

2.7.6.5 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）（B601 試験治療期；5.3.5.2.7）

6 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者に、モンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回就寝前に 12 週間投与した際の安全性及び有効性を検討した [5.3.5.2.7]。試験方法を表 2.7.6.5.1 に示す。

表 2.7.6.5.1 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）の方法（その 1）

項 目	内 容
試験の目的	小児気管支喘息患者に長期間投与（12 週間）した際の安全性及び有効性を検討する。 また、本剤の服用を患者及び保護者（代諾者）が希望する場合には継続提供する（市販時あるいは患者が 15 歳になる時点まで）。
試験の種類	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 1) 年齢：6 歳以上 14 歳未満。 2) 性別：不問。 3) 体重：20 kg 以上。 4) 入院・外来：不問。ただし、その環境を変えないこととするが、継続提供期に関しては入院から外来への変更は可とする。 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、試験薬の効果判定可能な症状がある患者。 6) 病型：不問 7) 試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（患者に同意能力がある場合は、可能な限り患者本人からも同意を得る）。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者は除外する。 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患者（重症）。 2) 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）。 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（重症）。 4) 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。 5) 慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症等の合併症があり、薬効判定に支障を来すと考えられる患者。 6) 本試験開始前 3 ヶ月以内に他の試験薬の投与を受けた患者。 7) 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。 8) 試験責任医師又は試験分担医師が本試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	40 例
症例数設定根拠	本試験の主目的は、モンテルカスト 5 mg CT 12 週間投与時の有効性と安全性を推定することであった。主要評価項目である最終全般改善度を判定する要因の一つである発作回数の軽減を、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、 -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 40 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 5 mg 含有 CT
用法・用量	5 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：12 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、治療期終了後から市販時まで又は患者が 15 歳になるまで。

表 2. 7. 6. 5. 1 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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、治療期及び継続提供期を通じて、以下の薬剤の併用は行わないこととした。 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に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) 持続型副腎皮質ステロイド薬。 3) 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、治療期及び継続提供期を通じて原則として同一成分のものを使用し、使用したものは必ずその名称、投与量、投与回数を症例報告書に記載することとした。 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤。 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する。ただし、新規での連続投与はしない。 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することとした。吸入に関しては、観察期前より連用している場合に限り併用を可能とする。原則として吸入ステロイド薬の用法・用量は変更しない。ただし、症状の改善が認められた場合には減量してもよい。 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する。また、新規には投与しない。 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。 6) 抗生物質：使用の際は必要最小限にとどめる。ただし、十四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する。 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。また、新規に投与を実施しない。
検査・観察項目	起床時及び就寝前の PEF、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〕、肺機能検査〔FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、PEF、MMF、V₅₀、V₂₅〕、患者及び保護者（代諾者）の印象、血清 IgE 値（RIST）、特異的 IgE 抗体（RAST）、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〕

表 2. 7. 6. 5. 1 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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	
		評価・検査項目		2 週前	投与 開始時	2 週	4 週	8 週	12 週 終了時 又は 中止時	2 週又は 4 週ごとに来院	市販時* 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、治療薬及び併用 薬の服薬状況、PEF 値等）		●	来院ごとに確認			●	来院ごとに確認	○
		検査	血清 IgE 値（RIST） 特異的 IgE 抗体（RAST）		●						
			肺機能検査								
			ラ音 臨床検査		●		●	●	●	8 週ごとに実施	○
		治療薬の交付			●	2 週ごとに交付			○	2 週又は 4 週ごとに交付	
		有害 事象	自覚症状・他覚所見	来院ごとに確認						来院ごとに確認	
			臨床検査値異常変動	4 週ごとに確認						8 週ごとに確認	
		評価 項目	1) 時期別全般改善度				●	●	●	8 週ごとに実施	○
2) 総合評価											
最終全般改善度							●		○		
概括安全度 患者・保護者の印象							●		○		
		●：12 週間投与時の実施項目、○：継続提供を希望された場合の実施項目									
		＊：市販される前に患者が 15 歳になった時点でも継続提供は終了とする									
		**：可能な場合には患者本人からも文書により同意を取得する									
評価方法（項目） 及び評価基準		有効性									
		＜主要評価項目＞									
		・最終全般改善度：12 週終了時（又は中止時）にそれぞれの評価週で判定した時期別全般改善度の推移並びに患者及び保護者（代諾者）の印象を考慮して、次の 6 分類で評価。 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									
		＜副次評価項目＞									
		・時期別全般改善度：観察期 2 週間と各評価週及びその前 1 週の 2 週間における臨床症状〔（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、治療期に関しては 4 週時、8 週時、12 週時（又は中止時）ごとに下記の 6 分類で評価。 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。									
		・起床時及び就寝前の PEF、臨床症状、治療点数：各 2 週ごとの推移。									
		・ラ音、一般肺機能検査、末梢血中好酸球：各実施時期の推移。									
		・患者及び保護者（代諾者）の印象：12 週終了時（又は中止時）に、次の 6 分類で評価。 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：12 週終了時（又は中止時）に、治療期に新たに発現したか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 分類で評価。 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									

