅱ相オープン試験（B201試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）の4週時と同様であると仮定し、小発作回数の軽減を -2.286 ± 4.626 回／週、有意水準 5%（両側）、検出力 80%とすると必要症例数は35例となる。よって中止例も考慮し目標症例数を45例と設定した。
組入れ症例数	48 例
使用薬剤	モンテルカスト4 mg 含有 CT

表 2.7.6.1.1 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験の方法（その 2）

項 目	内 容
用法・用量	4 mg CT 1 錠を 1 日 1 回就寝前に服用した。本剤は口内で噛み砕いて服用した。なお、服用時に、水を飲んでも飲まなくても差し支えないこととした。
投与期間	観察期：2 週間、治療期：4 週間
併用薬及び療法	併用禁止薬 下記の薬剤は観察期及び治療期を通じて使用を禁止した。 1) クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、レピリナスト、ペミロラストカリウム等の抗アレルギー薬及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を持つ薬剤（点鼻薬、点眼薬及びクロモグリク酸ナトリウムの吸入を除く） 2) 吸入ステロイド薬 3) 持続型副腎皮質ステロイド薬 4) 他の治験薬 併用可能薬及び併用療法 下記薬剤及び療法は併用してもよいが、観察期及び治療期を通じて原則として同一成分のものを使用した。 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤はそのまま継続して差し支えないこととした。 2) 気管支拡張薬（キサンチン誘導体、抗コリン薬を含む） 剤型を問わず使用してもよいが、症状の程度に応じて適宜増減した。ただし、新規での連続投与は行わないこととした。 3) 非持続型副腎皮質ステロイド薬 内服及び注射に関しては、症状悪化のためやむを得ず新規投与、増量等を必要とする場合は、必要最小限にとどめ、その理由を症例報告書に付記した。 4) クロモグリク酸ナトリウム（吸入） 観察期前より使用している場合に限り併用を可能とした。また、新規には投与しないこととした。 5) 減感作療法及び非特異的療法 3 ヶ月以上前から継続的に実施している場合は、治験終了まで同一条件で実施する。また、新規には実施しないこととした。 6) 抗生物質 使用の際は必要最小限にとどめた。ただし、14 員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）の新規投与は不可とした。 7) 鎮咳・去痰薬 8) 漢方薬 既に投与している場合には、原則として治験終了まで用法・用量を変更しないこととした。また、新規に投与を実施しないこととした。
検査・観察項目	臨床症状〔発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状〕、理学的所見〔ラ音〕、併用薬〔気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬、その他の薬剤について名称、使用量、使用回数〕、自覚症状・他覚所見及び身体徴候、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、CK、血清クレアチニン；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣〕、血漿中薬物濃度

表 2.7.6.1.1 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験の方法（その 3）

項 目	内 容																																																																
検査・観察時期	<table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">治療期</th></tr><tr><th colspan="2">項目</th><th>2 週前</th><th>投与開始時</th><th>2 週</th><th>4 週終了時 又は中止時</th></tr><tr><td colspan="2">保護者（代諾者）からの同意</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">患者背景（身長・体重の測定）</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">適格性の確認</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr><tr><td>喘息 日記</td><td>交付 記載内容確認（臨床症状、治験 薬及び併用薬の服薬状況）</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>検査</td><td>ラ音 臨床検査 血漿中薬物濃度</td><td></td><td>● ●</td><td></td><td>● ● ●</td></tr><tr><td colspan="2">治験薬交付</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">有害事象</td><td colspan="2">←</td><td></td><td>→</td></tr><tr><td>評価 項目</td><td>改善度（1～2 週、3～4 週） 全般改善度 概括安全度 患者・保護者の印象</td><td></td><td></td><td>●</td><td>● ● ● ●</td></tr></table>							観察期		治療期		項目		2 週前	投与開始時	2 週	4 週終了時 又は中止時	保護者（代諾者）からの同意		●				患者背景（身長・体重の測定）		●				適格性の確認			●			喘息 日記	交付 記載内容確認（臨床症状、治験 薬及び併用薬の服薬状況）	●	●	●	●	検査	ラ音 臨床検査 血漿中薬物濃度		● ●		● ● ●	治験薬交付			●	●		有害事象		←			→	評価 項目	改善度（1～2 週、3～4 週） 全般改善度 概括安全度 患者・保護者の印象			●	● ● ● ●
		観察期		治療期																																																													
項目		2 週前	投与開始時	2 週	4 週終了時 又は中止時																																																												
保護者（代諾者）からの同意		●																																																															
患者背景（身長・体重の測定）		●																																																															
適格性の確認			●																																																														
喘息 日記	交付 記載内容確認（臨床症状、治験 薬及び併用薬の服薬状況）	●	●	●	●																																																												
検査	ラ音 臨床検査 血漿中薬物濃度		● ●		● ● ●																																																												
治験薬交付			●	●																																																													
有害事象		←			→																																																												
評価 項目	改善度（1～2 週、3～4 週） 全般改善度 概括安全度 患者・保護者の印象			●	● ● ● ●																																																												
評価方法（項目） 及び評価基準	有効性 ＜主要評価項目＞ ・小発作回数：患者の保護者（代諾者）により記載された喘息日記中の小発作回数^{*1} について、観察期 2 週間の平均小発作回数と治療期 3～4 週時のものとを比較してその変化量を算出した。 ＜副次評価項目＞ ・改善度：観察期 2 週間と治療期 2 週ごと（1～2 週、3～4 週）の臨床症状〔（小発作^{*1}・中発作^{*2}・大発作^{*3}）、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状〕及び併用薬の使用状況（治療点数）を比較して次の 6 分類で判定した。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化、6：判定不能 ^{*1} 軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数。 ^{*2} 明らかな喘鳴と陥没呼吸、呼吸困難がある症状の回数。 ^{*3} 著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める症状の回数。 ・全般改善度：改善度（臨床症状及び併用薬の使用状況により判定）の推移に患者及び保護者（代諾者）の印象を加味して下記の 6 分類で判定した。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化、6：判定不能 ・臨床症状（発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状）及び併用薬の使用状況（治療点数）：観察期 2 週間の合計回数、日数及び点数を観察期の値とし、治療期 3～4 週間（又は中止前-1～0 週）の合計回数、日数及び点数を観察期の値と比較して検討した。 ・ラ音（湿性及び乾性）及び末梢血中好酸球 投与開始時の値と 4 週終了時（又は中止時）の値を比較して検討した。 ・患者及び保護者（代諾者）の印象 4 週終了時（又は中止時）に、治験薬について患者及び保護者（代諾者）の全般的印象及びその理由を観察期と比較して、以下の 6 分類で喘息日記に記載するように指導した。 1：大変良くなった、2：良くなった、3：少し良くなった、4：変わらない、 5：悪くなった、6：判定不能 安全性 ＜主要評価項目＞ ・概括安全度 4 週終了時（又は中止時）に、治験薬投与期間中に新たに発現又は悪化した自覚症状・他覚所見、身体徴候及び臨床検査値異常変動等をもとに次の 5 分類で判定した。 1：安全性に問題なし、2：ほぼ安全、3：安全性に問題あり、4：安全ではない、 5：判定不能 ＜副次評価項目＞ ・有害事象、臨床検査値の推移 薬物動態 各患者におけるモンテルカスト 4 mg CT の 4 週投与終了後又は中止時の血漿中薬物濃度。																																																																

表 2.7.6.1.1 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験の方法（その 4）

項 目	内 容
解析方法	有効性 <主要評価項目> ・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について 1 標本 t 検定により観察期の値と投与後値を比較した。各測定時点の実測値及び観察期からの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量あるいは変化率について、1 標本 t 検定により検討した。 <副次評価項目> ・全般改善度、改善度：全般改善度及び改善度の判定分布、有効率（「著明改善」＋「中等度改善」の評価対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、全般改善度の 4 週投与時の有効率及び 2、4 週時の改善度の有効率を推定した。 ・臨床症状（大発作回数、中発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状）、併用薬の使用状況（治療点数）、吸入β刺激薬の治療点数：各測定時点の実測値及び観察期からの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量あるいは変化率について、1 標本 t 検定により検討した。 ・末梢血中好酸球：観察期の値と 4 週終了時又は中止時の実測値及び観察期からの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、4 週投与時の変化量あるいは変化率について、1 標本 t 検定により検討した。 ・ラ音（湿性及び乾性）：観察期の値と 4 週終了時又は中止時の推移をクロス表により集計し、4 週投与時の推移を検討した。 ・患者及び保護者（代諾者）の印象：患者及び保護者（代諾者）の印象は印象率（「大変良くなった」＋「良くなった」の評価対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、4 週投与時の患者及び保護者（代諾者）の印象率を推定した。 安全性 <主要評価項目> ・概括安全度：概括安全度の判定分布、安全率（「安全性に問題なし」の評価対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、安全率を推定した。 <副次的評価項目> ・有害事象：有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率及びその 95%信頼区間を求め、有害事象及び副作用発現率を推定した。 ・臨床検査値の推移：観察期と 4 週終了時又は中止時の実測値及び観察期からの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、4 週投与時の変化量あるいは変化率について 1 標本 t 検定により検討した。 薬物動態 各患者の測定値を算出し、本邦で実施された成人及び 9 歳以上 14 歳未満での小児気管支喘息患者の血漿中薬物濃度と比較検討を行った。
治験調整医師	代表： ()、他 7 名
実施施設	他 17 施設
治験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

2.7.6.1.1 用法・用量の設定根拠

国内外で実施された 6 歳以上小児薬物動態試験成績（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、036 試験；5.4.8 承認時概要 484 頁及び 039 試験；5.4.8 承認時概要 488 頁）に基づき、AUC_{0-∞}と体重との関係から回帰直線を算出し、2 歳以上 6 歳未満の小児の平均体重範囲において、6 歳以上小児の AUC_{0-∞}に最も近い AUC_{0-∞}が得られ、かつ成人の AUC_{0-∞}範囲内にある用量は 4 mg と推測され、4 mg を本試験での用量として選択した。

用法については、早朝の血漿中薬物濃度を高く維持し、モーニングディップを軽減するため 6 歳以上小児及び成人と同様に 1 日 1 回就寝前投与とした。

2.7.6.1.2 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.1.2 に、中止例及び有効性評価除外例の内訳をそれぞれ表 2.7.6.1.3 及び表 2.7.6.1.4 に示す。本試験では治験実施計画書に適合した集団（PPS）を主たる評価対象とした。

組入れ症例 48 例の全例について、保護者から文書による同意を取得した。中止例は 5 例であり、投与開始 2 週間以上の後に中止した症例が 3 例（副作用発現による中止が 2 例、最終来院日の 1 日のずれによるものが 1 例）、投与期間が 2 週間未満の中止例が 2 例（いずれも喘息による入院のため）であった（表 2.7.6.1.3）。投与開始 2 週間以上の後に副作用により中止となった 2 例は、1 例が頭痛・悪心によるもの、1 例は発疹によるものであった。

組入れ症例 48 例のすべてを安全性の評価対象とし、中止例 3 例を含む 5 例を有効性の評価から除外した（表 2.7.6.1.4）。有効性評価除外例の内訳は、投与開始 2 週間以上の後に副作用（頭痛・悪心）発現のため中止となった症例のうち選択基準違反（小発作なし）及び服薬基準違反（服薬率 50%）の 1 例、有害事象（喘息及び呼吸困難による入院）により投与 2 週間未満で中止となった 2 例、及び完了例で併用薬違反〔観察期から新規にクロモグリク酸ナトリウム（吸入）を使用〕の 2 例であった。

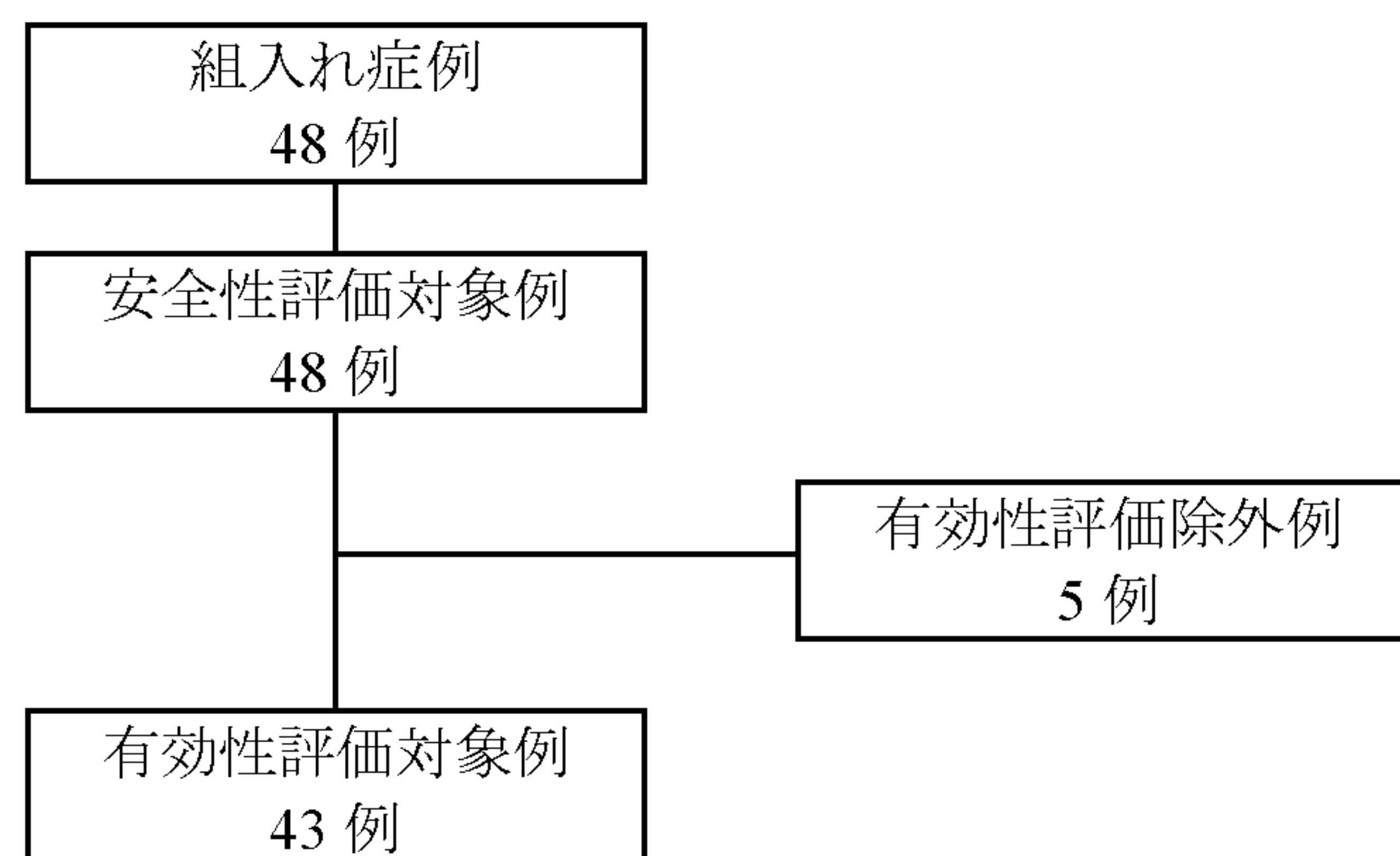


図 2.7.6.1.2 2 歳以上 6 歳未満小児第 II 相オープン試験における症例の内訳

表 2.7.6.1.3 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における中止例

組入れ例数	48		
完了例数 (%)	43 (89.6)		
投与期間	2 週間未満	2 週間以上	合計
中止例数	2	3	5
有害事象の発現	2	2	4
悪心及び頭痛		1 ^{*†}	1
喘息	1 [‡]		1
呼吸困難	1 [§]		1
発疹		1 [*]	1
来院日のずれ		1	1
入院による環境変化	2 ^{‡§}		2

- * 副作用発現症例
- † 有効性の評価から除外した (表 2.7.6.1.4)。
- ‡ 同一症例
- § 同一症例
- || 最終来院日が 1 日ずれたのみであり、有効性の評価対象例とした (表 2.7.6.1.4)。

表 2.7.6.1.4 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における評価除外例

	中止理由	評価除外理由	症例数	症状 全般	改善度	改善度		血漿中 薬物濃度
						1～2 週	3～4 週	
中止例	副作用	選択基準／服薬違反	1	×	×	×	×	○
	入院による 環境変化	2 週間未満で中止／ 他院入院により検体採取不可能	1	×	×	×		×
		2 週間未満で中止	1	×	×	×		○
中止例以外		併用薬違反	2	×	×	×	×	○
		有害事象（肺炎）による途中入院*	1	○	○	○	×	○
		血清検体を測定	1	○	○	○	○	×
		最終投与終了後 44.17 時間の採血	1	○	○	○	○	×
合計				5	5	5	6	3

- ：採用、×：不採用
- * 肺炎の影響が及んでいる 3～4 週時のデータを有効性の評価から除外した。

2.7.6.1.3 患者背景

本試験における患者背景を表 2.7.6.1.5 に示す。有効性評価対象例 43 例の性別は男児 31 例、女児 12 例で、平均年齢は 3.5±0.9 歳、平均体重は 16.7±3.6 kg であった。病型は 35 例（81.4%）がアトピー型、8 例（18.6%）が非アトピー型であり、重症度は軽症が 16 例（37.2%）、中等症が 27 例（62.8%）であり、罹病期間は 1 年未満が 7 例（16.3%）、1 年以上 2 年未満が 14 例（32.6%）、2 年以上 3 年未満が 11 例（25.6%）、3 年以上 4 年未満が 7 例（16.3%）、4 年以上 5 年未満が 3 例（7.0%）、5 年以上 6 年未満が 1 例（2.3%）であった。安全性評価対象例 48 例の患者背景は有効性評価対象例と類似していた。

表 2.7.6.1.5 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における患者背景

背景因子		有効性評価対象例数	安全性評価対象例数
総症例		43	48
性別	男児	31 (72.1)	35 (72.9)
	女児	12 (27.9)	13 (27.1)
年齢	2 歳	6 (14.0)	7 (14.6)
	3 歳	18 (41.9)	19 (39.6)
	4 歳	12 (27.9)	14 (29.2)
	5 歳	7 (16.3)	8 (16.7)
	平均±標準偏差	3.5±0.9	3.5±0.9
体重	15 kg 未満	11 (25.6)	13 (27.1)
	15 kg 以上 20 kg 未満	30 (69.8)	32 (66.7)
	20 kg 以上	2 (4.7)	3 (6.3)
	平均±標準偏差	16.7±3.6	16.8±3.8
病型	アトピー型	35 (81.4)	40 (83.3)
	非アトピー型	8 (18.6)	8 (16.7)
重症度	軽症	16 (37.2)	16 (33.3)
	中等症	27 (62.8)	32 (66.7)
アレルギー合併症	なし	11 (25.6)	11 (22.9)
	あり	32 (74.4)	37 (77.1)
罹病期間	1 年未満	7 (16.3)	8 (16.7)
	1 年以上 2 年未満	14 (32.6)	16 (33.3)
	2 年以上 3 年未満	11 (25.6)	11 (22.9)
	3 年以上 4 年未満	7 (16.3)	8 (16.7)
	4 年以上 5 年未満	3 (7.0)	3 (6.3)
	5 年以上 6 年未満	1 (2.3)	2 (4.2)
	平均±標準偏差	1.9±1.2	2.0±1.2
好酸球	6%未満	23 (53.5)	26 (54.2)
	6%以上	20 (46.5)	22 (45.8)
治療歴	なし	1 (2.3)	1 (2.1)
	気管支拡張薬	12 (27.9)	14 (29.2)
	予防薬＋気管支拡張薬	26 (60.5)	29 (60.4)
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	1 (2.3)	1 (2.1)
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	3 (7.0)	3 (6.3)

例数 (%) : () 内は有効性又は安全性評価対象例数に対する割合

2.7.6.1.4 有効性

本試験における有効性の主要評価項目として小発作回数を用いた。副次評価項目としては、臨床症状（発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状）、併用薬の使用状況（治療点数）、治療期 2 週ごとに、臨床症状、併用薬の使用状況より判定した改善度（1～2 週、3～4 週）、改善度の推移及び患者及び保護者の印象より判定した全般改善度、ラ音、末梢血中好酸球、患者及び保護者の印象を用いた。改善度及び全般改善度のうち「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合を有効率と定義した。

2.7.6.1.4.1 小発作回数（主要評価項目）

小発作回数の観察期からの推移を表 2.7.6.1.6 及び図 2.7.6.1.7 に示す。小発作回数は観察期が 4.85 ± 4.92 回／週であったものが、2 週時には 1.90 ± 4.91 回／週、4 週時又は中止時には 2.95 ± 5.02 回／週減少し、観察期と比較し、有意に改善した。

項目	観察期	2 週	4 週	4 週又は中止時
小発作回数 (回／週)	4.85 ± 4.92 (3.33, 6.36)	2.95 ± 3.73 (1.81, 4.10)	1.91 ± 3.23 (0.90, 2.91)	1.90 ± 3.20 (0.91, 2.88)
	2.50 (0.50, 19.00)	1.00 (0.00, 13.50)	0.50 (0.00, 13.50)	0.50 (0.00, 13.50)
変化量 (回／週)		$-1.90 \pm 4.91^*$ (-3.41, -0.38)	$-2.93 \pm 5.07^{**}$ (-4.51, -1.35)	$-2.95 \pm 5.02^{**}$ (-4.50, -1.41)
		-1.50^{**} (-14.00, 11.50)	-1.50^{***} (-15.00, 9.00)	-1.50^{***} (-15.00, 9.00)

上段：平均±標準偏差（95%信頼区間）、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ （観察期との比較、1 標本 t 検定）

下段：中央値（最小値, 最大値）、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ （観察期との比較、符号付順位和検定）

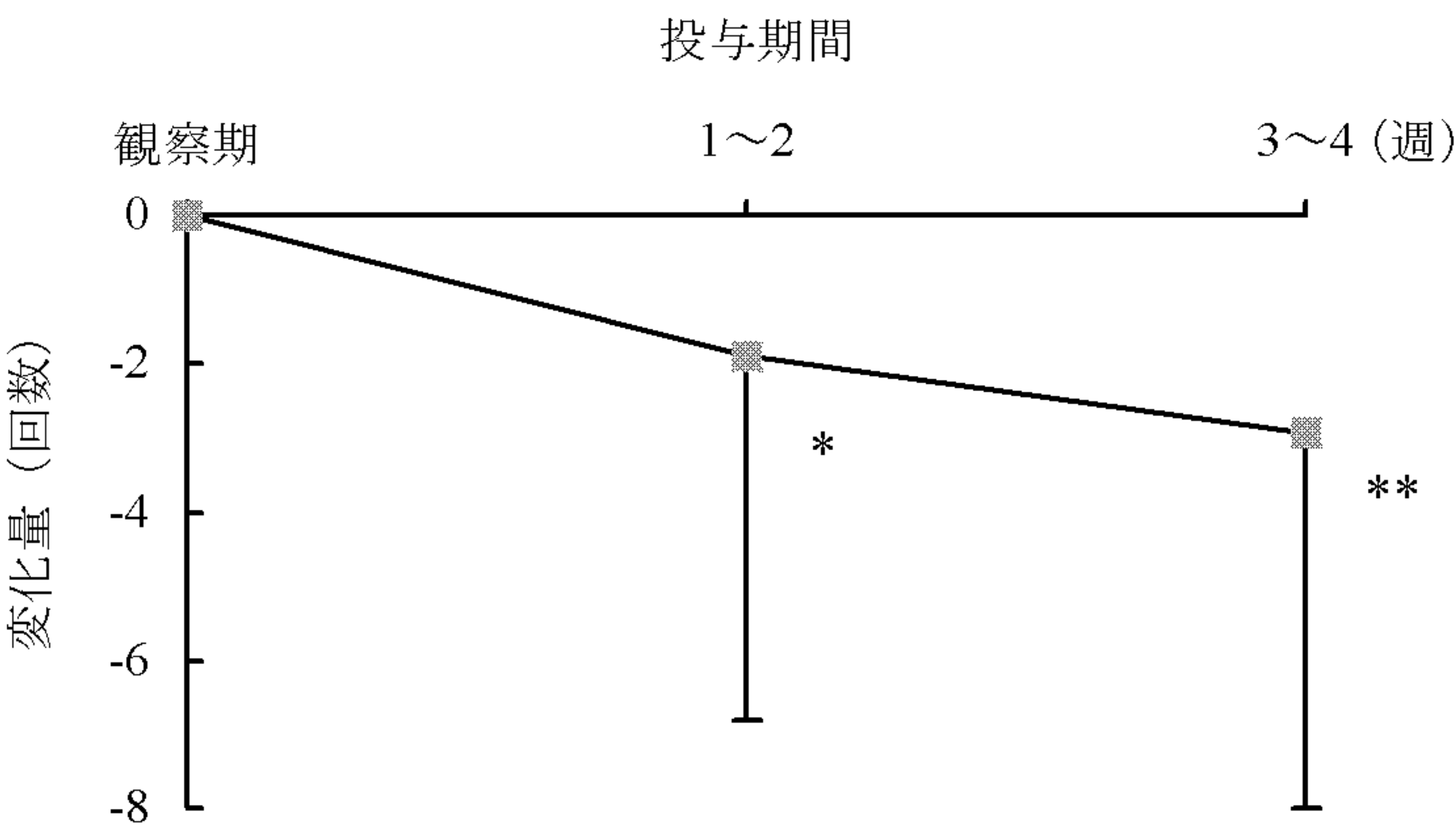


図 2.7.6.1.7 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における小発作回数の推移
N=43、平均－標準偏差 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ （観察期との比較、1 標本 t 検定）

2.7.6.1.4.2 副次評価項目

副次評価項目である全般改善度、時期別改善度、患者及び保護者の印象を表 2.7.6.1.8 に示す。また、臨床症状、治療点数（併用薬の使用状況）及び内服、吸入気管支拡張薬の使用状況の推移を表 2.7.6.1.9 及び図 2.7.6.1.10 に示す。

2 週時及び 4 週時の改善度の有効率はそれぞれ 65.1%（28/43 例）、66.7%（28/42 例）であった。

患者及び保護者の印象度の有効率は 58.1%（25/43 例）であった。更に、これらをもとに担当医師が判定した全般改善度の有効率は 69.8%（30/43 例）であった。

表 2.7.6.1.8 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における全般改善度、
時期別改善度、患者及び保護者の印象

全般改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
7	16.3	23	53.5	6	14.0	7	16.3	0	0	0	0	30	69.8
2 週時改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
6	14.0	22	51.2	6	14.0	5	11.6	4	9.3	0	0	28	65.1
4 週時改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
10	23.8	18	42.9	7	16.7	5	11.9	2	4.8	0	0	28	66.7
患者及び保護者の印象													
大変良くなった		良くなった		少し良くなった		変わらない		悪くなった		判定不能		印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
7	16.3	18	41.9	11	25.6	4	9.3	0	0	3	7.0	25	58.1

N：症例数

治療期 2 週間の平均治療点数は、観察期（37.68±21.63 点）に比べて 2 週時で 4.28±15.38 点減少、4 週時で 5.72±15.67 点減少した。観察期と比べて 2 週時では有意差はなかったが、4 週時では有意差があった。併用薬においては、内服気管支拡張薬の 2 週間の平均使用量は 2 週時及び 4 週時でそれぞれ 2.47±10.02 点、3.79±9.99 点減少した。観察期と比べて 2 週時では有意差はなかったが、4 週時では使用量が有意に減少（改善）した。また、吸入気管支拡張薬（吸入β刺激薬）においては、2 週時に使用量が有意に減少（改善）した。

その他の副次評価項目である臨床症状では、大発作を起こした症例はなく、大発作における推移を検討することはできなかった。中発作に関しては、観察期に中発作が 1 回以上あった症例について解析した結果、観察期に平均 2.50±1.63 回／週であったが、2 週時には 1.81±0.80 回／週、4 週時には 2.38±1.71 回／週有意に減少した。また、せきの回数も観察期と比べて 2 週時、4 週時で有意に減少した。

末梢血中好酸球数比率は、観察期には 6.14±4.87%であったものが投与終了時には 4.87±3.40%となり有意に減少した。ラ音は有意に改善しなかった。

表 2.7.6.1.9 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験におけるその他の評価項目

項目	投与前	2 週（変化量）	4 週（変化量）
中発作回数（回／週） [#]	2.50 ± 1.63	0.69 ± 1.75 ^{**} (-1.81 ± 0.80)	0.13 ± 0.23 ^{**} (-2.38 ± 1.71)
	2.00 (0.50, 6.00)	0 (0, 5.00) (-2.00 (-3.00, -0.50))	0 (0, 0.50) (-2.00 (-6.00, -0.50))
せきの回数（回／週）	8.66 ± 5.01	6.29 ± 4.92 [*] (-2.37 ± 6.33)	4.74 ± 5.13 ^{**} (-4.06 ± 5.85)
	8.00 (0.00, 20.00)	5.00 (0.00, 21.00) [*] (-2.50 (-16.00, 13.00))	2.25 (0.00, 18.50) ^{***} (-3.00 (-20.00, 12.00))
治療点数（点／週）	37.68 ± 21.63	33.40 ± 18.67 (-4.28 ± 15.38)	31.85 ± 18.70 [*] (-5.72 ± 15.67)
	36.50 (0.00, 111.50)	35.50 (0.00, 66.50) [*] (-0.50 (-65.50, 28.75))	30.50 (0.00, 64.50) [*] (-2.50 (-77.50, 17.10))
内服気管支拡張薬 （点／週）	29.42 ± 12.33	26.95 ± 13.27 (-2.47 ± 10.02)	25.31 ± 14.59 [*] (-3.79 ± 9.99)
	28.00 (1.00, 64.50)	27.00 (0.00, 44.50) (0.00 (-33.50, 22.00))	28.00 (0.00, 49.00) [*] (0.00 (-36.50, 17.10))
吸入気管支拡張薬 （点／週）	3.43 ± 4.07	2.45 ± 2.89 [*] (-0.98 ± 2.43)	2.42 ± 2.84 (-1.13 ± 3.02)
	1.63 (0.00, 15.00)	0.50 (0.00, 7.25) [*] (-0.13 (-10.00, 3.25))	1.38 (0.00, 9.25) [*] (-0.50 (-13.00, 3.50))
末梢血中好酸球数比率 （％）	6.14 ± 4.87		4.87 ± 3.40 [*] (-1.28 ± 3.35)
	5.10 (0.00, 20.00)		4.70 (0.00, 16.00) (-0.40 (-10.50, 5.30))

上段：平均 ± 標準偏差、* p<0.05、** p<0.01（観察期との比較、1 標本 t 検定）
下段：中央値（最小値, 最大値）、* p<0.05、*** p<0.001（観察期との比較、符号付順位和検定）
使用された吸入気管支拡張薬はすべてβ刺激薬であった。
[#] 中発作回数は、観察期に中発作が 1 回以上あった症例で解析した。

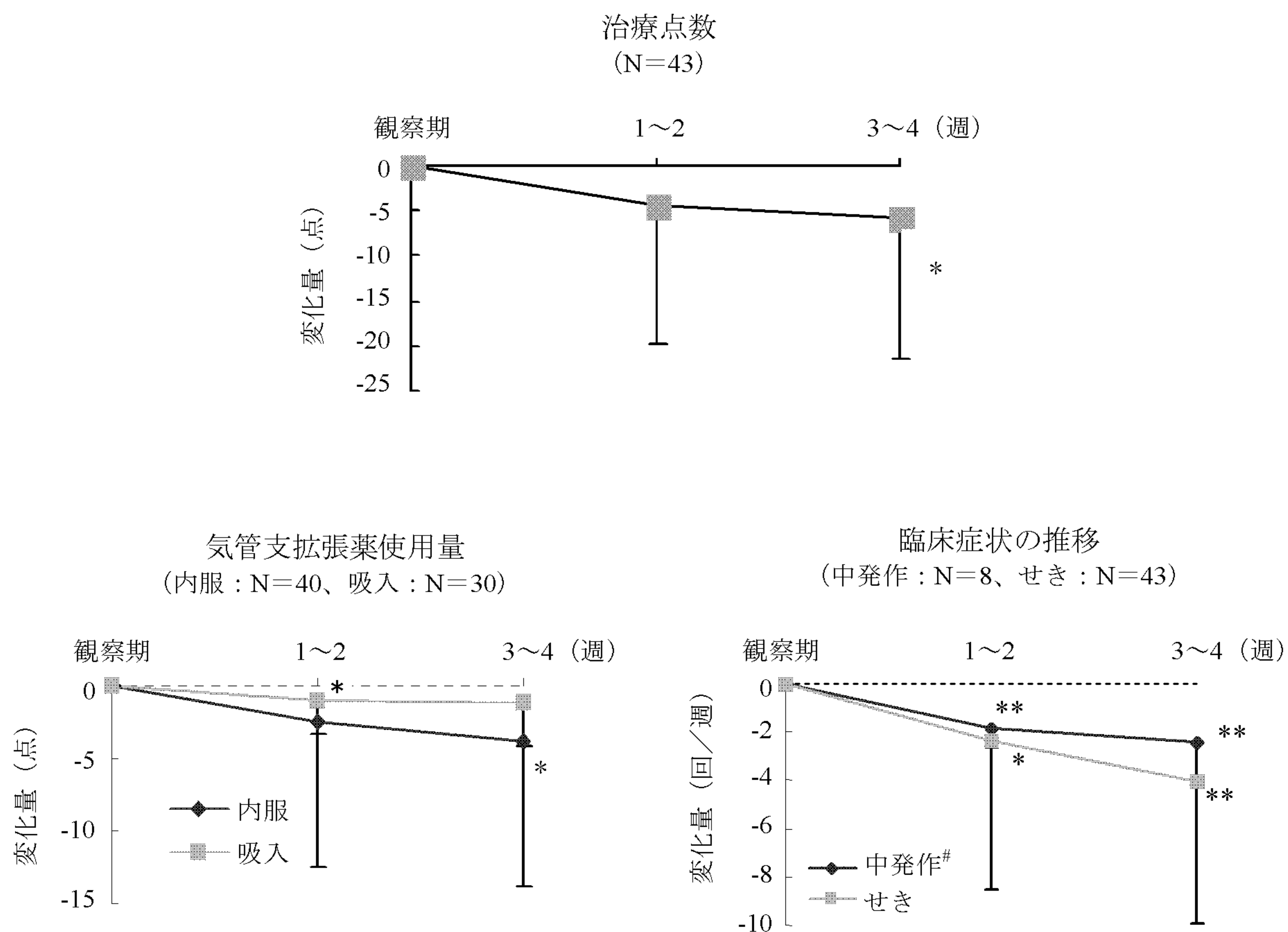


図 2.7.6.1.10 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における治療点数、気管支拡張薬使用量及び臨床症状の推移

平均±標準偏差 * p<0.05、** <0.01 (観察期との比較、1 標本 t 検定)

中発作回数は、観察期に中発作が 1 回以上あった症例で解析した。

2.7.6.1.4.3 体重、年齢別での有効性及び安全性の比較

平均体重（16.7 kg）付近及び平均年齢（3.5 歳）付近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相違はなかった（表 2.7.6.1.11）。また、安全性に関しては、3 例に 4 件の副作用が発現したが、軽度の頭痛及び悪心の症例は 4 歳の男児（体重 15.8 kg）、中等度の発疹の症例は 3 歳の女児（体重 14.5 kg）、血中 ALP 増加の症例は 3 歳の女児（体重 13 kg）であり、いずれも極端に低体重又は低年齢の患者ではなかった。

表 2.7.6.1.11 2 歳以上 6 歳未満の小児に対するモンテルカスト 4 mg 投与時の体重別及び年齢別有効性（小発作回数）

	区分	症例数	4 週時又は中止時 変化量（回／週）
体重別	17 kg 未満（11.5～16.8 kg）	26	-2.67±5.12
			-1.50（-13.40, 9.00）
	17 kg 以上（17.0～34.7 kg）	17	-3.38±4.97
			-1.50（-15.00, 2.00）
年齢別	2 歳以上 4 歳未満	24	-2.44±4.89
			-1.50（-13.40, 9.00）
	4 歳以上 6 歳未満	19	-3.61±5.22
			-1.50（-15.00, 2.00）

上段：平均±標準偏差、下段：中央値（最小値, 最大値）

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.1.12 に示す。評価対象例 48 例のうち 40 例（83.3%）に 74 件の有害事象が発現した。主な有害事象（発現率 10%以上）は上気道の炎症（10 例、20.8%）、鼻咽頭炎（7 例、14.6%）、下痢（6 例、12.5%）及び発熱（6 例、12.5%）であった。副作用は 2 例（4.2%）に 3 件発現した。その内訳は投与開始 2 日目より発現した軽度の頭痛及び悪心の 1 例及び投与開始 14 日目より発現した中等度の発疹の 1 例で、いずれも経過観察の後に投与中止となったが、投与中止後速やかに軽快した。

表 2.7.6.1.12 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 1）

安全性評価対象例数	48			
有害事象発現例数（%）	40（83.3）			
有害事象発現件数	74			
重篤な有害事象発現例数（%）	4（8.3）			
副作用発現例数（%）	2（4.2）			
因果関係 ^{*1}	1, 2	3	計	4, 5
発現例数（%）	2（4.2）	0（0）	2（4.2）	38（79.2）
発現件数	3	0	3	71
精神障害				1
精神障害				1
感染症及び寄生虫症				18
胃腸炎				2
咽頭炎				1
気管支炎				3
気管支肺炎				1
急性中耳炎				1
結核				1
手足口病				1
中耳炎				1
肺炎				1
鼻咽頭炎				7
膀胱炎				1
胃腸障害	1		1	10
悪心	1		1	
下痢				6
口内炎				1
歯痛				1
腹痛				1
嘔吐				2
神経系障害	1		1	
頭痛	1		1	
皮膚及び皮下組織障害	1		1	3
局所性表皮剥脱				1
発疹	1		1	
皮膚乾燥				1
蕁麻疹				1
全身障害及び投与局所様態				6
発熱				6

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

^{*1} 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

表 2.7.6.1.12 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 2）

安全性評価対象例数	48			
因果関係 ^{*1}	1, 2	3	計	4, 5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				18
くしゃみ				1
咳嗽				1
呼吸困難				1
上気道の炎症				10
鼻炎				1
鼻出血				2
鼻閉				3
鼻漏				2
喘息				3
眼障害				3
眼そう痒症				1
眼瞼浮腫				1
結膜充血				1
傷害、中毒及び処置合併症				2
過量投与				1 ^{*2}
関節脱臼				1
挫傷				1

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

^{*1} 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

^{*2} 過量投与は重症度及び因果関係判定を実施しなかったため、「合計 関連なし」の欄にのみ例数を記載した。

2.7.6.1.5.2 臨床検査値異常変動

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.1.13 に示す。評価対象例 48 例のうち 6 例（12.5%）に 10 件の有害事象が発現した。このうち、1 例（2.1%）に発現した血中 ALP 増加が副作用と判定された。本症例は、投与前は 619 IU/L であったが、治療期終了時には 7319 IU/L まで増加し、投与終了後 20 日目には 3203 IU/L まで減少し、投与終了後 81 日目には 701 IU/L と回復した（正常範囲：100～350 IU/L）。担当医は、感染の影響も考えられるが薬剤の影響も否定できないと考え、因果関係は「否定できない」と判定した。分画パターンは正常であった。

表 2.7.6.1.13 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における有害事象（臨床検査値異常変動）

安全性評価対象例数	48			
有害事象発現例数（%）	6（12.5）			
有害事象発現件数	10			
重篤な有害事象発現例数（%）	0（0）			
副作用発現例数（%）	1（2.1）			
因果関係 ^{*1}	1, 2	3	計	4, 5
発現例数（%）	0（0）	1（2.1）	1（2.1）	6（12.5）
発現件数	0	1	1	9
血液学的検査				
白血球数増加				1
血小板数増加				1
好中球数増加				1
血液生化学検査				
血中 CK 増加				2
尿検査				
尿中蛋白陽性				1
尿中赤血球陽性				1
尿中白血球陽性				1
その他 ^{*2}				
血中 ALP 増加		1	1	
C-反応性蛋白増加				1

日本語版 MedDRA ver. 6.1

^{*1} 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

^{*2} 治験実施計画書に規定されていない項目。1 例のみ実施。

2.7.6.1.5.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.1.5.4 重篤な有害事象

本試験で発現した自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象を表 2.7.6.1.14 及び表 2.7.6.1.15 に示す。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象は 3 例が報告されたが、いずれも入院したため重篤と判定された症例であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。3 例のうち、喘息（男児、3 歳）及び呼吸困難（女児、4 歳）の 2 例は有害事象のために入院し、有害事象の発現及び入院による環境の変化の理由により、治験を中止した。また、患者が服用直後に薬剤を吐き出したために、新たに 1 錠を服用させたことによる過量投与が 1 例あったが、過量投与に関連した有害事象の発現はなかった。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.14 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における重篤な有害事象
(自覚症状・他覚所見及び身体徴候)

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	備考
1	男	2 歳	過量投与	14 日	1 日	—	—	—	
2	男	3 歳	喘息	13 日	4 日	中等度	回復	なし	中止
3	女	4 歳	呼吸困難	2 日	2 日	中等度	軽快	なし	中止
4	男	4 歳	肺炎	22 日	13 日	中等度	回復	なし	