表 2.7.6.5.1 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）の方法（その 4）

項 目	内 容
解析方法	有効性 ・最終全般改善度：最終全般改善度判定の分布、有効率（著明改善＋中等度改善）及びその 95%信頼区間を求めた。 ・時期別全般改善度：主要評価項目と同様の方法で各評価判定時の有効率の 95%信頼区間を求めた。 ・PEF、臨床症状、治療点数、一般肺機能検査、末梢血中好酸球：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、12 週投与時の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。反復測定分散分析による経時的な推移の検討を実施した。 ・ラ音：観察期の値と各測定時点の値の推移をクロス表により検討した。 ・患者及び保護者（代諾者）の印象：印象率（大変良くなった＋良くなった）及びその割合の 95%信頼区間を求めた。 安全性 ・概括安全度：概括安全度判定の分布、安全率（安全性に問題なし）及びその 95%信頼区間を求めた。 ・有害事象：自覚症状・他覚所見及び身体徴候、臨床検査値異常の有害事象及び副作用の発現率及びその 95%信頼区間を求めた。 ・臨床検査値の推移：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、12 週投与時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。
治験調整医師	代表： ██████████ (██████████)、他 7 名
実施施設	██████████ 他 19 施設
治験期間	平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日～平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日（治療期終了）

2.7.6.5.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.5.2 に、中止例を表 2.7.6.5.3 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。

組入れ症例全例について保護者から同意を取得し、うち 37 例は本人からも文書による同意を取得した。また、試験規約違反の 1 例を除く 47 例を有効性（最終全般改善度）評価対象例とし、全 48 例を安全性評価対象例とした。

中止例は 5 例で、その内訳は有害事象の発現が 1 例、有害事象による入院が 2 例、及び同意撤回、来院不規則がそれぞれ 1 例ずつであった。中止時期別でみると 4 週未満が 2 例、4 週以上 8 週未満が 1 例、8 週以上 12 週未満が 2 例であり、中止時期の偏りはなかった。また、著しい来院不規則により中止となった症例は、試験規約違反（服薬不規則）のため有効性（最終全般改善度）の評価から除外したが、その他の中止症例は、投与期間が 2 週間以上あり、その期間の服薬率が 60%以上であることから有効性評価対象例とした。