表 2.7.6.1.15 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 1）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
1	男	2 歳	食物アレルギー アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎	滲出性中耳炎 先天性外耳瘻孔	過量投与	14 日	1 日	—	—	—	
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 14 日目に治験薬を半分吐き出した際、もう 1 錠服薬したため過剰投与（2 錠）となった。過量投与に付随する有害事象もなく、処置もしなかった。過量投与に付随する有害事象が発現しなかったため、有害事象の程度、治験薬との因果関係については判定していない。											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
2	男	3 歳	食物アレルギー アトピー性皮膚炎	心房中隔欠損 肺炎	喘息	13 日	4 日	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 9 日目に発熱、咳が出現し、他院で上気道の炎症の診断を受け、カロナール（アセトアミノフェン）、ナウゼリン（ドンペリドン）、メイアクト（セフジトレンピボキシル）、ラックビー（ビフィズス菌）、ペリアクチン（塩酸シプロヘプタジン）、アスベリン（ヒベンズ酸チペピジン）、ムコダイン（カルボシステイン）の投与を受けた。その後も発熱が続き、喘鳴が観察され、水分摂取が不可能となったため、治療期開始 13 日目に喘息増悪のため、他院でロセフィン（セフトリアキソンナトリウム）、ネオフィリン点滴静注（アミノフィリン）による治療を受けたが、翌日喘息治療のため入院した。入院翌日に母親のみ治験施設に来院し、入院による環境変化のため治験中止を決定した。喘息増悪は発生より 4 日目に回復し退院した。治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

表 2.7.6.1.15 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 2）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
3	女	4 歳	アレルギー性鼻炎 副鼻腔炎	鼠径ヘルニア	呼吸困難	2 日	2 日	中等度	軽快	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 2 日前に発現した気管支炎のため、治療期開始 2 日目に喘息による中発作が誘発され、呼吸困難に陥り入院した。幼少であり、感染性誘発喘息は持続することが予測されたため処置入院し、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）にて治療を行った。入院による環境変化のため入院当日に治験を中止し、呼吸困難については発生翌日に軽快した。呼吸困難発生から 7 日目に患者は退院した。治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
4	男	4 歳	アトピー性皮膚炎		肺炎	22 日	13 日	中等度	回復	なし	
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 14 日目より発熱を伴う気管支炎、鼻炎が発現し、咳嗽も次第に増強していった。治療期開始 22 日目の来院時にレントゲン撮影にて肺炎と診断された。フルマリン静注（フロモキシセフナトリウム）、メイアクト（セフジトレンピボキシル）により治療し、治療期開始 27 日目に症状軽快したため退院した。肺炎発現より 13 日目のレントゲン撮影にて、陰影の消失を確認した。治験薬の服薬継続中に回復しており、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

2.7.6.1.5.5 概括安全度（主要評価項目）

薬剤との因果関係が否定できなかった有害事象（副作用）を総合して判定した概括安全度のうち「安全性に問題なし」とされた症例の割合を安全率と定義した。概括安全度の分布及び安全率を表 2.7.6.1.16 に示す。安全率は 93.8%（45/48 例）（95%信頼区間：82.8, 98.7）であり、本剤の高い安全性が示された。

表 2.7.6.1.16 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験における概括安全度

安全性に問題なし		ほぼ安全		安全性に問題あり		安全でない		合計	安全率	
症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	症例数	%
45	93.8	0	0	0	0	3	6.3	48	45	93.8

2.7.6.1.6 血漿中薬物濃度

本試験において、4 週投与終了後又は中止時の Tmax 付近（0.9～2.3 時間）又は翌日（10.3～20.2 時間）のいずれか 1 時点で血漿中薬物濃度を測定した。2 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中薬物濃度を投与後の時間に対してプロットし、健康成人（44 例）又は 9 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者（8 例）における濃度推移と比較した。その結果、45 例中 1 例が高値（投与後 1.8 時間に 1275 ng/mL）を、2 例が低値（投与後 13.8 及び 18.7 時間に定量限界濃度未満）を示したが、全体として、9 歳以上 14 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれの臨床推奨用量（成人；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、A502 試験；5.4.8 承認時概要 328 頁：10 mg FCT、6 歳以上小児；B501 試験；5.4.8 承認時概要 319～320 頁：5 mg CT）を投与したときの血漿中濃度とほぼ一致した（図 2.7.6.1.17）。また、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 歳未満の小児患者にそれぞれ臨床推奨用量（10 mg FCT 及び 5 mg CT）を投与したときの平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した（図 2.7.6.1.18）。薬物動態の詳細は C511 試験；5.3.5.2.2（2.7.2.2.1.2）に記載した。

高値を示した 1 例に有害事象として上気道の炎症及び挫傷が報告されたが、いずれも治験担当医師により因果関係は否定され、臨床検査値異常変動もなかった。当該被験者の全般改善度は「中等度改善」であった。定量限界濃度未満の 2 例中 1 例に有害事象として、上気道の炎症が報告されたが、治験担当医師により因果関係は否定され、臨床検査値異常変動もなかった。当該被験者の全般改善度は、それぞれ「中等度改善」及び「軽度改善」であった。

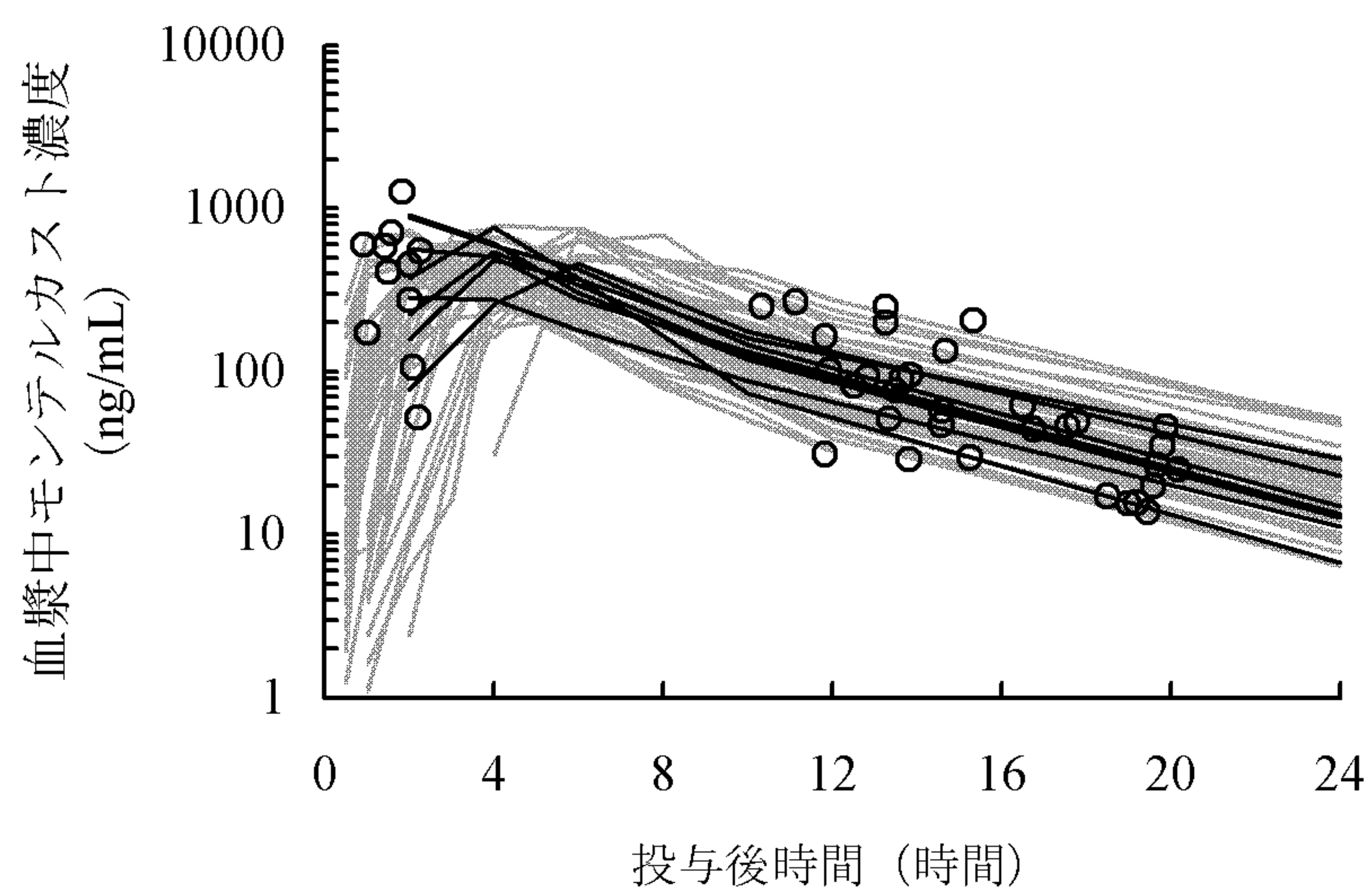


図 2.7.6.1.17 2 歳以上 6 歳未満小児患者にモンテルカスト 4 mg CT、9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT、健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度の比較

- : 10 mg FCT を健康成人 (n=44) 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 (投与後 0.5 及び 3 時間は n=36)。
- : 5 mg CT を 9 歳以上 14 歳未満小児患者 (n=8) 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。
- : 4 mg CT を 2 歳以上 6 歳未満小児患者 (n=45) に 4 週経口投与したとき又は中止時の最終投与後の血漿中モンテルカスト濃度。投与後 13.8 時間及び 18.7 時間に測定した 2 例は、定量限界未満のため図中にプロットしていない。

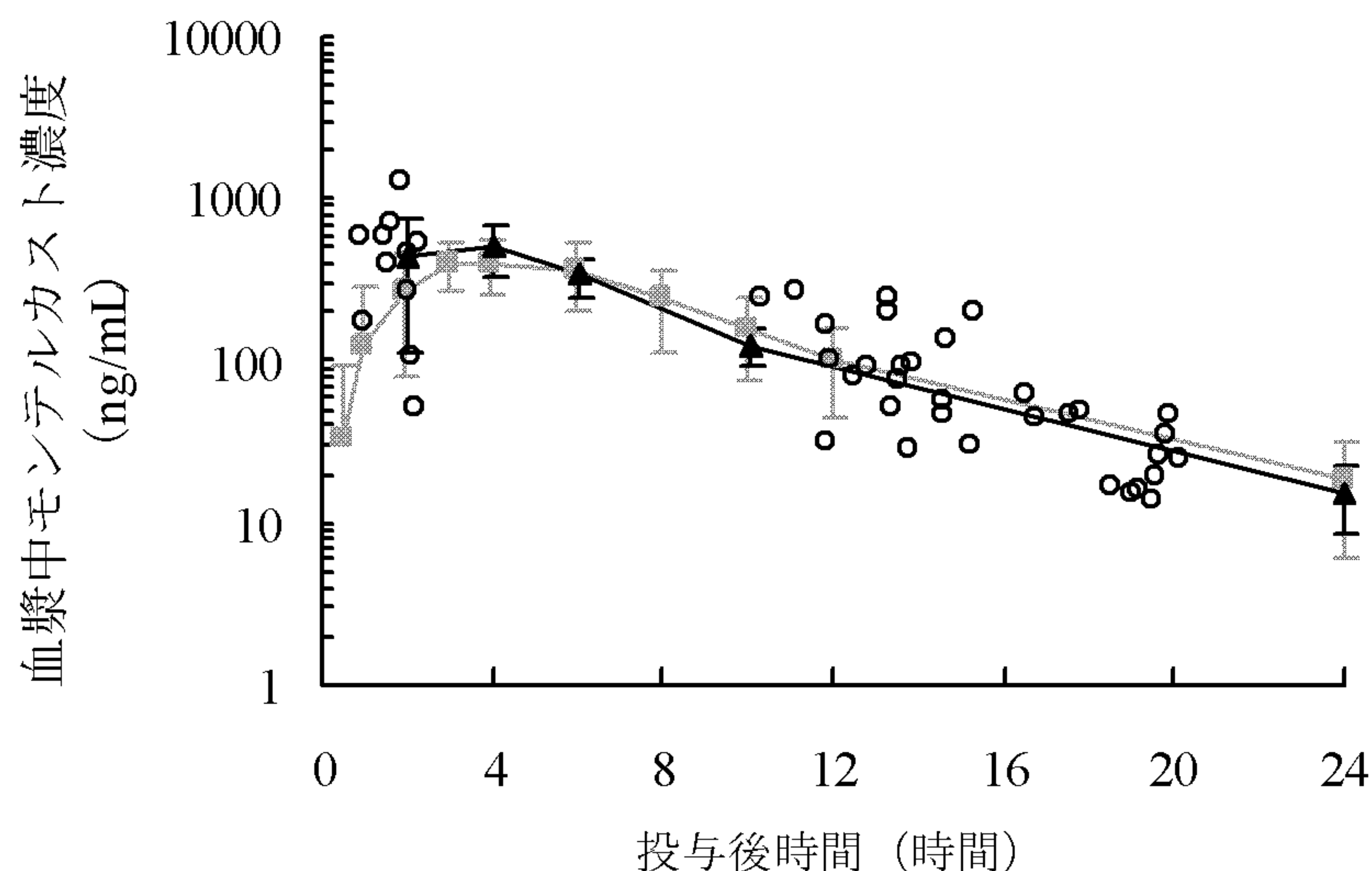


図 2.7.6.1.18 2 歳以上 6 歳未満小児患者にモンテルカスト 4 mg CT、9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT、健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度の比較

- : 10 mg FCT を健康成人 (n=44) に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。(投与後 0.5 及び 3 時間は n=36) [平均±標準偏差]。
- : 5 mg CT を 9 歳以上 14 歳未満小児患者 (n=8) に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]。
- : 2 歳以上 6 歳未満小児患者 (n=45) 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血漿中モンテルカスト濃度。投与後 13.8 時間及び 18.7 時間に測定した 2 例は、定量限界未満のため図中にプロットしていない。

2.7.6.1.7 結論

2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者に対し、モンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前 4 週間投与した。

有効性に関しては、小発作回数が、観察期に 4.85 ± 4.92 回/週であったものが、投与開始 2 週時には 2.95 ± 3.73 回/週、4 週時には 1.91 ± 3.23 回/週と有意に改善した。全般改善度の有効率は 69.8% (30/43 例)、患者及び保護者の印象は、「良くなった」以上の評価が 58.1% (25/43 例)であった。また、中発作 (2 週時、4 週時)、せき (2 週時、4 週時)、治療点数 (4 週時) 及び末梢血中好酸球数比率 (4 週時) 等の評価項目においても有意に改善した。本試験で示された小発作回数及び治療点数における成績は、6 歳以上の小児気管支喘息患者を対象として実施した第 II 相オープン試験 (B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁) における成績 (小発作回数 : 観察期に比較して 2.29 ± 4.63 回/週の有意な減少、治療点数 : 観察期に比較して 3.98 ± 11.45 点減少) と類似していた。更に、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、安全性に大きな相違はなかった。これらの結果より、4 mg CT の 1 日 1 回就寝前投与は 2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者に対し高い有効性を示すものと考えた。

安全性に関しては、本試験の副作用として頭痛・悪心、発疹、血中 ALP 増加が 3 例に 4 件発

現したが、小児特有の重大な副作用は発現せず、安全率が 93.8% (45/48 例) であったことから安全性に問題はないものと考えた。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者に 4 mg CT を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度 (1 患者 1 時点) は、9 歳以上 14 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれの臨床推奨用量を投与したときの血漿中薬物濃度とほぼ一致し、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満の小児患者にそれぞれ臨床推奨用量を投与したときの平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した。したがって、2 歳以上 6 歳未満小児の用量を 4 mg と設定したことは妥当であると考えた。

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）

1歳の小児気管支喘息患者を対象に、第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施し、モンテルカスト4mg細粒剤の安全性及び薬物動態を検討した [5.3.5.2.4]。試験方法を表2.7.6.2.1に示す。

表 2.7.6.2.1 1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験の方法（その1）

項 目	内 容
治験の目的	1歳の小児気管支喘息患者に、モンテルカスト4mg細粒剤を1日1回1包（就寝前）4週間経口投与した場合の安全性を探索的に検討する。 モンテルカスト4mg細粒剤の4週間投与終了後、Tmax付近又は翌日での血漿中薬物濃度を測定し、他の年齢層に至適用量を投与した際の血漿中薬物濃度と比較する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 下記の条件をすべて満たした小児気管支喘息患者を対象とする。 ＜同意取得時＞ 1) 性別：不問。 2) 入院・外来：不問（ただし、その環境を変えないこととする）。 3) 日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の発作の程度、重症度、予後判定基準による軽症・中等症の患者で、病歴において3回以上の発作（軽い喘鳴又は軽い陥没呼吸等）があり、喘息の診断が確定している患者。 4) 病型：不問。 5) 保護者（代諾者）から文書による同意を得た患者。 ＜治療期開始時＞ 6) 年齢：1歳。 7) 体重：8kg以上。 8) 同意取得時より環境が変わらないこと。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者は本治験から除外する。 1) 内服あるいは注射による副腎皮質ステロイド薬を使用している患者。 2) 経口の抗アレルギー薬を観察期開始前2週間以内に服用した患者。 3) 持続型副腎皮質ステロイド薬を観察期前1年以内に使用した患者。 4) 慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症等の合併症があり、薬効判定に支障をきたすと考えられる患者。 5) 本治験開始前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 6) 重篤な肝疾患、腎障害、心疾患及びその他の合併症のある患者。 7) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者。
目標症例数	15例
症例数設定根拠	1歳の小児気管支喘息患者に対するモンテルカスト4mg細粒剤の安全性及び血漿中薬物濃度の探索的な検討に必要な症例数として、実施可能性を考慮して15例と設定した。
組入れ症例数	18例
使用薬剤	モンテルカスト4mg含有細粒剤
用法・用量	1日1回4mgを就寝前に直接経口投与した。なお、スプーン1杯程度の柔らかい食物（室温以下）とともに直ちに服用するのも可とした。
投与期間	観察期：2週間、治療期：4週間

表 2.7.6.2.1 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験の方法（その 2）

項 目	内 容
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期及び治療期を通じて以下の薬剤は使用しないこととした。 1) プランルカスト水和物、オキサトミド、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、レピリナスト、ペミロラストカリウム、メキタジン等の経口の抗アレルギー薬及びこれらの薬剤と類似の薬理作用をもつ薬剤 2) 持続型副腎皮質ステロイド薬 3) 他の治験薬 併用可能薬 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤は基本的にそのまま継続することとするが、治験期間中はその内容を変更しないこととした。 2) 気管支拡張薬（キサンチン誘導体、抗コリン薬を含む） 剤型を問わず使用してもよいが、症状の程度に応じて適宜増減した。ただし、新規での連続投与はしないこととした。 3) 非持続型副腎皮質ステロイド薬 吸入に関しては、併用を可能とするが、観察期及び治療期を通じて用法・用量を変更しないこととした。 内服及び注射に関しては、症状悪化のためやむを得ず投与を必要とする場合に限り、必要最小限の使用を可とした。使用した場合には理由を症例報告書に付記した。 4) クロモグリク酸ナトリウム 観察期前より継続使用している場合に限り併用を可能とした。また、新規には投与しないこととした。 5) 抗生物質 使用の際は必要最小限にとどめた。ただし、14 員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等）の新規投与は不可とした。
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見及び身体徴候、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、CK、血清クレアチニン；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣〕、血漿中薬物濃度、臨床症状〔発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状〕、併用薬〔気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬、その他の薬剤について名称、使用量、使用回数〕

表 2.7.6.2.1 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験の方法（その 3）

項 目		内 容					
検査・観察時期				観察期		治療期	
				来院 1	来院 2	来院 3	来院 4
				2 週前	投与 開始時	2 週後	4 週終了時 又は中止時
		保護者（代諾者）からの同意取得		●*			
		患者背景（身長・体重の測定）			●		
		適格性の確認・治療期開始通知書の送付			●		
		喘息 日記	交付 記載内容確認・回収 （臨床症状、治験薬及び併用薬の 服薬状況等）	●	●	●	●
		治験薬処方			●	●	
		観 察 ・ 検 査	医師による評価 改善度（1～2 週、3～4 週）			●	●
			全般改善度 概括安全度				● ●
		検 査 ・ 評 価	保護者（代諾者）による評価 保護者の印象				●
			検査 臨床検査		●		●
			血漿中薬物濃度				●
			有害事象調査	来院ごとに確認			
		* 経口の抗アレルギー薬を使用している患者については、同意を取得してから、観察期開始までに 2 週間以上の Washout 期間を設ける。					
評価方法（項目） 及び評価基準		安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度：4 週投与終了時（又は中止時）に、治験薬投与期間中に発現した副作用（治験薬との因果関係が「あり」、「たぶんあり」又は「否定できない」と判定された有害事象及び臨床検査値異常変動）の有無、程度及び重篤度を総合して、下記の 5 分類で判定した。 1：安全性に問題なし、2：ほぼ安全である、3：安全性に問題あり、4：安全ではない、5：判定不能 ＜副次評価項目＞ 有害事象、臨床検査値の推移 薬物動態 各患者におけるモンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週投与終了後又は中止時の血漿中薬物濃度。 有効性 参考として、探索的に評価した。 臨床症状〔小発作回数^{*1}、中発作回数^{*2}、大発作回数^{*3}、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）、改善度、全般改善度、保護者（代諾者）の印象、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、末梢血中好酸球の推移。〕 ^{*1} 軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数 ^{*2} 明らかな喘鳴と陥没呼吸、呼吸困難がある症状の回数 ^{*3} 著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める症状の回数					

表 2.7.6.2.1 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験の方法（その 4）

項 目	内 容
解析方法	安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度：概括安全度の判定分布、安全率〔（安全性に問題なし）の評価対象例に対する割合〕及びその 95%信頼区間を求め、4 週投与時の安全率を推定した。 ＜副次評価項目＞ 有害事象：有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率及びその 95%信頼区間を求め、4 週投与時の有害事象及び副作用発現率を推定した。 臨床検査値の推移：ベースラインと 4 週終了時又は中止時の実測値及びベースラインからの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。参考として、4 週終了時又は中止時の変化量あるいは変化率について、有意水準 5%で 1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 薬物動態 各患者におけるモンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週投与終了時又は中止時の血漿中薬物濃度（1 ポイント／患者）を測定し、本邦で実施された成人〔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, A502 試験；5.4.8 承認時概要 328 頁）、フルスタディ〕、9 歳以上 14 歳未満小児気管支喘息患者〔5 mg CT（B501 試験；5.4.8 承認時概要 319～320 頁）、フルスタディ〕及び 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者〔4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）、1 ポイント／患者〕の濃度と比較した。 有効性 臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。参考として、各測定時点での変化量あるいは変化率について、1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 全般改善度、改善度（医師による評価）：全般改善度及び改善度の判定分布、有効率（「著明改善」＋「中等度改善」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、全般改善度の 4 週投与時の有効率及び 2、4 週時の改善度の有効率を推定した。 保護者（代諾者）の印象：保護者（代諾者）の印象は印象率（「大変良くなった」＋「良くなった」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、4 週投与時の保護者（代諾者）の印象率を推定した。 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：日中に喘息発作のあった日数の割合及び日中に喘息症状のあった日数の割合における治療期の観察期からの変化量あるいは変化率の要約統計量を算出した。また、参考として、変化量あるいは変化率を、1 標本 t 検定により検討した。 末梢血中好酸球：ベースラインと 4 週終了時又は中止時の実測値及びベースラインからの変化量あるいは変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。参考として、4 週投与時の変化量あるいは変化率について、1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。
治験調整医師	代表： ()、他 6 名
実施施設	他 10 施設
治験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

2.7.6.2.1 用法・用量の設定根拠

国内外で実施された 6 歳以上小児の薬物動態試験（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、036 試験；5.4.8 承認時概要 484 頁及び 039 試験；5.4.8 承認時概要 488 頁）及び外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験の成績（066 試験；5.3.3.5.1（2.7.6.7））に基づいて、回帰分析により血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）と体重との関係を推測した。その結果、1 歳小児の平均体重範囲（8～12 kg）において、6 歳以上小児に臨床推奨用量 5 mg を投与した際の AUC_{0-∞}に最も近くなる用量は 4 mg であると推測され、4 mg を本試験での用量として選択した。

用法については、早朝の血中薬物濃度を高く維持し、モーニングディップを軽減するため 6 歳以上小児及び成人と同様に 1 日 1 回就寝前投与とした。

2.7.6.2.2 症例の内訳

本試験における組入れ症例は 18 例で、すべての症例について保護者から文書による同意を取得した。

組入れ症例 18 例のうち完了例は 16 例、中止例は 2 例であった。中止例の内訳は、投与開始 2 週間以上の後に中止した症例が 1 例〔有害事象の発現（肺炎）による中止〕、投与期間が 2 週間未満の中止例が 1 例〔環境の変化（入院）及び有害事象の発現（細菌感染）による中止〕であった。

本試験では、17 例を安全性及び有効性の評価対象例、16 例を血漿中薬物濃度評価対象例とした。評価除外例の内訳を表 2.7.6.2.2 に示す。安全性評価除外例は、終了時の臨床検査が一部未実施の 1 例であり、有効性評価除外例は、治療期間が 13 日の 1 例であった。血漿中薬物濃度評価除外例は、EDTA-2K を採血時の抗凝血剤として用いた 1 例及び最終投与終了後 41.8 時間後に採血した 1 例であった。

表 2.7.6.2.2 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における評価除外例の内訳

中止例	中止理由	評価除外理由	症例数	安全性	血漿中 薬物 濃度	全般 改善度	改善度	
							1～2 週	3～4 週
	有害事象	投与期間不足 最終投与終了後 41.8 時間の採血	1	○	×	○	○	×
	有害事象・ 環境の変化	2 週間未満で中止	1	○	○	×	×	
中止例以外		終了時臨床検査一部未実施	1	×	○	○	○	○
		抗凝血剤に EDTA-2K 使用	1	○	×	○	○	○
合計				1	2	1	1	2

○：採用、×：不採用

2.7.6.2.3 患者背景

安全性評価対象例 17 例の患者背景を表 2.7.6.2.3 に示す。性別は男児 12 例、女児 5 例で、平均年齢は 1.5 ± 0.3 歳、平均体重は 11.3 ± 1.5 kg であった。重症度は軽症が 8 例 (47.1%)、中等症が 9 例 (52.9%) であり、罹病期間は 6 ヶ月未満が 6 例 (35.3%)、6 ヶ月以上 1 年未満が 11 例 (64.7%) であった。

表 2.7.6.2.3 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における安全性評価対象例の患者背景

項 目		症例数 (%)	項 目		症例数 (%)
性別	男児	12 (70.6)	罹病期間	6 ヶ月未満	6 (35.3)
	女児	5 (29.4)		6 ヶ月以上 1 年未満	11 (64.7)
年齢	1 歳 6 ヶ月未満	7 (41.2)		1 年以上	0 (0)
	1 歳 6 ヶ月以上	10 (58.8)		平均±標準偏差	0.5 ± 0.3
	平均±標準偏差	1.5 ± 0.3	好酸球	6%未満	14 (82.4)
体重	10 kg 未満	5 (29.4)		6%以上	3 (17.6)
	10 kg 以上	12 (70.6)	治療歴	なし	0 (0)
	平均±標準偏差	11.3 ± 1.5		気管支拡張薬	2 (11.8)
重症度	軽症	8 (47.1)		気管支拡張薬＋ステロイド薬	1 (5.9)
	中等症	9 (52.9)		予防薬＋気管支拡張薬	9 (52.9)
アレルギー合併症	なし	8 (47.1)		予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	5 (29.4)
	あり	9 (52.9)			

2.7.6.2.4 安全性

2.7.6.2.4.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

本試験における有害事象を表 2.7.6.2.4 に示す。評価対象例 17 例のうち 15 例 (88.2%) に 36 件の有害事象が発現したが、いずれも治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。有害事象の発現頻度は上気道の炎症が 9 例 (52.9%) ともっとも高く、その他の有害事象はいずれも 2 例 (11.8%) 以下であった。

表 2.7.6.2.4 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における有害事象
(自覚症状・他覚所見及び身体徴候)

安全性評価対象例数	17			
有害事象発現例数 (%)	15 (88.2)			
有害事象発現件数	36			
重篤な有害事象発現例数 (%)	4 (23.5)			
副作用発現例数 (%)	0 (0)			
因果関係*	1, 2	3	計	4, 5
発現例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (88.2)
発現件数	0	0	0	36
精神障害				1
悪夢				1
感染症及び寄生虫症				10
肺炎				2
中耳炎				2
インフルエンザ				1
扁桃炎				1
水痘				2
気管支肺炎				1
ウイルス感染				1
細菌感染				1
胃腸炎				2
気管支炎				1
鼻咽頭炎				1
胃腸障害				3
下痢				2
嘔吐				1
神経系障害				1
熱性痙攣				1
皮膚及び皮下組織障害				4
蕁麻疹				2
発疹				2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				10
上気道の炎症				9
喘息				2
眼障害				1
結膜炎				1

日本語版 MedDRA ver. 6.1
* 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし
同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

2.7.6.2.4.2 臨床検査値異常変動

本試験における臨床検査値異常変動を表 2.7.6.2.5 に示す。評価対象例 17 例のうち 4 例 (23.5%) に 8 件の有害事象が発現した。このうち、副作用と判定された異常変動は、血中 ALP 増加の 1 例であった。本症例は、治療期にインフルエンザが発現した症例であり、ALP の値は、投与前に 857 IU/L であったが、治療期終了時に 11380 IU/L に上昇し、終了後 14 日目には 6641

IU/L に低下、終了後 47 日目には 997 IU/L に回復した。また、肝障害、骨障害を示唆するデータはなかった。終了後 14 日目に ALP アイソザイム分析をした結果からも、一過性高 ALP 血症のパターンと考えられた。治験担当医師は、本剤投与終了後に、ALP 値が半減していることから、本剤との因果関係は否定できないと判断した（2.7.6.2.7 結論）。

表 2.7.6.2.5 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における有害事象
(臨床検査値異常変動)

安全性評価対象例数	17			
有害事象発現例数 (%)	4 (23.5)			
重篤な有害事象発現例数 (%)	0 (0)			
副作用発現例数 (%)	1 (5.9)			
有害事象発現件数	8			
因果関係 ^{*1}	1, 2	3	計	4, 5
血液学的検査				
白血球数増加				3
好中球数増加				1
リンパ球数増加				1
血液生化学検査				
血中 ALP 増加		1	1	
その他 ^{*2}				
C-反応性蛋白増加				1
血沈亢進				1

日本語版 MedDRA ver. 6.1

^{*1} 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

^{*2} 治験実施計画書に規定されていない項目。1 例のみ実施。

2.7.6.2.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.2.4.4 重篤な有害事象

本試験で発現した自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象を表 2.7.6.2.6 及び表 2.7.6.2.7 に示す。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象は 4 例 5 件であった。いずれも有害事象の発現による入院のため、重篤と判定された症例であったが、治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。このうち、細菌感染のため入院し環境が変わった症例（男児、1 歳 1 ヶ月）及び肺炎（女児、1 歳 9 ヶ月）の 2 例については有害事象発現のため入院し、治験を中止した。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.6 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

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	備考
5	男	1 歳 1 ヶ月	細菌感染	8 日	13 日	重度	回復	なし	中止
6	男	1 歳 10 ヶ月	気管支肺炎	36 日	8 日	中等度	回復	たぶんなし	終了後
7	女	1 歳 9 ヶ月	肺炎	21 日	21 日	重度	回復	たぶんなし	中止
8	男	1 歳 2 ヶ月	上気道の炎症	35 日	12 日	重度	回復	たぶんなし	終了後
			熱性痙攣	36 日	11 日	中等度	回復	たぶんなし	終了後

表 2.7.6.2.7 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 1）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
5	男	1 歳 1 ヲ月		特発性呼吸窮迫症 候群	細菌感染	8 日	13 日	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 1 日目の夜より発熱し、治療期開始 6 日目に右眼瞼浮腫が認められ、クラビット点眼（レボフロキサシン）、フルメトロン点眼（フルオロメトロン）、にて処置を行った。また、感染に伴い、臨床検査値異常が見られ、治療期開始 1 日目、白血球数 15800 /mm ³ 、AST 62 IU/L、ALT 42 IU/L、7 日目白血球数 17770 /mm ³ 、AST 113 IU/L、ALT 129 IU/L、CRP 1.17 mg/dL であった。AST 増加、ALT 増加、CRP の比較的低値及び右眼瞼浮腫より、ウイルス感染と判断された。さらに、治療期開始 8 日目に CRP 増加（7.07 mg/dL）が認められ、細菌感染と判断された。断続的に発熱が続き、アンヒバ坐薬（アセトアミノフェン）、セフメタゾン点滴（セフメタゾールナトリウム）、メイアクト（セフジトレンピボキシル）、ソリタ T1、ソリタ T3G により処置を行った。治療期開始 14 日目に、発熱以外の症状は認められなかったが、CRP が再度上昇したため（7.12 mg/dL）、入院し治験中止となった。入院後はプロアクト（硫酸セフピロム）にて処置を行い、入院 7 日目に症状が回復したため、退院した。偶発的な事象と考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
6	男	1 歳 10 ヲ月	食物アレルギー アトピー性皮膚炎	副鼻腔炎	気管支肺炎	36 日	8 日	中等度	回復	たぶんなし	終了後
重篤な有害事象の詳細											
治療期終了後 8 日目に微熱、喘鳴、水泡音、咽頭紅斑が認められ、胸部 X 線にて下気道感染の所見があったため、気管支肺炎及び喘息発作と診断され、入院した。パンスポリン点滴（塩酸セフォチアム）、ネオフィリン持続点滴（アミノフィリン）、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）にて処置を行った。気管支肺炎発現から 4 日目に点滴を中止し、テオドールドライシロップ（テオフィリン）を投与、気管支肺炎発現から 8 日目に退院した。治験薬終了後であり感染によるものであるため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判断された。											

表 2.7.6.2.7 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 2）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
7	女	1 歳 9 ヶ月	アトピー性皮膚炎 中耳炎	膿痂疹 急性副鼻腔炎 肺炎 胃腸炎 結膜炎	肺炎	21 日	21 日	重度	回復	たぶんなし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 21 日目に白血球数 21500 /mm ³ 、CRP6.20 mg／dL に上昇し、胸部 X 線にて肺炎像が認められ、呼吸困難もあったため入院し、治験を中止した。ダラシン点滴（リン酸クリンダマイシン）、フルマリン点滴（フロモキシセフナトリウム）、リカマイシン点滴（ロキタマイシン）にて治療を行った。肺炎発現から 14 日目に胸部 X 線にて改善を確認し、患者は退院した。退院時の CRP は 1.0 mg／dL であった。偶発的なものである可能性が高いと考えられたため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
8	男	1 歳 2 ヶ月	食物アレルギー アトピー性皮膚炎		上気道の炎症	35 日	12 日	重度	回復	たぶんなし	終了後
					熱性痙攣	36 日	11 日	中等度	回復	たぶんなし	終了後
重篤な有害事象の詳細											
治療期終了後 7 日目より発熱を伴う上気道の炎症が発現し、上気道の炎症発現から 2 日目に発熱による熱性痙攣が発現したため、入院した。アンヒバ坐薬（アセトアミノフェン）、ダイアアップ坐薬（ジアゼパム）、ホスミシン S 点滴（ホスホマイシンナトリウム）、ペントシリン点滴（ピペラシリンナトリウム）、アスベリン（ヒベンズ酸チペピジン）、ムコダイン（カルボシステイン）、ペリアクチン（塩酸シプロヘプタジン）により治療し、上気道の炎症発現から 12 日目に回復したため退院した。いずれも偶発的なものと考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判断された。											

2.7.6.2.4.5 **概括安全度（主要評価項目）**

4 週投与終了時又は中止時に、本剤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概括安全度を表 2.7.6.2.8 に示す。「安全性に問題なし」とされた症例の割合（安全率）は 94.1%（16/17 例）であり、その 95%信頼区間は（71.3, 99.9）であった。

表 2.7.6.2.8 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における概括安全度

安全性に問題なし		ほぼ安全		安全性に問題あり		安全でない		合計	安全率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
16	94.1	1	5.9	0	0	0	0	17	16	94.1

N：症例数

2.7.6.2.5 血漿中薬物濃度

本試験においては、1 歳小児気管支喘息患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週投与終了後又は中止時の T_{max} 付近（投与 1.2～3.0 時間後）又は翌日（投与 12.8～21.8 時間後）のいずれか 1 時点で血漿中モンテルカスト濃度を測定した。この結果を以前に実施した健康成人（44 例）又は 2 歳以上 6 歳未満及び 9 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者（45 例及び 8 例）の血漿中モンテルカスト濃度と比較した。その結果を、**図 2.7.6.2.9** に示す。

1 歳の小児気管支喘息患者に 4 mg 細粒剤を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人又は 9 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者へ、臨床推奨用量（成人；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、A502 試験；5.4.8 承認時概要 328 頁：10 mg FCT、6 歳以上小児；B501 試験；5.4.8 承認時概要 319～320 頁：5 mg CT）を投与したとき、又は 2 歳以上 6 歳未満の小児に 4 mg CT を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度と大きな差異はなかった。また、1 歳の小児患者に 4 mg 細粒剤を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度は、健康成人又は 9 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者にそれぞれ臨床推奨用量（10 mg FCT 及び 5 mg CT）を投与したときの平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した（**図 2.7.6.2.10**）。薬物動態の詳細は、**C512 試験；5.3.5.2.4（2.7.2.2.1.3）** に記載した。

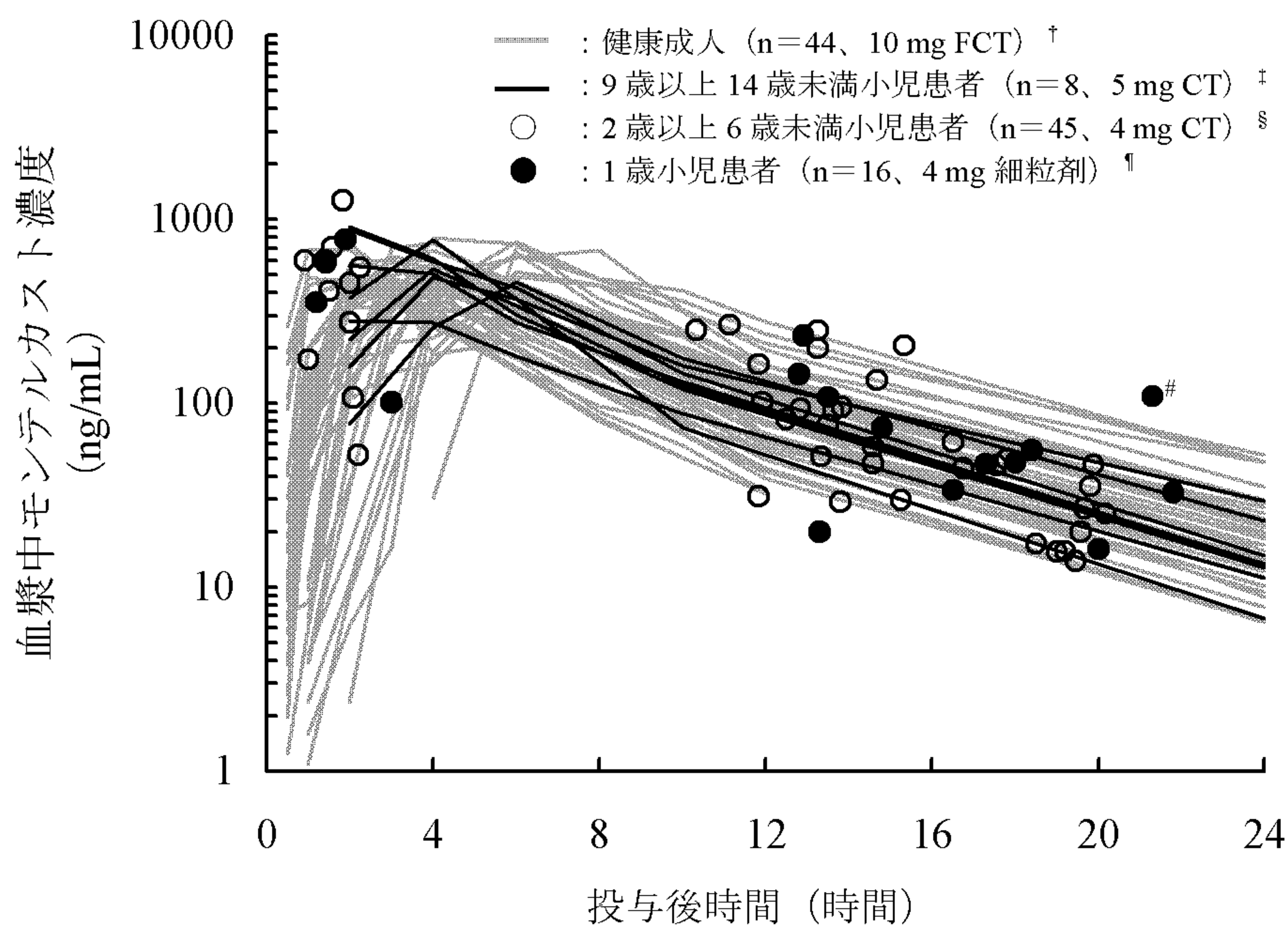


図 2.7.6.2.9 1 歳小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤、2 歳以上 6 歳未満小児患者に 4 mg CT (C511 試験 ; 5.3.5.2.2)、9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT (B501 試験 ; 5.4.8 承認時概要 319～320 頁)、健康成人に 10 mg FCT (A103 試験 ; 5.4.8 承認時概要 309～313 頁、A104 試験 ; 5.4.8 承認時概要 313～314 頁、A502 試験 ; 5.4.8 承認時概要 328 頁) を経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度の比較