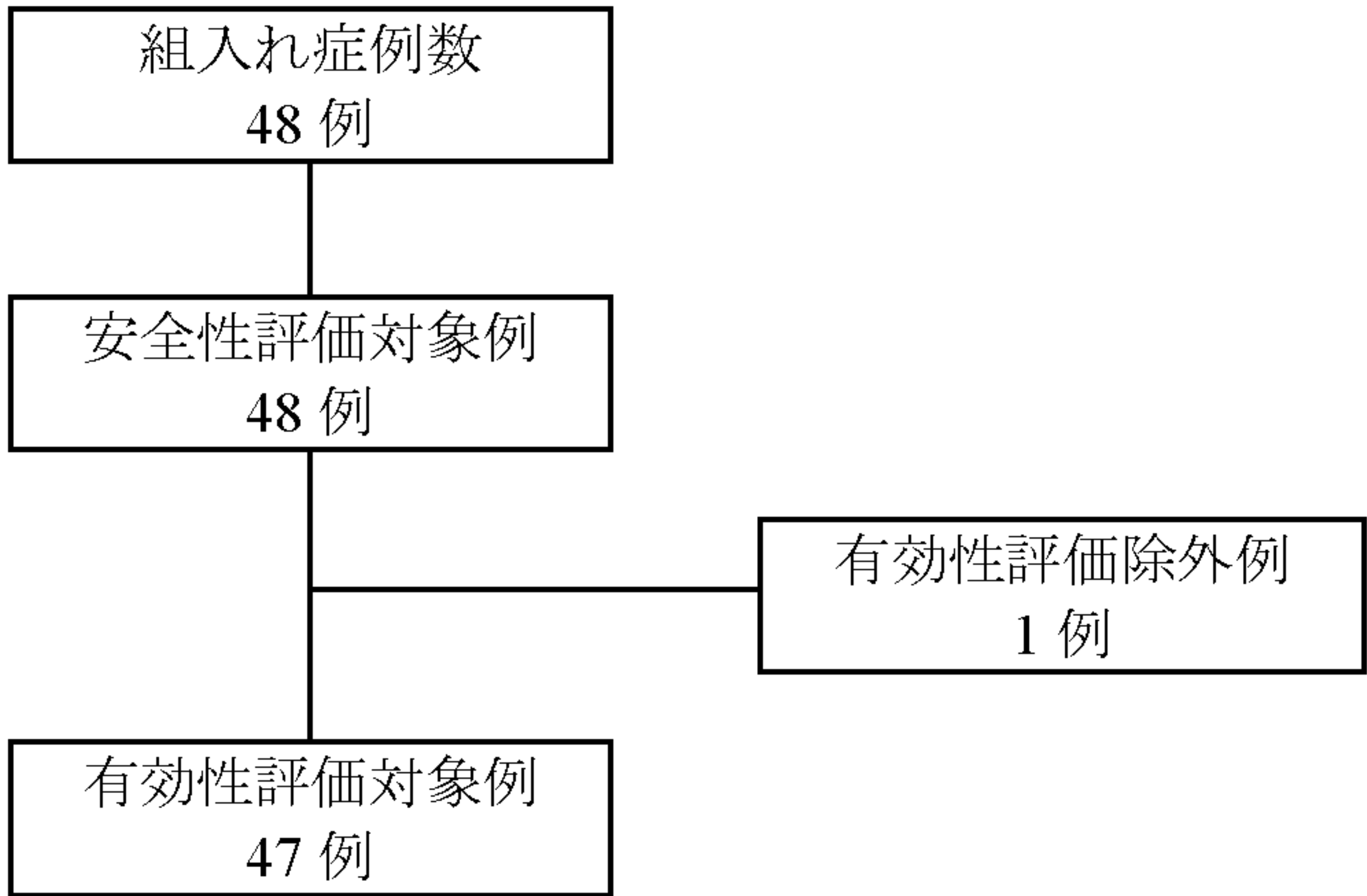


図 2.7.6.5.2 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における症例の内訳

表 2.7.6.5.3 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における中止例

組入れ例数		48			
12 週完了例数（%）		43（89.6）			
投与期間		～4 週	～8 週	～12 週	合計
中止例数		2	1	2	5
中止理由	有害事象の発現	1	1	1	3
	易刺激性	1			1
	喘息		1 [†]	1 [‡]	2
	環境の変化のため		1 [†]	1 [‡]	2
	同意撤回	1			1
著しい来院不規則				1 [*]	1 [*]

* 有効性評価除外例、[†]同一症例、[‡] 同一症例

2.7.6.5.2 患者背景

本試験における患者背景を表 2.7.6.5.4 に示す。平均年齢は、有効性評価対象例及び安全性評価対象例ともに 9.1±2.3 歳であった。

表 2.7.6.5.4 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における評価対象患者背景

		有効性評価対象例	安全性評価対象例
総症例		47	48
性別	男児	34 (72.3)	34 (70.8)
	女児	13 (27.7)	14 (29.2)
年齢	6 歳以上 8 歳未満	16 (34.0)	17 (35.4)
	8 歳以上 10 歳未満	8 (17.0)	8 (16.7)
	10 歳以上 12 歳未満	13 (27.7)	13 (27.1)
	12 歳以上 14 歳未満	10 (21.3)	10 (20.8)
	平均±標準偏差	9.1±2.3	9.1±2.3
体重	20 kg 以上 30 kg 未満	24 (51.1)	25 (52.1)
	30 kg 以上 40 kg 未満	18 (38.3)	18 (37.5)
	40 kg 以上 46 kg 未満	3 (6.4)	3 (6.3)
	46 kg 以上	2 (4.3)	2 (4.2)
	平均±標準偏差	30.7±8.9	30.6±8.9
身長	100 cm 以上 120 cm 未満	10 (21.3)	10 (20.8)
	120 cm 以上 140 cm 未満	20 (42.6)	21 (43.8)
	140 cm 以上 160 cm 未満	17 (36.2)	17 (35.4)
	平均±標準偏差	132.9±12.4	132.8±12.2
病型 1	アトピー型	47 (100)	48 (100)
病型 2	発作型	33 (70.2)	34 (70.8)
	慢性型	14 (29.8)	14 (29.2)
病型 3	季節型	9 (19.1)	10 (20.8)
	季節型＋通年型	18 (38.3)	18 (37.5)
	通年型	20 (42.6)	20 (41.7)
重症度	軽症	6 (12.8)	6 (12.5)
	中等症	41 (87.2)	42 (87.5)
発症年齢	0 歳以上 6 歳未満	40 (85.1)	41 (85.4)
	6 歳以上 12 歳未満	7 (14.9)	7 (14.6)
	平均±標準偏差	2.7±2.2	2.7±2.2
罹病期間	3 年未満	6 (12.8)	6 (12.5)
	3 年以上 5 年未満	6 (12.8)	7 (14.6)
	5 年以上 10 年未満	26 (55.3)	26 (54.2)
	10 年以上	9 (19.1)	9 (18.8)
	平均±標準偏差	6.5±2.9	6.4±2.9
アレルギー合併症	なし	6 (12.8)	7 (14.6)
	あり	41 (87.2)	41 (85.4)
好酸球	6%未満	9 (19.1)	9 (18.8)
	6%以上	38 (80.9)	39 (81.3)
RIST	500 IU/mL 未満	21 (44.7)	21 (43.8)
	500 IU/mL 以上	26 (55.3)	27 (56.3)
治療歴	予防薬	2 (4.3)	2 (4.2)
	予防薬＋気管支拡張薬	14 (29.8)	14 (29.2)
	気管支拡張薬	6 (12.8)	7 (14.6)
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	22 (46.8)	22 (45.8)
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	3 (6.4)	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