[†] 10 mg FCT を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、[‡] 5 mg CT を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、[§] 4 mg CT 4 週投与終了後又は中止後の血漿中モンテルカスト濃度、定量限界未満の症例 (2 例 : 投与後 13.8 及び 18.7 時間) を含む、[¶] 4 mg 細粒剤 4 週投与終了後又は中止後の血漿中モンテルカスト濃度、[#] 有効性不採用症例

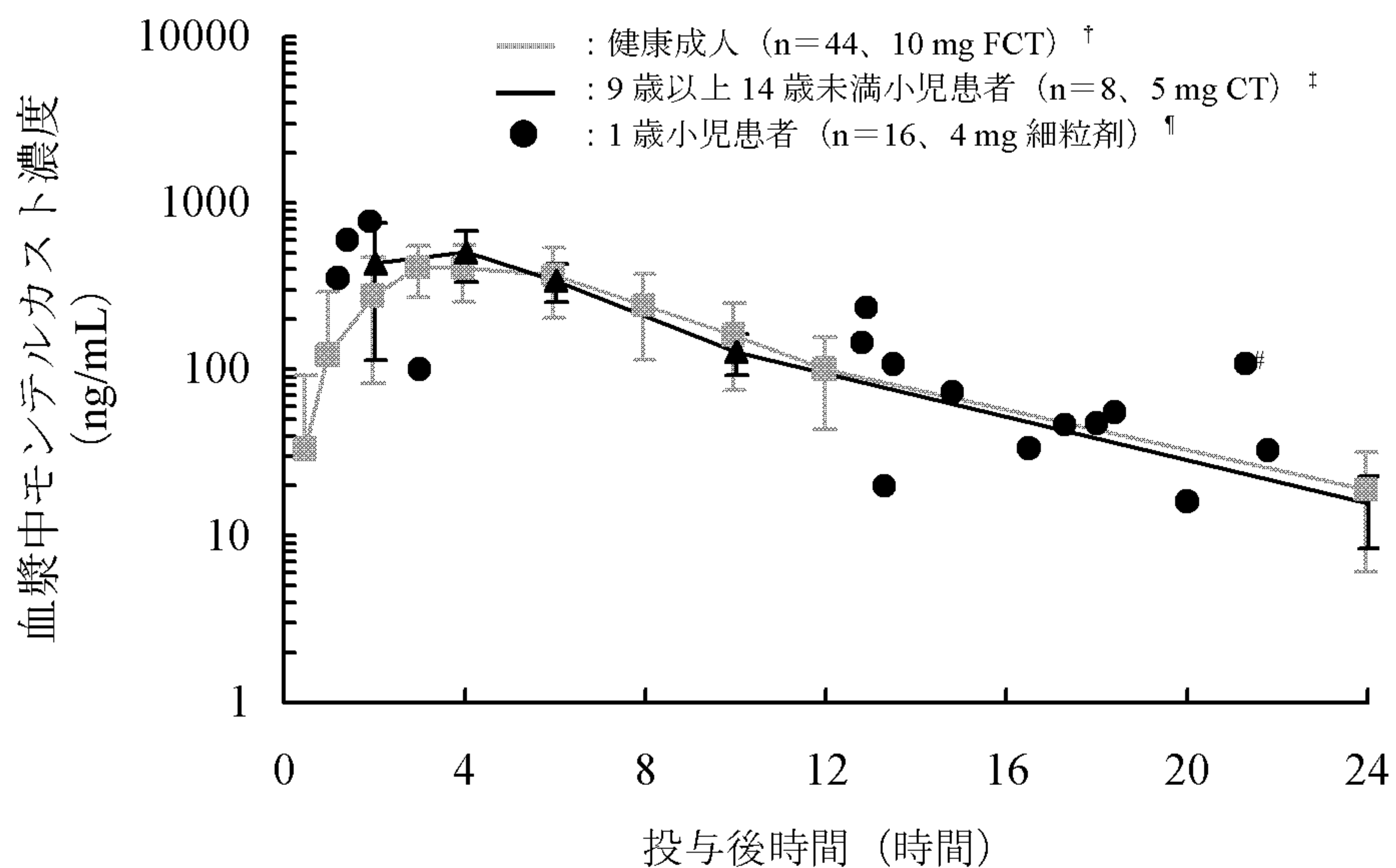


図 2.7.6.2.10 1 歳小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度と 9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT、健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度推移の比較

[†] 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 (投与後 0.5 及び 3 時間は n=36) [平均±標準偏差]、[‡] 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]、[¶] 4 mg 細粒剤を 4 週間経口投与したときの最終投与後の血漿中モンテルカスト濃度、[#] 有効性不採用症例

2.7.6.2.6 有効性

本試験は、安全性及び血漿中薬物濃度を検討することを主目的としたが、有効性についても探索的に検討した。有効性評価項目として、臨床症状 (発作、せき)、併用薬の使用状況 (治療点数)、臨床症状及び併用薬の使用状況より判定した改善度、改善度の推移及び保護者の印象より判定した全般改善度、末梢血中好酸球、保護者の印象を用いた。また、改善度及び全般改善度のうち「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合を有効率、保護者の印象のうち「大変良くなった」又は「良くなった」と判定された症例の割合を印象率と定義した。

全般改善度、改善度及び保護者の印象を表 2.7.6.2.11 に、臨床症状、治療点数及び末梢血中好酸球数を表 2.7.6.2.12 に示す。

2 週時及び 4 週時の改善度の有効率はそれぞれ 52.9% (9/17 例)、50.0% (8/16 例)、また、印象率は 35.3% (6/17 例) であった。更に、これらをもとに治験担当医師が判定した全般改善度の有効率は 52.9% (9/17 例) であった。

表 2.7.6.2.11 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験における全般改善度、改善度及び保護者の印象

全般改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
3	17.6	6	35.3	3	17.6	4	23.5	1	5.9	0	0	9	52.9
2 週時改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5	29.4	4	23.5	1	5.9	4	23.5	3	17.6	0	0	9	52.9
4 週時改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
3	18.8	5	31.3	2	12.5	5	31.3	1	6.3	0	0	8	50.0
保護者の印象													
大変良くなった		良くなった		少し良くなった		変わらない		悪くなった		判定不能		印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
4	23.5	2	11.8	6	35.3	2	11.8	0	0	3	17.6	6	35.3

N：症例数

臨床症状について、小発作回数の観察期の平均は 6.15±8.37 回／週であったが、2 週時及び 4 週時にそれぞれ平均 1.47±7.27 回／週、1.94±7.46 回／週ずつ減少した。

治療点数は、投与前値（36.9±23.0 点／週）に比べて 2 週時で 3.3±13.8 点／週、4 週時で 3.6±18.2 点／週、それぞれ減少した。

末梢血中好酸球数は観察期には 3.6±2.5%であったが投与終了時には 0.7±2.1%減少した。

また、観察期に小発作以上の発作を有した症例を対象に、サブグループ解析を行ったところ、全般改善度で「中等度改善」以上と判定された症例は、58.3%（7/12 例）であった。小発作回数の観察期の平均は 8.71±8.81 回／週であったが、2 週時及び 4 週時にそれぞれ平均 3.13±7.87 回／週、3.09±8.86 回／週ずつ減少した。

表 2.7.6.2.12 1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験におけるその他の評価項目

項目	投与前（実測値）	2 週（変化量）	4 週（変化量）
中発作回数（回／週）	0.56± 1.41 （17）	-0.41± 1.18 （17）	-0.31± 1.01 （16）
	0.00 （0.00, 4.50）	0.00 （-4.00, 0.00）	0.00 （-4.00, 0.00）
小発作回数（回／週）	6.15± 8.37 （17）	-1.47± 7.27 （17）	-1.94± 7.46 （16）
	1.50 （0.00, 28.00）	0.00 （-22.50, 8.00）	0.00 （-22.50, 12.00）
せきの回数（回／週）	9.65± 6.44 （17）	0.47± 8.36 （17）	-0.58± 6.68 （16）
	10.00 （1.00, 22.50）	2.50 （-16.50, 11.00）	1.25 （-16.50, 11.50）
治療点数（点／週）	36.9 ±23.0 （17）	-3.3 ±13.8 （17）	-3.6 ±18.2 （16）
	42.00 （0.00, 79.75）	0.00 （-48.25, 18.75）	0.00 （-49.75, 40.00）
末梢血中好酸球数（％）	3.6 ± 2.5 （15）		-0.7 ± 2.1 （15）
	3.00 （0.50, 9.10）		-0.80 （-4.20, 3.80）

上段：変化量±標準偏差、（ ）内は例数

下段：中央値（最小値，最大値）

2.7.6.2.7 結論

1 歳小児気管支喘息患者に対し、モンテルカスト 4 mg 細粒剤を 1 日 1 回就寝前に 4 週間投与した。

安全性に関して、モンテルカスト 4 mg 細粒剤は良好な忍容性を示した。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の有害事象が 17 例中 15 例（88.2%）に発現したが、いずれも治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動の有害事象は 17 例中 4 例（23.5%）に発現した。そのうち 1 例に一過性高 ALP 血症が認められた。一過性高 ALP 血症は薬物の投与とは関係なく時に乳幼児で報告されている [5.4.36 及び 37]。本症例については、本剤投与終了後に、ALP 値が半減していることから、副作用と判定された。

血漿中薬物濃度に関しては、各患者の 4 週投与後又は中止時の血漿中モンテルカスト濃度は、おおむね成人又は 9 歳以上 14 歳未満小児に臨床推奨用量（10 mg 又は 5 mg）及び 2 歳以上 6 歳未満小児に 4 mg を投与した際の濃度推移の個体間変動範囲内であった。

有効性に関しては、全般改善度の有効率は 52.9%（9/17 例）であり、4 週時の小発作回数の変化量は -1.94 ± 7.46 回／週であった。また、観察期に小発作以上の発作を有した症例における全般改善度の有効率は 58.3%（7/12 例）であり、4 週時の小発作回数の変化量は -3.09 ± 8.86 回／週であった。

これらの結果より、安全性及び薬物動態の面から、1 歳の小児気管支喘息患者に対して、本剤 4 mg 細粒剤を 1 日 1 回就寝前に投与することは妥当であることが推測された。引き続き、長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6（2.7.6.3））で、安全性及び薬物動態に加え、有効性についても検討することとした。

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）

1 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象に、長期投与試験を実施し、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討した [5.3.5.2.6]。試験方法を表 2.7.6.3.1 に示す。

表 2.7.6.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の目的	1 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 細粒剤を 1 日 1 回 1 包（就寝前）8 週間経口投与した場合の安全性及び有効性を検討する。 モンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週間投与時に、Tmax 付近又は翌日での血漿中薬物濃度を測定し、他の年齢層に至適用量を投与した際の血漿中薬物濃度と比較する。 本治験薬の服薬継続を保護者（代諾者）が希望する場合には継続提供（承認時まで）を行う。
治験の種類	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 下記の条件をすべて満たした小児気管支喘息患者を対象とする。 ＜同意取得時＞ 1) 性別：不問。 2) 入院・外来：不問（ただし、その環境を変えないこととする）。 3) 日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の発作の程度、重症度、予後判定基準による軽症・中等症の患者。ただし、2 歳未満の患者に関しては、病歴において 3 回以上の発作（軽い喘鳴又は軽い陥没呼吸等）があり、喘息の診断が確定している患者。 4) 病型：不問。 5) 保護者（代諾者）から文書による同意を得た患者。 ＜治療期開始時＞ 6) 年齢：1 歳以上 6 歳未満。[ただし、1 歳の小児気管支喘息患者に関しては、第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4（2.7.6.2））において、安全性及び薬物動態を総合的に判断し、用量 4 mg を投与することの妥当性が推測された場合のみ、本試験の対象とすることとした。] 7) 体重：8 kg 以上（ただし、1 歳組入れ開始までは、10 kg 以上とした）。 8) 観察期に小発作（軽い喘鳴又は軽い陥没呼吸）以上の発作を有する患者。 9) 同意取得時より環境が変わらないこと。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者は本治験から除外する。 1) 内服あるいは注射による副腎皮質ステロイド薬を使用している患者。 2) 吸入ステロイド薬を使用している患者。 3) 経口の抗アレルギー薬を観察期開始前 2 週間以内に服用した患者。 4) 持続型副腎皮質ステロイド薬を観察期前 1 年以内に使用した患者。 5) 減感作療法あるいは非特異的療法を開始して 3 ヶ月未満の患者。 6) 慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症等の合併症があり、薬効判定に支障をきたすと考えられる患者。 7) 本治験開始前 3 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 8) 2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2（2.7.6.1））に参加した患者。 9) 重篤な肝疾患、腎障害、心疾患及びその他の合併症のある患者。 10) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者。

表 2.7.6.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の方法（その 2）

項 目	内 容
目標症例数	60 例
症例数設定根拠	本治験の主目的は、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の 8 週間投与時の安全性及び有効性を推定することであった。有効性に関して、小発作回数の改善が C511 試験；5.3.5.2.2 の 4 週時と同様であると仮定し、小発作回数の平均変化量を-2.95±5.02 回／週、有意水準 5%（両側）、検出力 95%とすると必要症例数は 41 例となる。したがって、中止例も考慮し目標症例数を 60 例と設定した。
組入れ症例数	72 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤
用法・用量	1 日 1 回 4 mg を就寝前に直接経口投与した。なお、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物（室温以下）とともに直ちに服用するの可とした。
投与期間	観察期：2 週間、治療期：8 週間、継続提供期：患者及び保護者（代諾者）が希望した場合に、治療期終了後から承認時まで又は患者が 6 歳になるまで。
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期、治療期及び継続提供期を通じて以下の薬剤は使用しないこととした。 1) プランルカスト水和物、オキサトミド、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、レピリナスト、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、メキタジン等の経口の抗アレルギー薬及びこれらの薬剤と類似の薬理作用をもつ薬剤 2) 吸入ステロイド薬 3) 持続型副腎皮質ステロイド薬 4) 他の治験薬 併用可能薬 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤は基本的にそのまま継続することとするが、治験期間中はその内容を変更しないこととした。 2) 気管支拡張薬（キサンチン誘導体、抗コリン薬を含む） 剤型を問わず使用してもよいが、症状の程度に応じて適宜増減した。ただし、新規での連続投与はしないこととした。 3) 非持続型副腎皮質ステロイド薬 内服及び注射に関しては、症状悪化のためやむを得ず投与を必要とする場合に限り、必要最小限の使用を可とした。使用した場合には理由を症例報告書に付記した。 4) クロモグリク酸ナトリウム 観察期前より継続使用している場合に限り併用を可能とした。また、新規には投与しないこととした。 5) 減感作療法及び非特異的療法 3 ヶ月以上前から継続的に実施している場合は、治験終了まで同一条件で実施することとした。また、新規には実施しないこととした。 6) 抗生物質 使用の際は必要最小限にとどめた。 ただし、14 員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等）の新規投与は不可とした。 7) 漢方薬 既に投与している場合には、原則として治験終了まで用法・用量を変更しない。また、新規には投与しないこととした。
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見及び身体徴候、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、CK、血清クレアチニン；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣〕、臨床症状〔発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状〕、併用薬〔気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬、その他の薬剤について名称、使用量、使用回数〕、血漿中薬物濃度

表 2.7.6.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の方法（その 3）

項 目		内 容										
検査・観察時期				観察期		治療期				継続提供期		
				来院 1	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 6～		
				2 週前	投与開始時	2 週後	4 週後	6 週後	終了時 8 週又は中止時	2 週又は 4 週 ごとの来院時	承認時** 又は中止時	
		保護者（代諾者）からの同意取得		●*					○			
		患者背景（身長・体重の測定）			●							
		適格性の確認・開始通知書の送付			●				○			
		喘息日記	交付 記載内容確認・回収 （臨床症状、治験薬及び併用薬の服薬状況等）	●	●	●	●	●	○ ●	必要に応じ交付来院ごとに確認・回収	○	
		治験薬処方			●	●	●	●	○	2 週又は 4 週ごとに処方		
		観察・検査・評価	医師による評価 時期別全般改善度					●		●	12 週ごとに実施	○
			最終全般改善度							●		○
概括安全度								●		○		
保護者（代諾者）による評価 患者・保護者の印象								●		○		
検査 臨床検査			●		●		●	12 週ごとに実施	○			
血漿中薬物濃度						●***						
有害事象調査		来院ごとに確認						来院ごとに確認				
●：観察期～治療期の実施項目 ○：継続提供を希望された場合の実施項目												
* 経口の抗アレルギー薬を使用している患者については、同意を取得してから、観察期開始までに 2 週間以上の Washout 期間を設けた。												
** 承認される前に患者が 6 歳になった時点でも継続提供を終了とした。												
*** 4 週以前に中止した場合には、中止時に血漿中薬物濃度の測定を行った。												
評価方法（項目）及び評価基準		安全性										
		＜主要評価項目＞										
		概括安全度：8 週投与終了時（又は中止時）に、治験薬投与期間中に発現した副作用（治験薬との因果関係が「あり」、「たぶんあり」又は「否定できない」と判定された有害事象及び臨床検査値異常変動）の有無、程度及び重篤度を総合して、下記の 5 分類で判定。										
		1：安全性に問題なし、2：ほぼ安全である、3：安全性に問題あり、4：安全でない、5：判定不能										
		＜副次評価項目＞										
		有害事象、臨床検査値の推移										
		有効性										
		臨床症状〔小発作回数* ¹ 、中発作回数* ² 、大発作回数* ³ 、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）]、時期別全般改善度、最終全般改善度、患者及び保護者（代諾者）の印象、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、末梢血中好酸球の推移										
		* ¹ 軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数										
		* ² 明らかな喘鳴と陥没呼吸、呼吸困難がある症状の回数										
		* ³ 著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める症状の回数										
		薬物動態										
		各患者におけるモンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週投与時又は 4 週以前の中止時の血漿中薬物濃度。										

表 2.7.6.3.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験の方法（その 4）

項 目	内 容
解析方法	安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度：概括安全度の判定分布、安全率（「安全性に問題なし」の評価対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、8 週投与時の安全率を推定した。 ＜副次評価項目＞ 有害事象：有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率及びその 95%信頼区間を求め、8 週投与時の有害事象及び副作用発現率を推定した。 臨床検査値の推移：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量又は変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量又は変化率について、有意水準 5%で 1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 有効性 臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量又は変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量又は変化率について、1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 最終全般改善度、時期別全般改善度（医師による評価）：最終全般改善度及び時期別全般改善度の判定分布、有効率（「著明改善」＋「中等度改善」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、最終全般改善度の 8 週投与時の有効率及び各評価判定時の時期別全般改善度の有効率を推定した。 患者及び保護者（代諾者）の印象：患者及び保護者（代諾者）の印象は印象率（「大変良くなった」＋「良くなった」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、8 週投与時の患者及び保護者（代諾者）の印象率を推定した。 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：日中に喘息発作のあった日数の割合及び日中に喘息症状のあった日数の割合における治療期の観察期からの変化量又は変化率の要約統計量を算出し、変化量又は変化率を、1 標本 t 検定により検討した。 末梢血中好酸球：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量又は変化率の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量又は変化率について、1 標本 t 検定により検討した。 薬物動態 各患者におけるモンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週投与時又は 4 週以前の中止時の血漿中薬物濃度（1 ポイント／患者）を測定し、本邦で実施された成人〔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、A502 試験；5.4.8 承認時概要 328 頁）、フルスタディ〕、9 歳以上 14 歳未満小児気管支喘息患者〔5 mg CT（B501 試験；5.4.8 承認時概要 319～320 頁）、フルスタディ〕及び 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者〔4 mg CT（C511 試験；5.3.5.2.2）、1 ポイント／患者〕の濃度と比較した。
治験調整医師	代表： ()、他 6 名
実施施設	他 21 施設
治験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

2.7.6.3.1 用法・用量の設定根拠

国内外で実施された 6 歳以上小児の薬物動態試験（B501 試験；5.4.8 承認時概要 460 頁、036 試験；5.4.8 承認時概要 484 頁及び 039 試験；5.4.8 承認時概要 488 頁）及び外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験の成績（066 試験；5.3.3.5.1（2.7.6.7））に基づいて、回帰分析により血漿中濃度時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）と体重との関係を推定した。その結果、1 歳以上 6 歳未満小児の平均体重範囲において、6 歳以上小児に臨床推奨用量 5 mg を投与した際の $AUC_{0-\infty}$ に最も近くなる用量は 4 mg であると推定され、4 mg を本試験での用量として選択した。

用法については、早朝の血中薬物濃度を高く維持し、モーニングディップを軽減するため 6 歳以上の小児及び成人と同様に 1 日 1 回就寝前投与とした。

2.7.6.3.2 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.3.2 に、中止例及び評価除外例の内訳をそれぞれ表 2.7.6.3.3 及び表 2.7.6.3.4 に示す。本試験では治験実施計画書に適合した集団（PPS）を主な評価対象とした。