2.7.6.5.3 有効性

2.7.6.5.3.1 最終全般改善度（主要評価項目）

有効性の主要評価項目である治療期終了時（12 週時）の最終全般改善度を表 2.7.6.5.5 に示す。「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合（有効率）は 80.9%（38/47 例）（95% 信頼区間：66.7, 90.9）であった。

表 2.7.6.5.5 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における最終全般改善度

著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
11	23.4	27	57.4	5	10.6	4	8.5	0	0	0	0	47	38	80.9

N：症例数

2.7.6.5.3.2 時期別全般改善度

4 週間ごとに評価した時期別全般改善度を表 2.7.6.5.6 に示す。有効率（「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合）は、4、8 及び 12 週でそれぞれ 57.4%（27/47 例）、77.3%（34/44 例）及び 76.7%（33/43 例）であり、長期投与によって効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.5.6 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における時期別全般改善度

評価週	著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
4	8	17.0	19	40.4	11	23.4	7	14.9	2	4.3	0	0	47	27	57.4
8	12	27.3	22	50.0	6	13.6	3	6.8	1	2.3	0	0	44	34	77.3
12	15	34.9	18	41.9	6	14.0	3	7.0	1	2.3	0	0	43	33	76.7

N：症例数

2.7.6.5.3.3 PEF の推移

起床時 PEF 及び就寝前 PEF の観察期からの変化量及び変化率の推移を表 2.7.6.5.7 及び図 2.7.6.5.8 に示す。

観察期の起床時及び就寝前 PEF はそれぞれ 239.9±70.3 L/min、248.0±74.2 L/min であった。起床時 PEF は観察期と比べて、4 週時、8 週時及び 12 週時でそれぞれ 18.6±37.8 L/min、25.1±36.2 L/min 及び 31.8±40.8 L/min 増加し、有意に改善した（p=0.0016、p<0.0001、p<0.0001、1 標本 t 検定）。また、変化率は 4 週時、8 週時、12 週時でそれぞれ 8.9±17.1%、12.5±19.8%、16.0±22.8%で、6 歳以上の小児を対象とした第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）の結果とほぼ類似した改善がみられた。就寝前 PEF の変化量及び変化率においても同様に、4 週時、8 週時及び 12 週時のすべての時点で有意に改善した。

表 2.7.6.5.7 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における PEF

		観察期	△4 週	△8 週	△12 週
起床時	変化量	239.9±70.3	18.6±37.8** (46)	25.1±36.2*** (41)	31.8±40.8*** (41)
	変化率	(46)	8.9±17.1*** (46)	12.5±19.8*** (41)	16.0±22.8*** (41)
就寝前	変化量	248.0±74.2	16.3±36.4** (47)	26.8±28.7*** (42)	29.8±33.6*** (42)
	変化率	(47)	8.7±14.5*** (47)	13.9±16.2*** (42)	15.3±18.3*** (42)

観察期は実測値 (L/min)、その他は変化量 (L/min)、変化率 (%)、平均±標準偏差、() 内は症例数
** p<0.01、*** p<0.001 (観察期との比較、1 標本 t 検定)