組入れ症例 72 例の全例について、保護者から文書による同意を取得した。中止例は 4 例であり、その内訳は、有害事象の発現 2 例、有害事象の発現及び入院による環境の変化 1 例、来院のずれ 1 例であった。組入れ症例 72 例のすべてを安全性の評価対象とし、中止例 2 例を含む 6 例を有効性の評価から除外し、5 例を血漿中薬物濃度評価から除外した（表 2.7.6.3.4）。有効性評価除外例の内訳は、有害事象により投与 2 週間未満で中止となった 2 例、及び完了例で併用薬違反〔観察期から新規にクロモグリク酸ナトリウム（吸入）を使用、又は 14 員環マクロライド系抗生物質を新規に使用、経口の抗アレルギー薬を使用〕の 4 例であった。血漿中薬物濃度評価除外例の内訳は、EDTA-3K を採血時の抗凝血剤として用いた 1 例、全量服用していなかった 1 例、採血後血漿検体を室温で 15 時間放置した 1 例及び最終投与終了後 35.8 時間及び 36.3 時間に採血した 2 例であった。

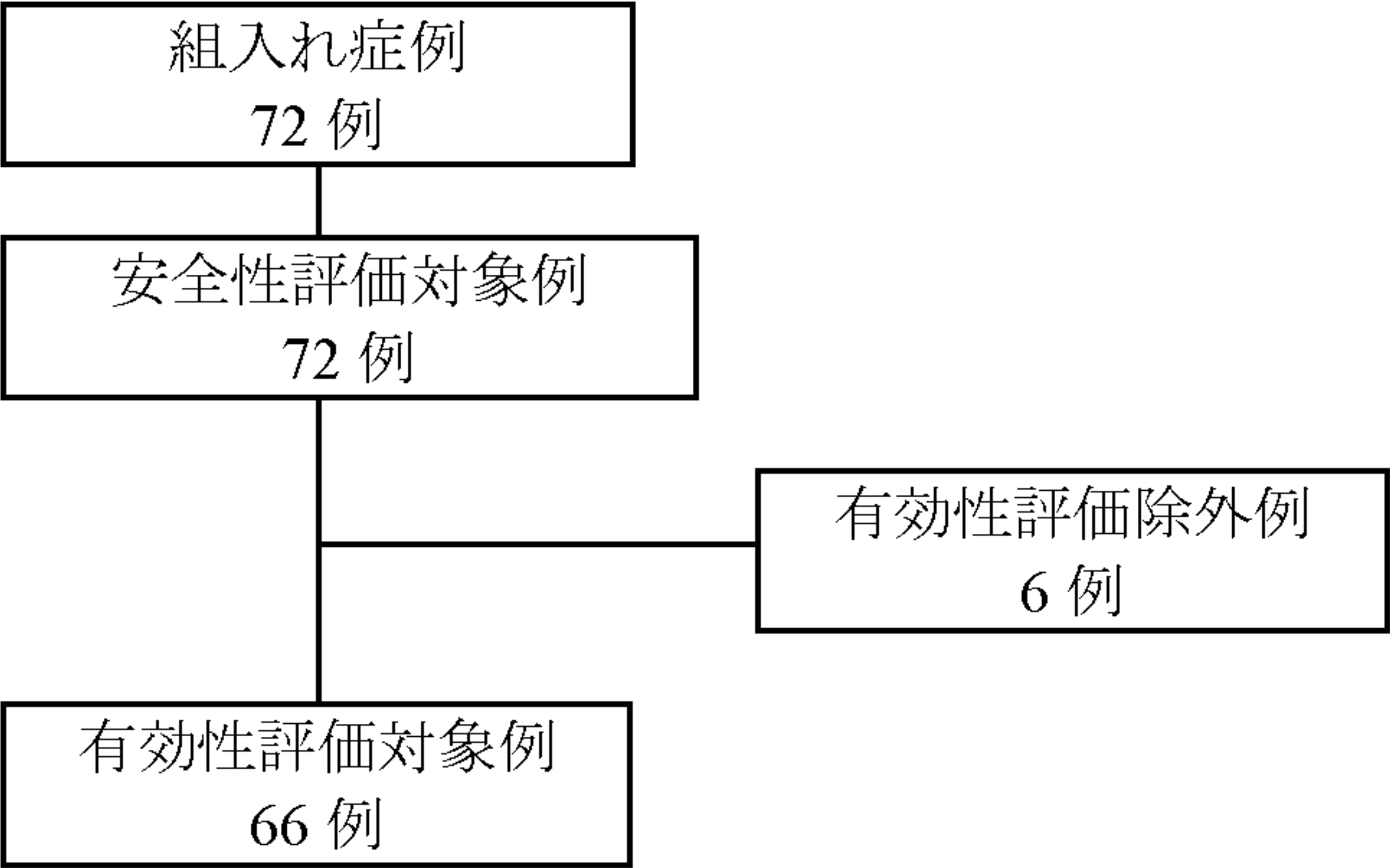


図 2.7.6.3.2 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における症例の内訳

表 2.7.6.3.3 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における中止例

組入れ例数	72		
8 週完了例数 (%)	68 (94.4)		
投与期間	～4 週	～8 週	合計
中止例数	3	1	4
有害事象の発現	3		3
喘息	1		1
ヘルペスウイルス感染	1*		1
膿痂疹及び ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1		1
入院による環境の変化	1*		1
来院のずれ		1	1

* 同一症例

表 2.7.6.3.4 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における評価除外例の内訳

中止例	中止理由	評価除外理由	症例数	有効性	安全性	血漿中 薬物濃度
	有害事象・ 環境の変化	2 週間未満で中止、併用薬違反、 抗凝血剤に EDTA-3K 使用	1	×	○	×
	有害事象	2 週間未満で中止	1	×	○	○
最終投与終了後 36.3 時間の採血		1	○	○	×	
中止例以外		併用薬違反	4	×	○	○
		最終投与終了後 35.8 時間の採血	1	○	○	×
		血漿中薬物濃度測定の採血前に 全量服用しなかった	1	○	○	×
		血漿検体を 15 時間室温で放置	1	○	○	×
合計			6	0	5	

○：採用、×：不採用

2.7.6.3.3 患者背景

本試験における患者背景を表 2.7.6.3.5 に示す。有効性評価対象例 66 例の性別は男児 46 例、女児 20 例で、平均年齢は 3.4 ± 1.4 歳、平均体重は 14.5 ± 3.2 kg であった。病型は 53 例 (80.3%) がアトピー型、11 例 (16.7%) が非アトピー型であり、重症度は軽症が 36 例 (54.5%)、中等症が 30 例 (45.5%) であり、罹病期間は 6 ヶ月未満が 18 例 (27.3%)、6 ヶ月以上 1 年未満が 13 例 (19.7%)、1 年以上 2 年未満が 11 例 (16.7%)、2 年以上 3 年未満が 8 例 (12.1%)、3 年以上 4 年未満が 11 例 (16.7%)、4 年以上 5 年未満が 4 例 (6.1%)、5 年以上が 1 例 (1.5%) であった。安全性評価対象例 72 例の患者背景は有効性評価対象例と類似していた。

表 2.7.6.3.5 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における患者背景

背景因子		有効性評価対象例数	安全性評価対象例数
総症例		66	72
性別	男児	46 (69.7)	52 (72.2)
	女児	20 (30.3)	20 (27.8)
年齢	1 歳	13 (19.7)	14 (19.4)
	2 歳	15 (22.7)	16 (22.2)
	3 歳	12 (18.2)	13 (18.1)
	4 歳	14 (21.2)	14 (19.4)
	5 歳	12 (18.2)	15 (20.8)
	平均±標準偏差	3.4±1.4	3.4±1.4
体重	10 kg 未満	3 (4.5)	3 (4.2)
	10 kg 以上 15 kg 未満	35 (53.0)	37 (51.4)
	15 kg 以上 20 kg 未満	23 (34.8)	25 (34.7)
	20 kg 以上	5 (7.6)	7 (9.7)
	平均±標準偏差	14.5±3.2	14.7±3.5
病型	アトピー型	53 (80.3)	58 (80.6)
	非アトピー型	11 (16.7)	12 (16.7)
	不明	2 (3.0)	2 (2.8)
重症度	軽症	36 (54.5)	39 (54.2)
	中等症	30 (45.5)	33 (45.8)
アレルギー合併症	なし	21 (31.8)	23 (31.9)
	あり	45 (68.2)	49 (68.1)
罹病期間	6 カ月未満	18 (27.3)	21 (29.2)
	6 カ月以上 1 年未満	13 (19.7)	14 (19.4)
	1 年以上 2 年未満	11 (16.7)	11 (15.3)
	2 年以上 3 年未満	8 (12.1)	8 (11.1)
	3 年以上 4 年未満	11 (16.7)	11 (15.3)
	4 年以上 5 年未満	4 (6.1)	6 (8.3)
	5 年以上 6 年未満	1 (1.5)	1 (1.4)
	平均±標準偏差	1.6±1.4	1.6±1.5
好酸球	6%未満	39 (59.1)	42 (58.3)
	6%以上	27 (40.9)	30 (41.7)
治療歴	なし	3 (4.5)	3 (4.2)
	気管支拡張薬	13 (19.7)	15 (20.8)
	予防薬＋気管支拡張薬	39 (59.1)	42 (58.3)
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	4 (6.1)	4 (5.6)
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	7 (10.6)	8 (11.1)

例数 (%) : () 内は有効性又は安全性評価対象例数に対する割合

2.7.6.3.4 安全性

2.7.6.3.4.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.3.6 に示す。評価対象例 72 例のうち 67 例 (93.1%) に 134 件の有害事象が発現した。主な有害事象 (発現率 10%以上) は上気道の炎症 (30 例、41.7%)、鼻咽頭炎 (15 例、20.8%) 及び胃腸炎 (10 例、13.9%) であった。副作用は 1 例 (1.4%) で発現し、投与開始 53 日目より発現した軽度の皮膚乾燥で、投与終了後 1 週間で回復した。

また、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満における年齢別の有害事象を表 2.7.6.3.7 に示す。有効性と同様に、1 歳を 2 歳以上 6 歳未満と合わせて評価することの妥当性を検討するため、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満でそれぞれ発現した有害事象を比較した。有害事象発現率は、1 歳が 100%、2 歳以上 6 歳未満が 91.4%であり、類似していた。有害事象の種類について、1 歳のみに発現した有害事象もあるが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されており、臨床上問題となるものではなかった。副作用が発現した 1 例は、5 歳、16.0 kg の症例であり、低年齢又は低体重の患者ではなかった。以上、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満の安全性に大きな差異はなかった。

表 2.7.6.3.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び
身体徴候）（その 1）

安全性解析採用例数	72			
有害事象発現例数（%）	67（93.1）			
有害事象発現件数	134			
重篤な有害事象発現例数（%）	3（4.2）			
副作用発現例数（%）	1（1.4）			
因果関係*	1、2	3	計	4、5
発現例数（%）		1（1.4）	1（1.4）	66（91.7）
発現件数		1	1	133
精神障害				2
チック				1
易刺激性				1
感染症及び寄生虫症				50
インフルエンザ				7
ウイルス感染				2
ウイルス性胃腸炎				1
ウイルス性発疹				1
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群				1
ヘルペスウイルス感染				1
ヘルペス性口内炎				1
胃腸炎				10
咽頭炎				1
外耳道膿瘍				1
気管支炎				1
気管支肺炎				1
急性副鼻腔炎				1
急性扁桃炎				1
喉頭気管気管支炎				1
細菌性結膜炎				1
手足口病				2
水痘				2
中耳炎				3
膿疱疹				4
肺炎				2
麦粒腫				1
鼻咽頭炎				15
毛包炎				1
扁桃炎				1
胃腸障害				8
下痢				5
口唇炎				1
腹痛				2
神経系障害				1
熱性痙攣				1
皮膚及び皮下組織障害		1	1	9
アトピー性皮膚炎				2
紅色汗疹				2
紅斑				1
発疹				1
皮膚乾燥		1	1	
蕁麻疹				3

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

* 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

表 2.7.6.3.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 2）

安全性解析採用例数	72			
因果関係*	1、2	3	計	4、5
全身障害及び投与局所様態				2
発熱				2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				35
アレルギー性鼻炎				1
上気道の炎症				30
鼻出血				1
鼻漏				1
喘息				3
耳及び迷路障害				1
耳痛				1
眼障害				7
アレルギー性結膜炎				3
眼そう痒症				1
結膜炎				3
傷害、中毒及び処置合併症				4
関節脱臼				1
顔面損傷				1
舌損傷				1
熱傷				1

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

* 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

表 2.7.6.3.7 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における年齢別有害事象（自覚症状・他覚
所見及び身体徴候）（その 1）

	1 歳	2 歳以上 6 歳未満	全体
安全性解析採用例数	14	58	72
発現例数 (%)	14 (100)	53 (91.4)	67 (93.1)
発現件数	30	104	134
精神障害	0	2	2
チック		1	1
易刺激性		1	1
感染症及び寄生虫症	9	41	50
インフルエンザ		7	7
ウイルス感染		2	2
ウイルス性胃腸炎		1	1
ウイルス性発疹	1		1
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1		1
ヘルペスウイルス感染		1	1
ヘルペス性口内炎		1	1
胃腸炎	1	9	10
咽頭炎		1	1
外耳道膿瘍		1	1
気管支炎		1	1
気管支肺炎		1	1
急性副鼻腔炎		1	1
急性扁桃炎		1	1
喉頭気管気管支炎	1		1
細菌性結膜炎		1	1
手足口病	2		2
水痘	1	1	2
中耳炎		3	3
膿痂疹	4		4
肺炎		2	2
麦粒腫	1		1
鼻咽頭炎	1	14	15
毛包炎		1	1
扁桃炎		1	1
胃腸障害	4	4	8
下痢	4	1	5
口唇炎		1	1
腹痛		2	2
神経系障害	1	0	1
熱性痙攣	1		1
皮膚及び皮下組織障害	1	9	10
アトピー性皮膚炎		2	2
紅色汗疹		2	2
紅斑		1	1
発疹	1		1
皮膚乾燥		1*	1*
蕁麻疹		3	3
全身障害及び投与局所様態	0	2	2
発熱		2	2

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

* 副作用

表 2.7.6.3.7 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における年齢別有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 2）

	1 歳	2 歳以上 6 歳未満	全体
安全性解析採用例数	14	58	72
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9	26	35
アレルギー性鼻炎		1	1
上気道の炎症	9	21	30
鼻出血		1	1
鼻漏		1	1
喘息	1	2	3
耳及び迷路障害	0	1	1
耳痛		1	1
眼障害	1	6	7
アレルギー性結膜炎		3	3
眼そう痒症		1	1
結膜炎	1	2	3
傷害、中毒及び処置合併症	0	4	4
関節脱臼		1	1
顔面損傷		1	1
舌損傷		1	1
熱傷		1	1

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

2.7.6.3.4.2 臨床検査値異常変動

本試験で発現した臨床検査値異常変動の有害事象を表 2.7.6.3.8 に示す。安全性評価対象例 72 例のうち 13 例（18.1%）に 17 件の有害事象が発現した。主な有害事象（発現率 10%以上）は、白血球数増加（7 例、10.0%）であった。副作用はなかった。また、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満における年齢別の有害事象を表 2.7.6.3.9 に示す。有害事象発現率は、1 歳が 7.1%、2 歳以上 6 歳未満が 20.7%であった。1 歳症例で発現した有害事象は、白血球数増加 1 例（7.1%）のみであり、2 歳以上 6 歳未満でも 6 例（10.7%）発現している事象であり、臨床上の問題はなかった。

表 2.7.6.3.8 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における有害事象（臨床検査値異常変動）

安全性解析採用例数	72			
有害事象発現例数（%）	13（18.1）			
重篤な有害事象発現例数（%）	0（0）			
副作用発現例数（%）	0（0）			
有害事象発現件数	17			
因果関係*	1、2	3	計	4、5
発現例数（%）	0（0）	0（0）	0（0）	13（18.1）
発現件数	0	0	0	17
血液学的検査				
白血球数増加				7
白血球数減少				1
好中球数減少				1
好中球数増加				1
リンパ球数減少				1
リンパ球数増加				1
好酸球数減少				1
血液生化学検査				
血中 ALP 増加				1
血中 CK 増加				1
血中尿素増加				2

日本語版 MedDRA ver. 6.1

* 因果関係：薬剤との因果関係が 1. あり、2. たぶんあり、3. 否定できない、4. たぶんなし、5. なし

表 2.7.6.3.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における年齢別の有害事象（臨床検査値異常変動）

	1 歳	2 歳以上 6 歳未満	全体
安全性解析採用例数	14	58	72
発現例数（%）	1（7.1）	12（20.7）	13（18.1）
発現件数	1	16	17
血液学的検査			
白血球数増加	1	6	7
白血球数減少		1	1
好中球数減少		1	1
好中球数増加		1	1
リンパ球数減少		1	1
リンパ球数増加		1	1
好酸球数減少		1	1
血液生化学検査			
血中 ALP 増加		1	1
血中 CK 増加		1	1
血中尿素増加		2	2

日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.6.3.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.3.4.4 重篤な有害事象

本試験で発現した自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象を表 2.7.6.3.10 及び表 2.7.6.3.11 に示す。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象としては 3 例が報告されたが、いずれも有害事象により入院したため重篤とされた症例であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。ヘルペスウイルス感染（男児、5 歳 7 ヶ月）及び喘息（男児、1 歳 8 ヶ月）の 2 例は、有害事象のため入院し、治験を中止した。膿痂疹及びブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群が発現した症例は、有害事象発現のため治験を中止し、中止後 3 日目に入院した。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.3.10 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

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	備考
9	男	5 歳 7 ヶ月	ヘルペスウイルス感染	8 日目	10 日	中等度	回復	なし	中止
10	男	1 歳 8 ヶ月	喘息	14 日目	7 日	重度	回復	なし	中止
11	男	1 歳 3 ヶ月	膿痂疹	3 日目	20 日	重度	回復	なし	中止
			ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	8 日目	15 日	重度	回復	なし	中止

表 2.7.6.3.11 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 1）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
9	男	5 歳 7 ヲ月			ヘルペスウイルス 感染	8 日目	10 日	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 2 日目より発熱を認めた。発熱、頭痛、嘔吐及び下痢を伴う咽頭炎と判断した。治療薬投与開始 6 日目にプリンペラン（メトクロプラミド）、ソリタ T1 で点滴静注を行った。熱が下がらないため、治療薬投与開始 8 日目に急患室を受診した。右頸部リンパ節腫脹を認めたため、同日入院となった。治験薬投与開始 10 日目（入院 3 日目）には、口腔内に水泡様発疹を認め、ヘルペスウイルス感染の疑いでゾビラックス点滴（アシクロビル）を開始した。同日、安全性を配慮して治験を中止した。入院 10 日目には、頸部リンパ節腫脹は 1 cm 以下となり、全身症状も良好であるため退院した。ヘルペスウイルス感染によるものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

表 2.7.6.3.11 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 2）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
10	男	1 歳 8 ヲ月	アレルギー性結膜 炎 食物アレルギー アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹		喘息	14 日目	7 日	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 13 日目にくしゃみ、鼻漏を伴った上気道の炎症が発現した。治験薬投与開始 14 日目に発熱（37℃）、咳嗽、喘鳴が認められたが、治験は継続した。治験薬投与開始 15 日目に喘息発作が起こり、アミノフィリン点滴（アミノフィリン）、ソリタ T3 で治療を行ったが、喘鳴が悪化したため入院し、翌日治験を中止した。入院期間中は併用薬であるテオドールドライシロップ（テオフィリン）、メプチンシロップ（塩酸プロカテロール）、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）及びベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）に加え、ソルコーテフ（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、アミノフィリン点滴（アミノフィリン）、ソリタ T3、フルマリン静注（フルモキシセフナトリウム）、ムコダインシロップ（カルボシステイン）、ムコソルバンシロップ（塩酸アンブロキシール）により治療を行い、入院 5 日目よりオノンドライシロップ（プラシルカスト水和物）、フルタイドエアー（プロピオン酸フルチカゾン）を開始した。入院 6 日目には回復し、退院した。偶発的事象のため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

表 2.7.6.3.11 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 3）

症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	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	備考
11	男	1 歳 3 ヲ月	アレルギー性鼻炎	肥満細胞症	膿痂疹	3 日目	20 日	重度	回復	なし	中止
					ブドウ球菌性熱傷	8 日目	15 日	重度	回復	なし	中止
					様皮膚症候群						
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 3 日目に治験薬投与前から発現していた膿痂疹が悪化し、他院にてセフゾン細粒（セフジニル）、アクロマイシン軟膏（塩酸テトラサイクリン）及びフロモックス（塩酸セフカペンピボキシル）が処方された。回復が認められなかったため、治験薬投与開始 6 日目にセフゾン細粒（セフジニル）、イソジン液（ポビドンヨード）を処方した。治験薬投与開始 8 日目に、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群が認められたため、ペントシリン静注（ピペラシリンナトリウム）を行い、同日治験を中止した。抗生剤の静脈内投与においても症状の改善が認められないため、治験中止後 3 日目に入院し、輸液、フルマリン静注（フロモキシセフナトリウム）及びゲンタシン軟膏（硫酸ゲンタマイシン）で治療を行った。膿痂疹及びブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群は入院 13 日目に回復し、同日退院した。鼻下部付近の培養検査からも黄色ブドウ球菌が証明されており、黄色ブドウ球菌による感染と考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