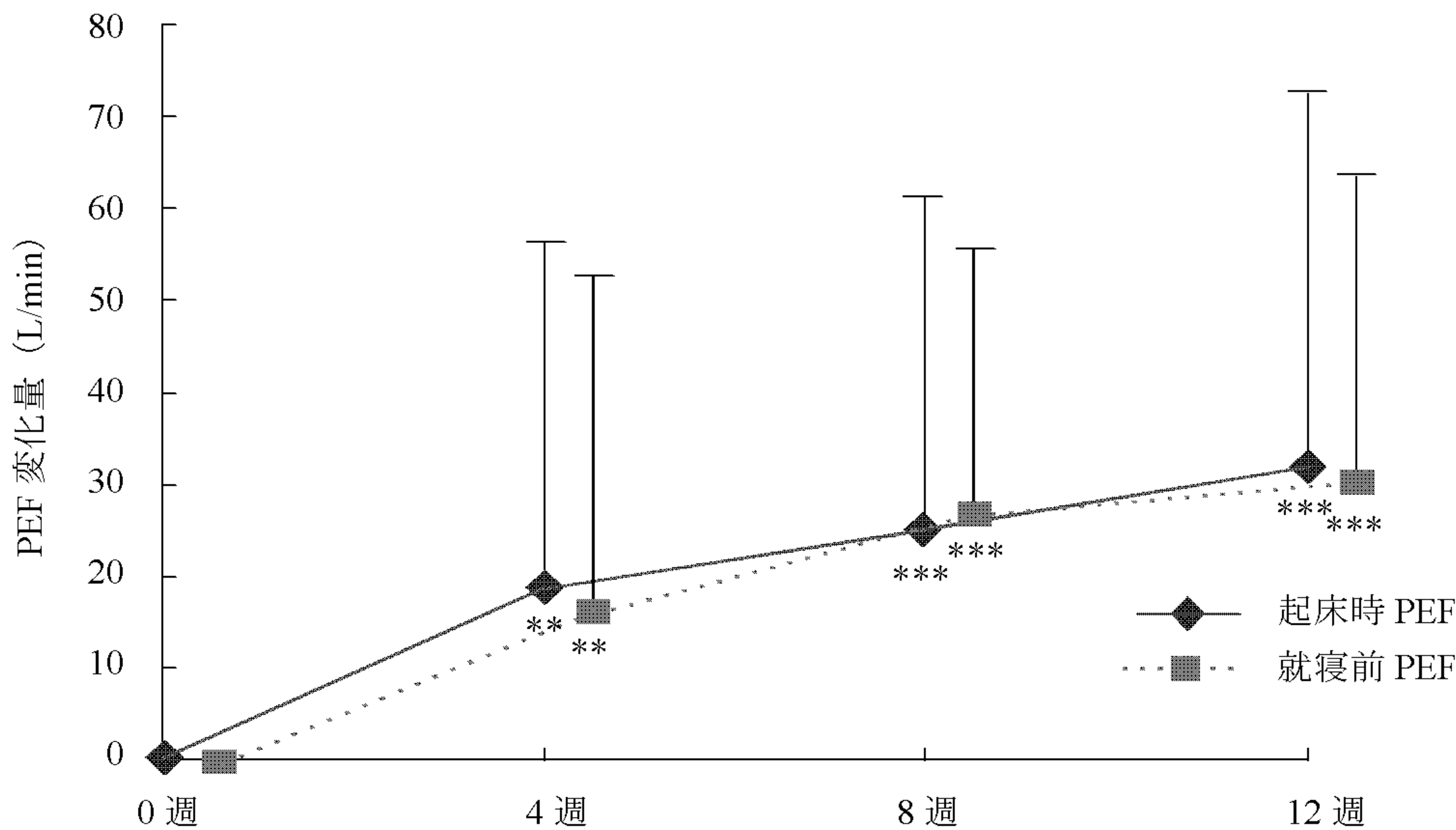


図 2.7.6.5.8 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における PEF の変化量の推移

平均+標準偏差
** p<0.01、*** p<0.001 (投与前値との比較、1 標本 t 検定)

2.7.6.5.3.4 臨床症状及び治療点数の推移

臨床症状（小発作回数、せき「あり」の回数、日常生活「普通にできた」の日数、夜間睡眠「よく眠れた」の日数）及び治療点数の変化量の推移を表 2.7.6.5.9 に示す。
小発作回数及びせき「あり」については 4 週時、8 週時及び 12 週時（又は中止時）で、治療点数については、8 週時及び 12 週時（又は中止時）で観察期と比べて有意に改善した。

表 2.7.6.5.9 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における臨床症状及び治療点数の推移（変化量）

	症例数	小発作 [†] (回/2 週)	小発作 [‡] (回/2 週)	せき「あり」 [†] (回/2 週)	日常生活 「普通にできた」 [†] (日/2 週)	夜間睡眠 「よく眠れた」 [†] (日/2 週)	治療点数 [†] (点/2 週)
観察期	47	5.88±5.92	4.00 (0.00, 26.00)	12.99±11.47	12.63±2.22	12.00±2.69	125.3±61.3
△ 4 週	47	-2.53±7.17*	-2.00 ^{**} (-26.00, 20.00)	-5.43±11.39**	0.13±2.68	0.87±2.37*	-4.0±30.4
△ 8 週	43	-3.96±5.09***	-2.50 ^{***} (-22.00, 10.00)	-7.37± 8.67***	0.71±1.69**	1.23±2.01***	-13.4±32.8*
△12 週	42	-4.22±5.30***	-3.15 ^{***} (-26.00, 8.00)	-6.95±11.80***	0.87±1.85**	1.47±2.24***	-15.8±40.6*

観察期は実測値、その他は変化量

[†] 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）

2.7.6.5.3.5 一般肺機能検査、末梢血中好酸球比率

一般肺機能検査では FVC のみが観察期に比べて 12 週時に変化量が有意に改善した（p＝0.0180、1 標本 t 検定）が、その他の項目では有意な改善はみられなかった。また、末梢血中好酸球比率は観察期に比べてすべての時点（4 週、8 週及び 12 週）で変化量が有意に改善した（p＝0.0044、0.0049 及び 0.0002、1 標本 t 検定）。

2.7.6.5.3.6 患者及び保護者（代諾者）の印象

12 週投与後（又は試験中止時）に患者及び保護者（代諾者）が記録した印象の結果を表 2.7.6.5.10 に示す。「大変良くなった」又は「良くなった」と判定した症例の割合（印象率）は 48.9%（23/47 例）であった。

表 2.7.6.5.10 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）における患者及び保護者（代諾者）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		合計	印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
11	23.4	12	25.5	18	38.3	5	10.6	1	2.1	0	0	47	23	48.9