2.7.6.3.4.5 括括安全度（主要評価項目）

括括安全度のうち「安全性に問題なし」とされた症例の割合を安全率と定義した。括括安全度の分布及び安全率を表 2.7.6.3.12 に示す。安全率は 98.6%（71/72 例）であり、本剤の高い安全性が示された。

表 2.7.6.3.12 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における括括安全度

安全性に問題なし		ほぼ安全である		安全性に問題あり		安全でない		合計	安全率	
症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	症例数	%
71	98.6	1	1.4	0	0	0	0	72	71	98.6

2.7.6.3.5 有効性

本試験においては、有効性の評価項目として、臨床症状（発作、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）、各評価週及びその前の1週の2週間における臨床症状及び併用薬の使用状況より判定した時期別全般改善度（4週時、8週時）、時期別全般改善度の推移及び患者及び保護者の印象より判定した最終全般改善度、末梢血中好酸球並びに患者及び保護者の印象を用いた。

2.7.6.3.5.1 小発作回数

小発作回数の観察期からの推移を表2.7.6.3.13及び図2.7.6.3.14に示す。小発作回数は観察期が7.98±9.26回／2週であったものが、2週時に-3.42±7.88回／2週と有意に減少し、8週時まで減少が持続した。また、8週時又は中止時には、5.40±8.05回／2週減少し、観察期と比較して有意に改善した（p<0.0001）。

表 2.7.6.3.13 1歳以上6歳未満小児長期投与試験における小発作回数の推移					
項目	観察期	2週	4週	6週	8週
小発作回数 (回／2週)	7.98±9.26 (66)	-3.42±7.88*** (66)	-4.03±8.18*** (65)	-4.26±8.17*** (65)	-5.49±8.09*** (65)
	5.00 (1.00, 50.00)	-2.00*** (-37.00, 15.00)	-2.00*** (-39.00, 17.00)	-3.00*** (-41.00, 26.00)	-4.00*** (-34.00, 27.00)

観察期は実測値、それ以外は変化量
上段：平均±標準偏差、()内は例数、*** p<0.001（観察期との比較、1標本t検定）
下段：中央値（最小値，最大値）、*** p<0.001（観察期との比較、符号付順位和検定）

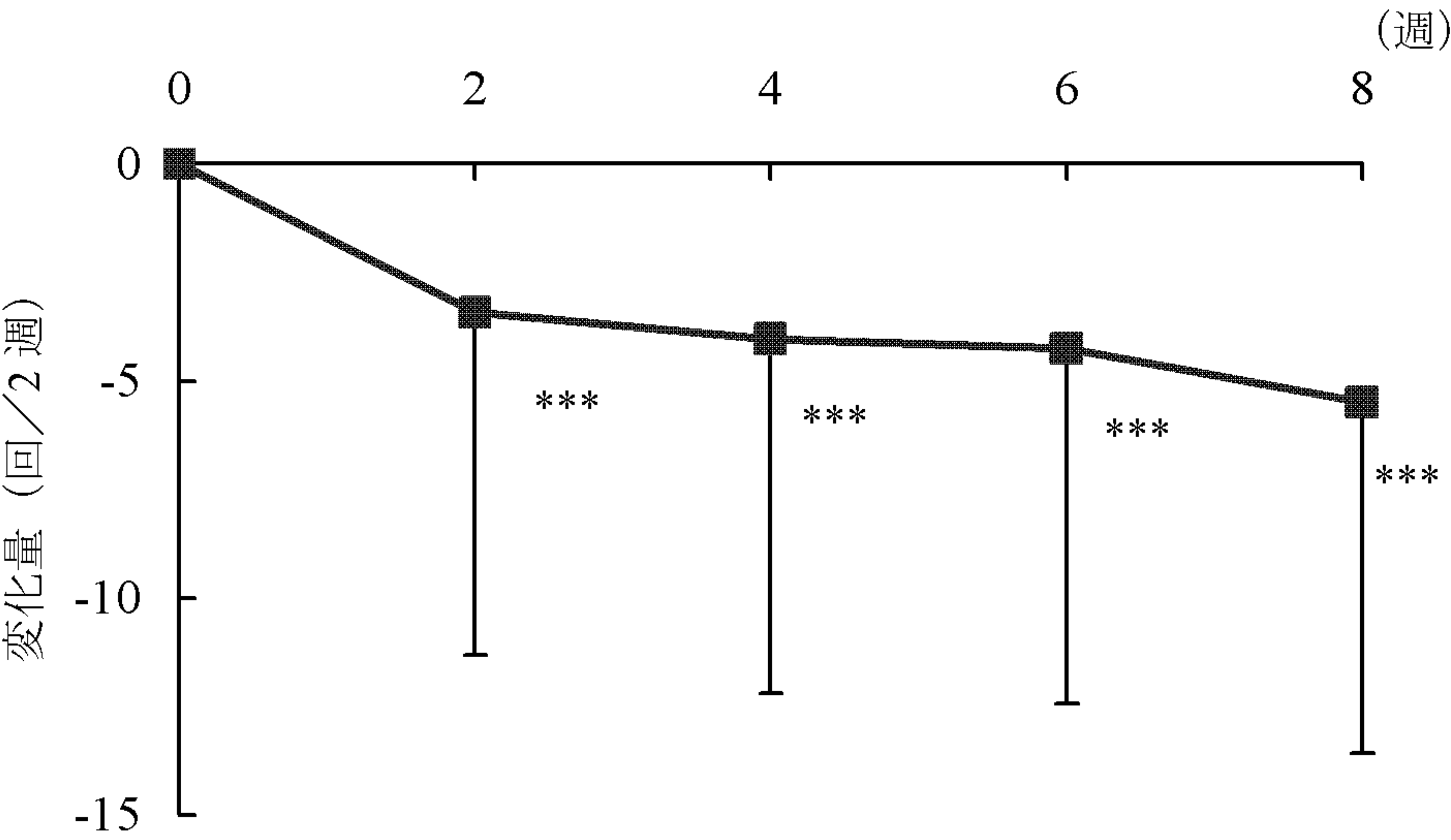


図 2.7.6.3.14 1歳以上6歳未満小児長期投与試験における小発作回数の推移
(平均－標準偏差)

*** p<0.001（観察期との比較、1標本t検定）

2.7.6.3.5.2 その他の有効性評価項目

その他の最終全般改善度、時期別全般改善度、患者及び保護者の印象を表 2.7.6.3.15 に示す。また、臨床症状、治療点数及び末梢血中好酸球比率の推移を表 2.7.6.3.16 及び図 2.7.6.3.17 に示す。

4 週時及び 8 週時の時期別全般改善度の有効率はそれぞれ 71.2% (47/66 例)、87.7% (57/65 例) であった。患者及び保護者の印象率は 72.7% (48/66 例) であった。更に、これらをもとに担当医師が判定した最終全般改善度の有効率は 89.4% (59/66 例) であった。

表 2.7.6.3.15 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における最終全般改善度、時期別改善度、患者及び保護者の印象

最終全般改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
24	36.4	35	53.0	5	7.6	1	1.5	1	1.5	0	0	59	89.4
4 週時時期別改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
23	34.8	24	36.4	11	16.7	6	9.1	2	3.0	0	0	47	71.2
8 週時時期別改善度													
著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
28	43.1	29	44.6	7	10.8	1	1.5	0	0	0	0	57	87.7
患者及び保護者の印象													
大変良くなった		良くなった		少し良くなった		変わらない		悪くなった		判定不能		印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
18	27.3	30	45.5	12	18.2	4	6.1	0	0	2	3.0	48	72.7

N：症例数

臨床症状では、観察期に大発作を起こした症例はなく、大発作における推移を検討することはできなかった。中発作に関しては、観察期に中発作が 1 回以上あった症例について解析した結果、2 週時より減少し、8 週時に 3.44 ± 4.45 回／2 週有意に減少した。また、せきの回数は 2 週時に 4.94 ± 13.80 回／2 週有意に減少し、8 週まで持続した。

治療点数は、観察期に比べて、6 週時に 8.39 ± 18.96 点／2 週、8 週時に 11.80 ± 17.93 点／2 週有意に減少した。

末梢血中好酸球数比率は、4 週時に $1.19 \pm 3.56\%$ 、8 週時に $1.63 \pm 3.83\%$ 有意に減少した。

表 2.7.6.3.16 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験におけるその他の評価項目

項目	観察期	2 週	4 週	6 週	8 週
中発作回数 [#] (回／2 週)	3.20± 4.26 (10)	-1.60± 6.67 (10)	-1.89± 6.17 (9)	-2.89± 4.81 (9)	-3.44± 4.45 (9) *
	2.00 (1.00, 15.00)	-1.50 (-15.00, 13.00)	-1.00 (-15.00, 9.00)	-2.00* (-15.00, 2.00)	-2.00** (-15.00, -1.00)
せきの回数 (回／2 週)	19.98±12.91 (66)	-4.94±13.80** (66)	-6.81±11.91*** (65)	-6.86±15.39*** (65)	-8.54±13.21*** (65)
	16.5 (0.00, 56.00)	-6.50*** (-50.00, 41.00)	-7.00*** (-54.00, 21.00)	-7.00*** (-53.00, 33.40)	-8.00*** (-45.00, 33.40)
治療点数 (点／2 週)	58.28±42.42 (66)	-2.51±21.25 (66)	-4.17±26.49 (65)	-8.39±18.96*** (65)	-11.80±17.93*** (65)
	56.00 (0.00, 156.50)	-3.25** (-52.00, 131.50)	-3.50*** (-81.00, 122.00)	-3.50*** (-87.00, 43.50)	-4.40*** (-74.30, 21.00)
末梢血中 好酸球数比率 (%)	6.00± 4.78 (63)		-1.19± 3.56* (62)		-1.63± 3.83** (60)
	5.70 (0.00, 24.10)		-1.35** (-12.40, 7.80)		-0.90** (-17.50, 5.50)

観察期は実測値、それ以外は変化量

上段：平均±標準偏差、() 内は例数、* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、1 標本 t 検定）

下段：中央値（最小値，最大値）、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、符号付順位和検定）

[#] 中発作回数は、観察期に中発作が 1 回以上あった症例で解析した。

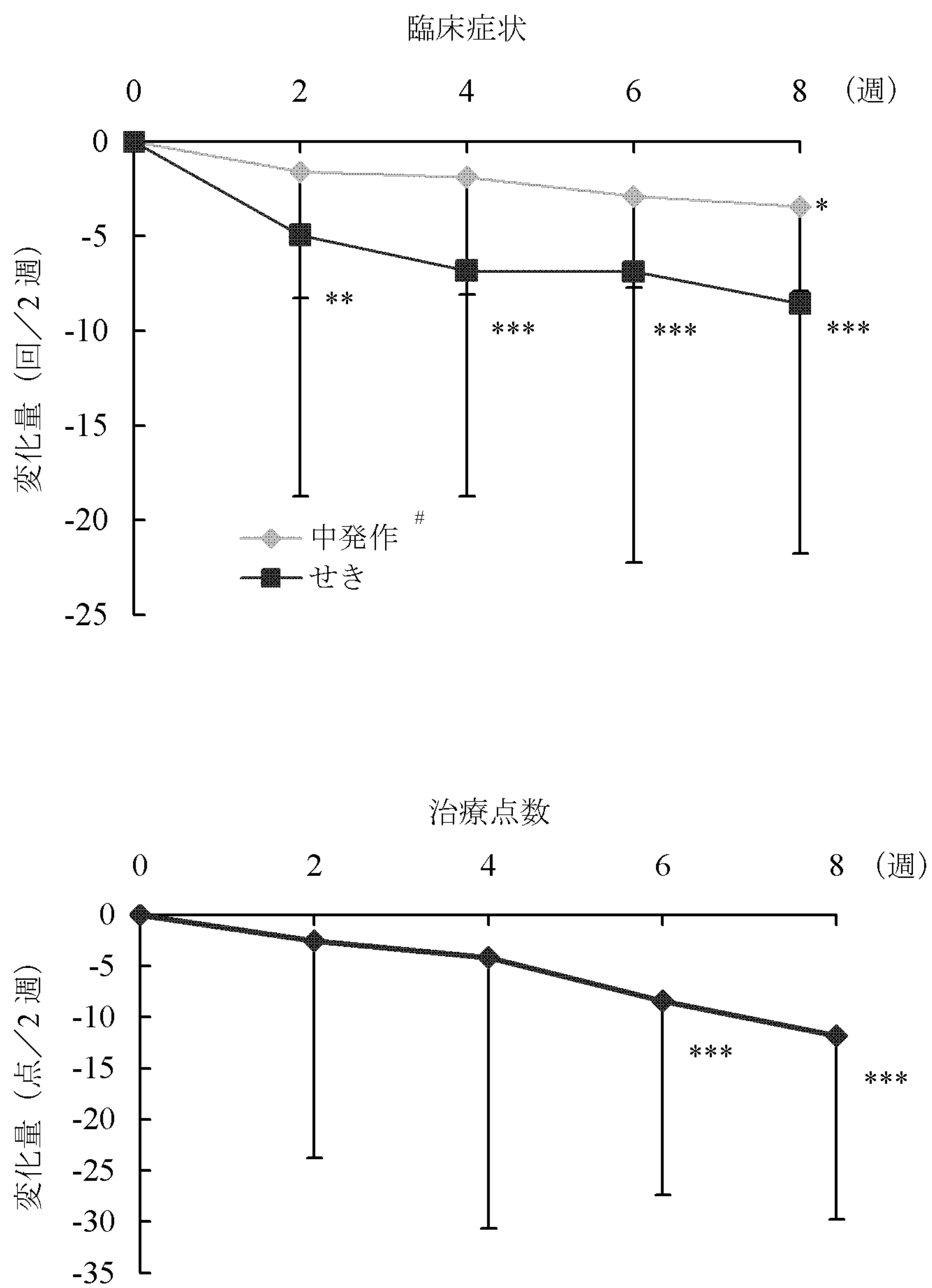


図 2.7.6.3.17 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験における臨床症状及び治療点数の推移

(平均－標準偏差)

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ (観察期との比較、1 標本 t 検定)

[#] 中発作回数は、観察期に中発作が 1 回以上あった症例で解析した。

2.7.6.3.5.3 体重、年齢別での有効性の比較

平均体重付近及び年齢別のサブグループ解析を実施した結果、体重及び各年齢の違いによる大きな差異はなかった。また、C511 試験；5.3.5.2.2 では投与経験がなかった 1 歳について、本試験で 2 歳以上 6 歳未満と併せて評価することの妥当性を検討するため、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満のサブグループ解析を実施した。その結果、大きな差異は認められなかった（表 2.7.6.3.18）。

表 2.7.6.3.18 1 歳以上 6 歳未満の小児に対するモンテルカスト 4 mg 投与時の体重別及び年齢別有効性（小発作回数）

	区分	症例数	8 週時又は中止時 (回／2 週)
体重別	15 kg 未満 (8.7～14.9 kg)	38	-6.09± 9.49
			-5.00 (-34.00, 27.00)
	15 kg 以上 (15.0～24.2 kg)	28	-4.47± 5.59
			-2.00 (-22.00, 6.00)
年齢別	1 歳	13	-7.54± 9.06
			-5.00 (-34.00, 0.00)
	2 歳	15	-6.39± 12.77
			-5.00 (-28.00, 27.00)
	3 歳	12	-3.45± 2.99
			-2.00 (-10.00, 0.00)
	4 歳	14	-4.03± 4.70
			-3.15 (-11.00, 6.00)
	5 歳	12	-5.42± 6.16
			-3.50 (-22.00, 0.00)
年齢層別	1 歳	13	-7.54± 9.06
			-5.00 (-34.00, 0.00)
	2 歳以上 6 歳未満	53	-4.88± 7.79
			-3.30 (-28.00, 27.00)

変化量、上段：平均±標準偏差、下段：中央値（最小値，最大値）

2.7.6.3.6 血漿中薬物濃度

本試験において、4 週又は 4 週以前の中止時の Tmax 付近（1.0～2.1 時間）又は翌日（12.0～20.9 時間）のいずれか 1 時点で血漿中薬物濃度を測定した。1 歳以上 6 歳未満小児患者の血漿中薬物濃度を投与後の時間に対してプロットし、健康成人（44 例）又は 9 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者（8 例）における濃度推移と比較した。その結果、67 例中 2 例が高値（投与後 20.3 時間及び 20.7 時間後に 401 ng/mL 及び 567 ng/mL）を、1 例が低値（投与後 13.5 時間に定量限界濃度未満）を示したが、これら 3 例を除く 64 例中の血漿中モンテルカスト濃度は、おおむね 9 歳以上 14 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれの臨床推奨用量（成人；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、A502 試験；5.4.8 承認時概要 328 頁：10 mg FCT、6 歳以上小児；B501 試験；5.4.8 承認時概要 319～320 頁：5 mg CT）

を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度の変動範囲内であった。更に、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満の血漿中モンテルカスト濃度に、明確な違いはなかった（図 2.7.6.3.19）。また、1 歳以上 6 歳未満の小児患者に 4 mg 細粒剤を投与したとき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 歳未満の小児患者にそれぞれ臨床推奨用量（10 mg FCT 及び 5 mg CT）を投与したときの平均血漿中濃度推移をほぼ中心に分布した（図 2.7.6.3.20）。薬物動態の詳細は C601 試験；5.3.5.2.6（2.7.2.2.1.4）に示した。

高値を示した 2 例については、健康成人及び 9 歳以上 14 歳未満の小児患者の平均血漿中薬物濃度の 10 倍以上高い濃度であったため、モンテルカストを休薬した。休薬後 66.5 時間及び 66.9 時間の血漿中モンテルカスト濃度は定量限界濃度未満（<■ ng/mL）であり、血漿中からモンテルカストが消失していることが確認された（5.3.5.2.6 C601 試験 治験総括報告書 124 頁）。また、副作用はなく、問題となるような有害事象もなかった。この 2 例については、保護者の同意を得て、休薬開始 45 日後にモンテルカスト 4 mg を再投与し、血漿中濃度を再測定した結果、投与後 1.4 時間及び 1.3 時間に 644 ng/mL 及び 783 ng/mL であり、本試験における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、高値は再現されなかった。更に、この 2 症例は姉弟であり、うち 1 例については、4 週時来院前に空の治験薬のサックを舐めていたことから、4 週時の服薬時刻が報告とは異なっていた可能性も考えられた。

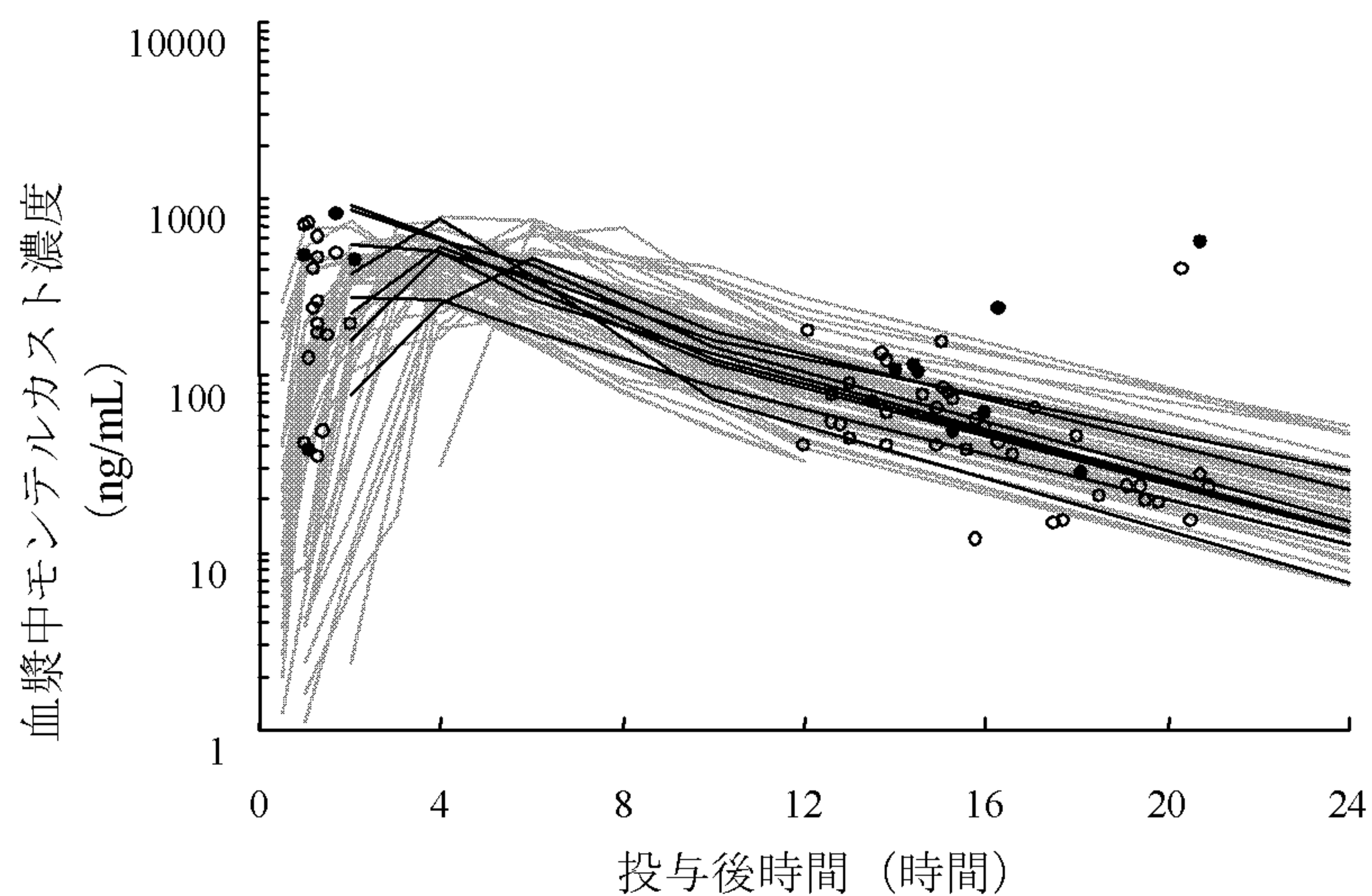


図 2.7.6.3.19 1 歳以上 6 歳未満小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤、9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT、健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの血漿中モンテルカスト濃度の比較