N：症例数

2.7.6.5.4 安全性

2.7.6.5.4.1 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 2.7.6.5.11 に示す。安全性評価対象例 48 例のうち 38 例（79.2%）に 91 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（11 例、22.9%）、鼻咽頭炎、頭痛（以上各 9 例、18.8%）、鼻出血（6 例、12.5%）、腹痛、咽喉頭疼痛

（以上各 5 例、10.4%）であった。副作用は 48 例中 1 例（2.1%）であり、投与 20 日目と最終投与日翌日（25 日目）に発現した浮動性めまいであった。本症例は他の有害事象（易刺激性）により投与が中止されたが、浮動性めまいは軽度で、処置なく消失した。有害事象による中止例は易刺激性による 1 例、喘息での入院による 2 例であった。本剤を長期間投与することにより特異的に発現する有害事象はなかった。

表 2.7.6.5.11 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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（%）	38（79.2）			
有害事象発現件数	91			
重篤な有害事象発現例数（%）	3（6.3）			
副作用発現例数（%）	1（2.1）			
因果関係*	1, 2	3	計	4, 5
発現例数（%）		1（2.1）	1（2.1）	37（77.1）
精神障害				1
易刺激性				1
感染症及び寄生虫症				21
マイコプラズマ性肺炎				1
ムンプス				1
胃腸炎				2
咽頭炎				4
感染性鼻炎				1
気管支炎				2
急性中耳炎				1
水痘				1
中耳炎				1
鼻咽頭炎				9
副鼻腔炎				1
胃腸障害				10
悪心				4
口内炎				2
上腹部痛				1
腹痛				5
便秘				1
嘔吐				2
神経系障害		1	1	10
注意力障害				1
頭痛				9
浮動性めまい		1	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 例とカウントした。

表 2.7.6.5.11 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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, 2	3	計	4, 5
皮膚及び皮下組織障害				4
そう痒症				1
アトピー性皮膚炎				1
湿疹				1
蕁麻疹				1
全身障害及び投与局所様態				1
発熱				1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				20
咽喉頭疼痛				5
上気道の炎症				11
鼻出血				6
喘息				3
代謝及び栄養障害				3
食欲不振				3
耳及び迷路障害				1
耳痛				1
筋骨格系及び結合組織障害				2
関節痛				1
筋痛				1
四肢痛				1
眼障害				1
眼痛				1
傷害、中毒及び処置合併症				1
挫傷				1
臨床検査				1
喀痰検査				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 例とカウントした。

2.7.6.5.4.2 臨床検査値異常変動

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.5.12 に示す。安全性評価対象例 48 例のうち 6 例（12.5%）に 8 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。

表 2.7.6.5.12 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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）			
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	8			
因果関係*	1, 2	3	計	4, 5
発現例数（%）	0（0）	0（0）	0（0）	6（12.5）
発現件数	0	0	0	8
血液学的検査				
白血球数増加				3
血小板数増加				1
好酸球数増加				1
血液生化学検査				
血中 CK 増加				1
尿検査				
尿中蛋白陽性				1
尿中白血球陽性				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

2.7.6.5.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.5.4.4 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 2.7.6.5.13 及び表 2.7.6.5.14 に示す。重篤な有害事象は 3 例報告されたが、いずれも有害事象による入院のために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。3 例のうち、1 例（男児、8 歳）は喘息のため入院し、有害事象の発現及び環境の変化の理由により、治験を中止した。もう 1 例（男児、6 歳）は喘息のため入院し、治験薬をしばらく服薬した後に、有害事象の発現及び環境の変化の理由により、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 2.7.6.5.13 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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
12	女	10 歳	喘息	92 日	8 日	中等度	回復	たぶんなし	終了後
13	男	8 歳	喘息	49 日	20 日	中等度	回復	なし	中止
14	男	6 歳	喘息	27 日	8 日	軽度	回復	なし	

表 2.7.6.5.14 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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
12	女	10 歳	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎 熱性けいれん	喘息	92 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 8 日後に喘息増悪で入院した。治療期終了後、喘息治療薬〔テオドール（テオフィリン）、ベラチン（塩酸ツロブテロール）、オノン（プラフルカスト水和物）の服薬状況が悪かったことと、同時期にアパート改造のためのペンキ臭が原因で症状が悪化したと考えられた。入院にてベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、インタール（クロモグリク酸ナトリウム）、ソリタ T1、ネオフィリン（アミノフィリン）、プレドニン（プレドニゾロン）等にて治療を行い 1 週間後に退院した。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
13	男	8 歳	アレルギー性結膜炎 アレルギー性鼻炎		喘息	49 日	20 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 49 日目に喘息増悪した。原因は秋の発作シーズンによる増悪であった。翌日、救急外来にてネオフィリン点滴（アミノフィリン）するも改善せず入院となった。入院翌日、入院による環境の変化のため治験中止となった。喘息増悪発生より 20 日後、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 2.7.6.5.14 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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
14	男	6 歳	アレルギー性結膜炎 アレルギー性鼻炎		喘息	27 日	8 日	軽度	回復	なし	
重篤な有害事象の詳細											
治療期開始 27 日目に喘息増悪し、2 日後入院した。喘息増悪の処置として、インターール吸入（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）、ネオフィリン持続点滴（アミノフィリン）、ビソルボン（塩酸ブロムヘキシン）等で治療を行い、5 日後退院し、翌日には回復した。その後、治験薬をしばらく服薬したが、入院による環境変化のため、中止した。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。											

2.7.6.5.4.5 概括安全度（主要評価項目）

安全性の主要評価項目である概括安全度を表 2.7.6.5.15 に示す。「安全性に問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は 97.9%（47/48 例）（95%信頼区間：88.9, 99.9）であった。

表 2.7.6.5.15 6 歳以上小児長期投与試験（治療期）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		判定不能		合計	安全率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
47	97.9	1	2.1	0	0	0	0	0	0	48	47	97.9

N：症例数

2.7.6.5.5 結論

6 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者に、モンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回就寝前に、12 週間投与した。時期別全般改善度、PEF、臨床症状、併用薬の使用状況及び末梢血中好酸球比率の推移から、モンテルカストの有効性は 12 週間にわたって持続し、その効果は減弱することがなかった。また、最終全般改善度から算出された有効率は 80.9%であり、4 週間投与の第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）の有効率（62.5%）、成人で実施された長期投与試験（52 週）（A601 試験；5.4.8 承認時概要 422 頁）の有効率（43.4%）と比較して高い有効性を示した。

本剤の安全性に関しては、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が 48 例中 1 例（浮動性めまい）で発現したが、その程度は軽度で、処置なく改善した。また、因果関係の否定できない臨床検査値異常変動はなかった。概括安全度から算出された安全率は 97.9%であり、4 週間の第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）における安全率 97.4%及び成人で実施された長期投与試験（52 週）（A601 試験；5.4.8 承認時概要 422 頁）における安全率 79.3%と同程度あるいはそれ以上であった。

以上の結果より、本剤を長期間（12 週間）投与した場合も、短期間投与した場合と同様の高い有効性及び安全性が示された。特に、長期間投与することによる効果の減弱及び長期投与特有の新たな副作用が発現しなかったことから、本剤は 6 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者に対して長期間投与しても有効で安全な薬剤であることが示された。

2.7.6.6 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）（B601 試験継続提供期；5.3.5.2.8）

6 歳以上小児長期投与試験（治療期）（B601 試験治療期；5.3.5.2.7（2.7.6.5））の投与終了後、本剤の有効性及び安全性が確認でき、患者及び保護者（代諾者）が継続服用を希望する場合に、市販時又は患者が 15 歳になる時点まで投与を継続した [5.3.5.2.8]。試験方法を表 2.7.6.6.1 に示す。

表 2.7.6.6.1 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）の方法（その 1）

項 目	内 容
試験の目的	小児気管支喘息患者に長期間投与（12 週間）した際の安全性及び有効性を検討する。 また、本試験薬の服薬を患者及び保護者（代諾者）が希望する場合には継続提供する（市販時又は患者が 15 歳になる時点まで）。
試験の種類	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 6 歳以上小児長期投与試験（B601 試験治療期；5.3.5.2.7）を完了した患者のうち、本剤の有効性及び安全性が認められ、患者及び保護者（代諾者）がモンテルカストの服用を希望している患者。
組入れ症例数	33 例
使用薬剤	モンテルカスト 5 mg 含有 CT
用法・用量	1 日 1 回 5 mg を就寝前に服用した。
投与期間	治療期終了後から市販時又は患者が 15 歳になるまでのいずれか早い日まで。
併用薬及び療法	B601 試験治療期；5.3.5.2.7 と同じ（表 2.7.6.5.1；2.7.6.5）。
検査・観察項目	B601 試験治療期；5.3.5.2.7 と同じ（表 2.7.6.5.1；2.7.6.5）。
検査・観察時期	表 2.7.6.5.1；2.7.6.5 に記載。
評価方法（項目）及び評価基準	有効性 ＜主要評価項目＞ 最終全般改善度：継続提供終了時（又は中止時）に、評価週の臨床症状及び併用薬の使用状況により判定した時期別全般改善度の推移並びに患者及び保護者（代諾者）の印象を考慮して、次の 6 分類で判定。 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 ＜副次評価項目＞ 時期別全般改善度、PEF、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）、肺機能検査（FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %、PEF、MMF、V ₅₀ 、V ₂₅ ）、ラ音（湿性及び乾性）、末梢血中好酸球、患者及び保護者（代諾者）の印象 安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度：試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。 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
解析方法	有効性 最終全般改善度：最終全般改善度の判定分布、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、継続提供終了時の有効率を推定。 安全性 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、継続提供終了時の安全率を推定。