- : 4 mg 細粒剤を 1 歳小児患者 (n=13) に 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の血漿中モンテルカスト濃度 (本試験)。
- : 4 mg 細粒剤を 2 歳以上 6 歳未満小児患者 (n=54) に 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の血漿中モンテルカスト濃度 (本試験)。投与後 13.5 時間に測定した 1 例は、定量限界未満のため図中にプロットしていない。
- : 5 mg CT を 9 歳以上 14 歳未満小児患者 (n=8) 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。
- : 10 mg FCT を健康成人 (n=44) 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。

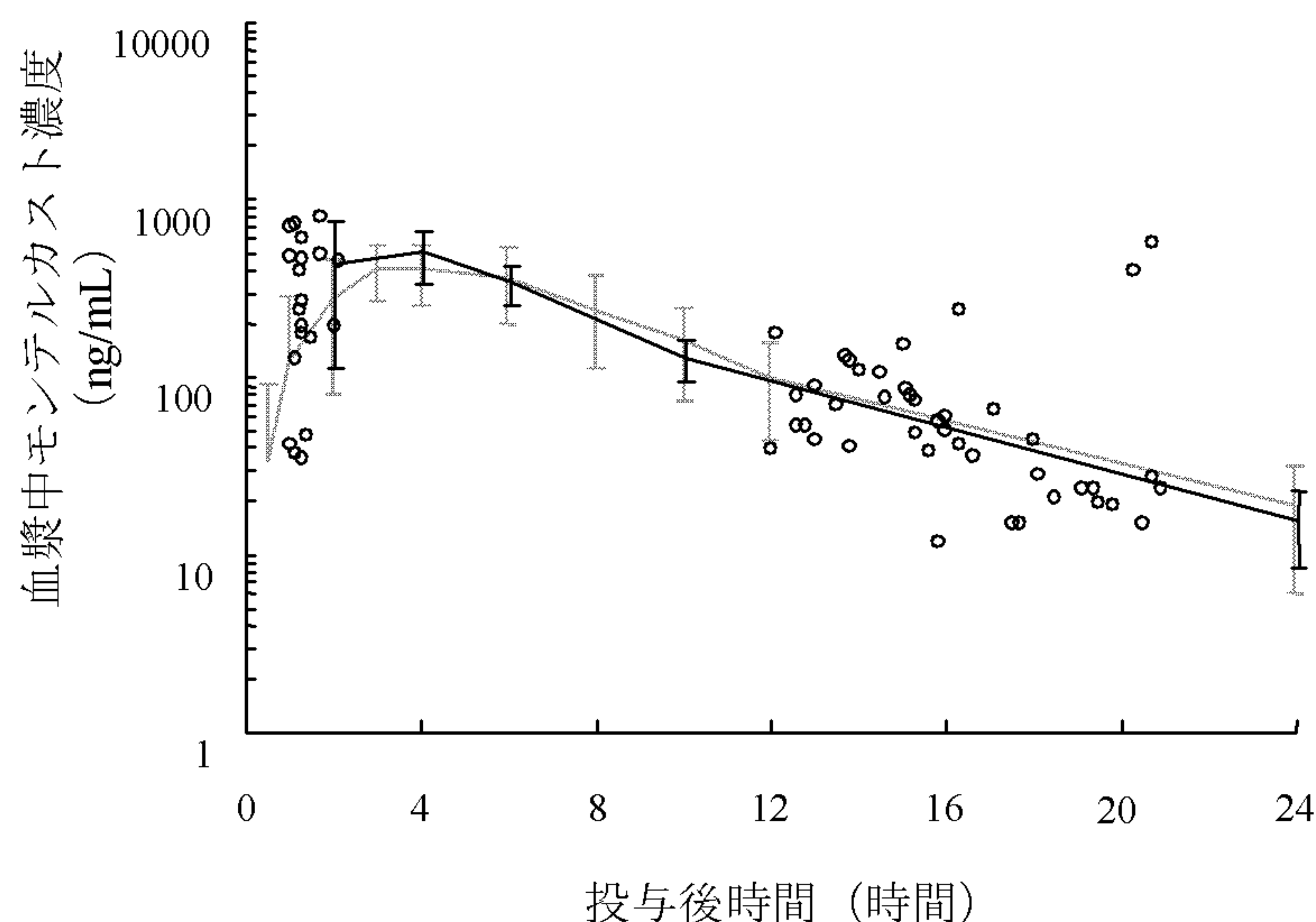


図 2.7.6.3.20 1 歳以上 6 歳未満小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤、9 歳以上 14 歳未満小児患者に 5 mg CT、健康成人に 10 mg FCT を経口投与したときの平均血漿中モンテルカスト濃度の比較

- : 1 歳以上 6 歳未満小児患者 (n=67) に 4 mg 細粒剤を 4 週経口投与したとき又は 4 週以前の中止時の血漿中モンテルカスト濃度 (本試験)。投与後 13.5 時間に測定した 1 例は、定量限界未満のため図中にプロットしていない。
- : 5 mg CT を 9 歳以上 14 歳未満小児患者 (n=8) に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]。
- - - : 10 mg FCT を健康成人 (n=44) に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 (投与後 0.5 及び 3 時間は n=36) [平均±標準偏差]。

2.7.6.3.7 結論

1 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者 72 例に対し、モンテルカスト 4 mg 細粒剤を 1 日 1 回就寝前 8 週間投与した。

安全性に関しては、副作用として軽度の皮膚乾燥が 1 例で発現したが、投与終了後 1 週間で回復した。重篤な副作用の発現はなく、安全率は 98.6% (71/72 例) であった。

有効性に関しては、客観的評価項目である小発作回数が、2 週時から有意に改善し、治療期間中持続した。最終全般改善度の有効率は 89.4% (59/66 例) であった。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差異はなかった。

1 歳以上 6 歳未満の小児患者に 4 mg 細粒剤を投与したときの血漿中モンテルカスト濃度 (1 患者あたり 1 時点採血) は、9 歳以上 14 歳未満小児患者及び健康成人にそれぞれの臨床推奨用量を投与したときの血漿中薬物濃度はおおむね類似していた。

また、1 歳と 2 歳以上 6 歳未満の年齢層の間で、有効性、安全性及び血漿中薬物濃度はおおむね類似していた。

2.7 臨床概要

以上より、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の 1 日 1 回就寝前 8 週間投与は特に問題なく、高い有効性及び安全性を示したことから、小児気管支喘息患者における長期管理薬として、臨床上有用な薬剤であることが示唆された。なお本試験では、保護者が希望している被験者に対して本剤の承認時まで継続提供を行っており、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。

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）

6 歳未満の小児に投与可能な剤型としてモンテルカスト 4 mg 細粒剤が開発されたことから、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（医薬審発第 796 号、平成 13 年 6 月 1 日）に従い、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の最終製剤を用いて薬物動態試験を実施し、食事の影響を検討した [5.3.1.1.2]。試験方法を表 2.7.6.4.1 に示す。

表 2.7.6.4.1 薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の目的	健康成人男性を対象にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を単回経口投与したときの血漿中薬物動態に対する食事の影響を検討する。 また、モンテルカスト 4 mg 細粒剤を単回経口投与したときの安全性を探索的に検討する。
治験の種類	非盲検、2×2 クロスオーバー、単回投与試験
対象疾患	健康成人男性 選択基準 下記の条件をすべて満たした健康成人男性を対象とする。 1) 年齢：20～45 歳（同意取得時）。 2) 体重：50～80 kg で Body Mass Index (BMI) * が 18.5 以上 25.0 未満の者。 * BMI 計算式：体重 (kg) ÷ 身長 (m) ² 。 3) 治験薬投与前 4 週間以内に実施したスクリーニング検査の結果及び治験開始前の検査結果及び診察に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適格であると判断した者。 4) 同意取得 6 ヶ月以上前から喫煙習慣のない者。 5) スクリーニング検査前に本人から、自由意思により文書による治験参加の同意を得た者。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する被験者は本治験から除外する。 1) 治験薬投与前 2 週間以内に何らかの薬剤を服用した者、若しくはチトクローム P450 の代謝に影響を及ぼすと考えられる飲食物（グレープフルーツジュース、セント・ジョーンズ・ワート）を摂取した者。 2) 他の治験薬の投与を受けている者、若しくは治験薬投与前 4 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた者。 3) 治験薬投与前 2 週間の間に習慣的に 1 日 4 杯以上のカフェイン含有飲料を飲んだ者。 4) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に献血を行った者。 5) 薬物アレルギー、食物アレルギーの既往がある者。 6) 重篤な脳血管障害、肺疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患を合併しているか、若しくはその既往のある者。 7) 消化管出血、消化性潰瘍を合併しているか、若しくはその既往のある者。 8) 精神的、法律的に本治験への参加について同意することが不適格な者。 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当であると判断した者。
目標症例数	12 例（6 例／パネル）
症例数設定根拠	外国で実施された試験（183 試験；5.3.1.2.2（2.7.6.14））の結果に基づき、対数変換した AUC _{0-∞} における個体内変動に基づく標準偏差の推定値を 0.1337 と仮定した。この時、空腹時に対する食後の幾何平均比が 1.0 の場合の、12 例（6 例／パネル）で空腹時に対する食後の AUC _{0-∞} の幾何平均比の 90%信頼区間は (0.91, 1.10) である。この幾何平均比の推定精度に対する検討結果より、本試験の例数を 12 例（6 例／パネル）とした。
組入れ症例数	12 例（6 例／パネル）
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤

表 2.7.6.4.1 薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）の方法（その2）

項 目	内 容																																																																																																																																																																																																																																													
用法・用量	モンテルカスト 4 mg 細粒剤 1 包を、食後又は空腹時に単回経口投与した。 第Ⅰ期では、パネル A の被験者に対し食後で、パネル B の被験者に対しては空腹時に 4 mg 細粒剤 1 包を投与した。第Ⅱ期では、パネル A の被験者に対し空腹時に、パネル B の被験者に対しては食後で 4 mg 細粒剤 1 包を投与した。パネル A、B ともに治験薬投与後に 150 mL の水を飲ませた。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間には 1 週間の間隔を設けた。 <table><tr><td></td><td>被験者数</td><td>第Ⅰ期</td><td>第Ⅱ期</td></tr><tr><td>パネル A</td><td>6 名</td><td>食後</td><td>空腹時</td></tr><tr><td>パネル B</td><td>6 名</td><td>空腹時</td><td>食後</td></tr></table>		被験者数	第Ⅰ期	第Ⅱ期	パネル A	6 名	食後	空腹時	パネル B	6 名	空腹時	食後																																																																																																																																																																																																																																	
	被験者数	第Ⅰ期	第Ⅱ期																																																																																																																																																																																																																																											
パネル A	6 名	食後	空腹時																																																																																																																																																																																																																																											
パネル B	6 名	空腹時	食後																																																																																																																																																																																																																																											
投与期間	単回投与																																																																																																																																																																																																																																													
併用薬及び療法	併用禁止薬 治験薬投与 2 週間前から第Ⅱ期終了まで、市販薬を含むすべての薬剤の使用を禁止した。ただし、緊急に治療を開始する必要がある場合はこの限りではないが、治験期間中に使用したすべての薬剤について、薬剤名、投与方法、1 日投与量、投与目的、投与期間を症例報告書に記録することとした。 薬物の吸収・代謝に影響を及ぼす可能性がある飲食物・喫煙に関する規定 アルコール、グレープフルーツジュース、セント・ジョーンズ・ワートを含む食品及びカフェイン又は炭酸を含有する飲物の摂取、喫煙は薬物の吸収・代謝に影響を及ぼす可能性があるため、以下の規定に従うこととした。 1) アルコール 治験薬投与開始（第Ⅰ期 第 1 日目）前 48 時間からフォローアップ検査終了後までアルコールを含む飲料の摂取を禁止する。 2) グレープフルーツジュース及びセント・ジョーンズ・ワート 治験薬投与 2 週間前から第Ⅱ期終了までグレープフルーツジュース、セント・ジョーンズ・ワートを含む食品の摂取を禁止する。 3) カフェイン及び炭酸飲料 第Ⅰ期・第Ⅱ期ともに入院期間中のカフェイン含有飲料及び炭酸飲料の摂取を禁止する。 4) 喫煙 同意取得時からフォローアップ検査終了時まで禁煙とする。																																																																																																																																																																																																																																													
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見、血圧、体温、脈拍数、心電図、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：AST、ALT、ALP、γ-GTP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、尿酸、血糖（空腹時）、Na、K、Cl；尿検査：蛋白、糖、pH、沈渣、潜血〕、血漿中薬物濃度																																																																																																																																																																																																																																													
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="2">試験日</th><th rowspan="2">スクリーニング</th><th colspan="17">第Ⅰ期及び第Ⅱ期</th><th rowspan="2">フォローアップ</th></tr><tr><th colspan="15">1 日目</th><th colspan="2">2 日目</th></tr><tr><td>投与後時間 (hrs.)</td><td></td><td>-2</td><td>-0.5</td><td>0</td><td>0.5</td><td>1</td><td>1.5</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td><td>12</td><td>16</td><td>24</td><td>24.5</td><td></td></tr><tr><td>同意取得</td><td>○^{*1}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>服薬</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>食事</td><td></td><td></td><td>○^{*2}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>自覚症状・他覚所見</td><td>○</td><td colspan="17">← 随 時 →</td><td>○</td></tr><tr><td>診察</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血圧・体温・脈拍数</td><td>○^{*3}</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>心電図</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血漿中薬物濃度</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> ^{*1} スクリーニング前に実施した ^{*2} 該当パネル群のみ ^{*3} 身長、体重測定も含む	試験日	スクリーニング	第Ⅰ期及び第Ⅱ期																	フォローアップ	1 日目															2 日目		投与後時間 (hrs.)		-2	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	24.5		同意取得	○ ^{*1}																			服薬				○																食事			○ ^{*2}							○				○				○		自覚症状・他覚所見	○	← 随 時 →																	○	診察	○	○															○		○	血圧・体温・脈拍数	○ ^{*3}	○								○					○		○		○	心電図	○																		○	臨床検査	○	○															○		○	血漿中薬物濃度		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
試験日	スクリーニング			第Ⅰ期及び第Ⅱ期																		フォローアップ																																																																																																																																																																																																																								
		1 日目															2 日目																																																																																																																																																																																																																													
投与後時間 (hrs.)		-2	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	24.5																																																																																																																																																																																																																												
同意取得	○ ^{*1}																																																																																																																																																																																																																																													
服薬				○																																																																																																																																																																																																																																										
食事			○ ^{*2}							○				○				○																																																																																																																																																																																																																												
自覚症状・他覚所見	○	← 随 時 →																	○																																																																																																																																																																																																																											
診察	○	○															○		○																																																																																																																																																																																																																											
血圧・体温・脈拍数	○ ^{*3}	○								○					○		○		○																																																																																																																																																																																																																											
心電図	○																		○																																																																																																																																																																																																																											
臨床検査	○	○															○		○																																																																																																																																																																																																																											
血漿中薬物濃度		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																														

2.7 臨床概要

表 2.7.6.4.1 薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）の方法（その3）

項 目	内 容
評価方法（項目） 及び評価基準	薬物動態 食後又は空腹時でモンテルカスト 4 mg 細粒剤を単回経口投与したときの血漿中薬物濃度から得られる AUC _{0-∞} 、AUC _{0-24hr} 、Cmax、Tmax 及び t _{1/2} 。 安全性 有害事象及び臨床検査値の異常変動。
解析方法	薬物動態 AUC _{0-∞} 、AUC _{0-24hr} 及び Cmax の対数変換値について、2×2 クロスオーバー分散分析を実施し、食後の空腹時に対する幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。また、食後及び空腹時ごとに、AUC _{0-∞} 、AUC _{0-24hr} 、Cmax、Tmax 及び t _{1/2} に対する要約統計量を算出した。 安全性 血圧、体温、脈拍数及び臨床検査値は、各測定時点に対して、食後及び空腹時ごとに要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。併せて、有害事象、副作用を集計し、安全性を検討した。
実施施設	
治験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

2.7.6.4.1 症例の内訳

本試験の組入れ症例は 12 例（パネル A：6 例、パネル B：6 例）で、全症例が試験を完了した。
組入れ症例の全例を安全性の評価対象とした。薬物動態の評価対象は、第Ⅱ期にジクロフェナクナトリウム坐剤が投与された 1 例を除いた 11 例（パネル A：6 例、パネル B：5 例）とした。
なお、すべての症例について本人から文書により同意を取得した。

2.7.6.4.2 被験者背景

本試験における被験者背景を表 2.7.6.4.2 に示す。薬物動態評価対象例 11 例の平均年齢はパネル A が 23.7±5.5 歳、パネル B が 23.8±1.5 歳、平均体重はそれぞれ 62.0±5.6 kg、60.4±5.6 kg であった。安全性評価対象例におけるパネル B の平均年齢は 23.2±2.0 歳、平均体重は 60.4±5.0 kg であった。

表 2.7.6.4.2 薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）における被験者背景

項目	薬物動態評価対象例		安全性評価対象例	
パネル	パネル A	パネル B	パネル A	パネル B
症例数	6	5	6	6
年齢（歳）	23.7±5.5	23.8±1.5	23.7±5.5	23.2±2.0
体重（kg）	62.0±5.6	60.4±5.6	62.0±5.6	60.4±5.0
身長（cm）	171.7±4.0	170.5±1.8	171.7±4.0	170.2±1.8
BMI	21.0±1.5	20.8±1.7	21.0±1.5	20.9±1.5

平均±標準偏差

2.7.6.4.3 薬物動態

食後又は空腹時にモンテルカスト 4 mg 細粒剤 1 包を単回経口投与したところ、食後の空腹時に対する $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (90%信頼区間) は 1.00 (0.95, 1.05) で食事 (和食) 摂取による変化はなく、 $t_{1/2}$ も変化しなかった。一方、 C_{max} の幾何平均比 (90%信頼区間) は 0.61 (0.58, 0.65) であり、食事摂取により 39%低下した。また、 T_{max} の平均値は空腹時で 1.6 ± 0.3 時間、食後で 5.0 ± 1.1 時間であり、食事摂取により 3.4 時間遅延した。薬物動態の詳細は **C523 試験** ; 5.3.1.1.2 (2.7.1.2.3.2) に記載し、食事 (和食) のメニューを表 2.7.1.2.7 に示した。

2.7.6.4.4 安全性*

2.7.6.4.4.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

自覚症状・他覚所見及び身体徴候の有害事象は 2 例 (2 件) に発現し、その内訳は傾眠 (空腹時) 及び扁桃炎 (食後) の各 1 例であった。

2.7.6.4.4.2 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は 4 例 (7 件) で、扁桃炎の 1 例 (食後) において白血球数増加、好中球数増加、リンパ球数減少及び好酸球数減少が発現し、3 例 (空腹時 2 例、食後 1 例) において血中ビリルビン増加が発現した。いずれも本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.4.4.3 理学的検査

理学的検査では 1 例において扁桃炎に伴う体温上昇が発現したが、その他に臨床的に問題となる事象はなかった。

2.7.6.4.4.4 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.4.4.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

* 日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.6.4.5 結論

モンテルカスト 4 mg 細粒剤 1 包を食事 (和食) 摂取後に経口投与したとき、空腹時での投与と比べて、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は変化しなかった。一方、 C_{max} は食事摂取により 39%低下し、 T_{max} は 3.4 時間遅延した。

また、重篤な有害事象はなく、安全性に問題はなかった。