表 2.7.6.6.1 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）の方法（その 2）

項 目	内 容
治験調整医師	代表： ()、他 7 名
実施施設	他 19 施設
治験期間	平成 年 月 日（治療期開始）～平成 年 月 日（継続提供期終了）

2.7.6.6.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.6.2 に示す。治療期完了例 43 例のうち継続提供期に移行した症例は 33 例であり、全 33 例を有効性及び安全性の評価対象例とした。なお、すべての症例について保護者から文書により同意を取得し、うち 25 例について本人からも文書により同意を取得した。

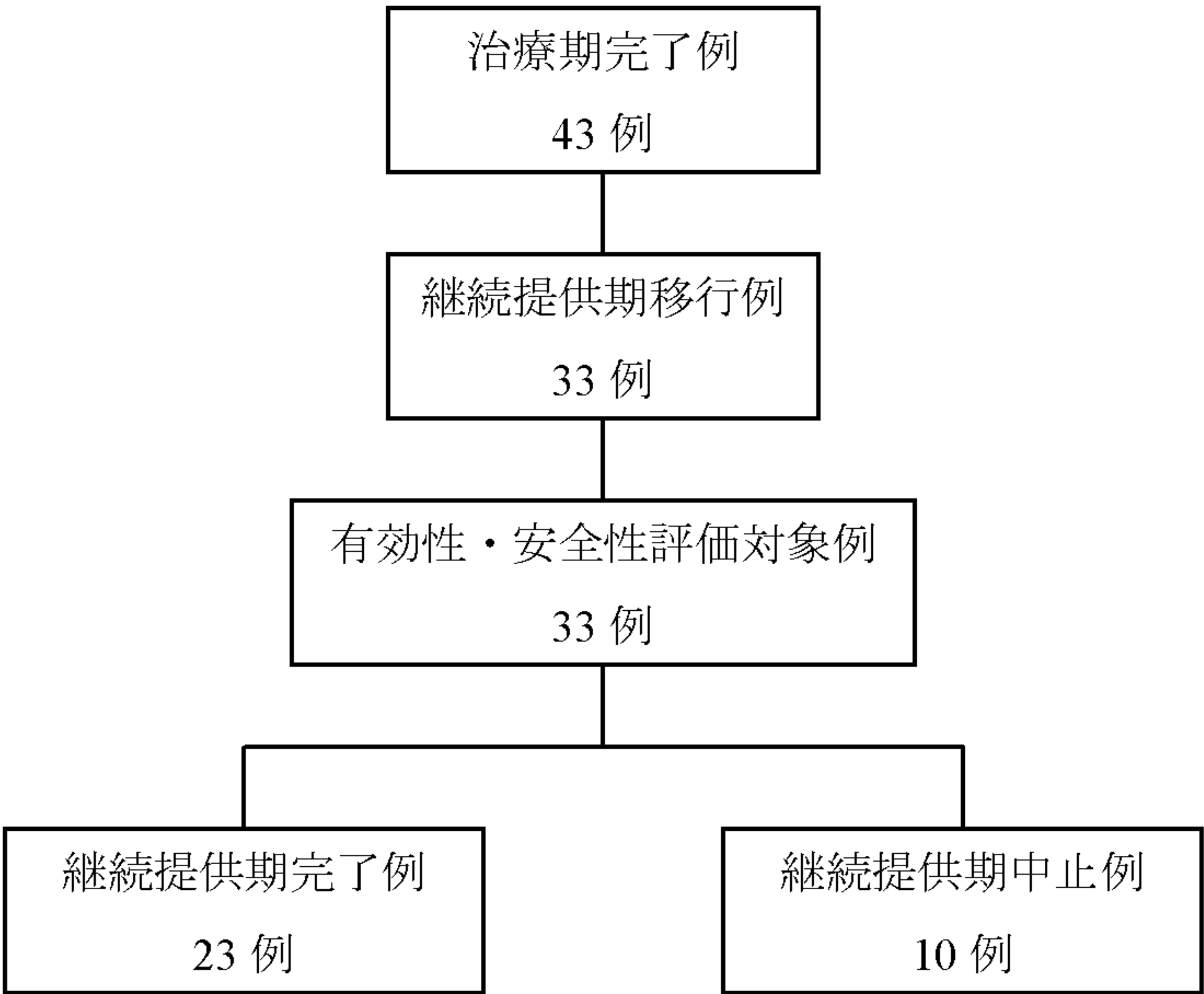


図 2.7.6.6.2 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における症例の内訳

本試験における投与期間別の症例数を表 2.7.6.6.3 に示す。治療期及び継続期を含めた通算投与日数の平均は 321.7 日、中央値は 308 日、最小値は 112 日、最大値は 579 日であった。

表 2.7.6.6.3 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における投与期間別*の症例数

投与期間（週）	～20	～28	～36	～44	～52	～60	～68	～76	～84	合計
症例数	4	3	1	9	6	2	6	1	1	33

* 治療期及び継続提供期を含めた投与期間

本試験における中止例の内訳を表 2.7.6.6.4 に示す。中止例は 10 例で、その内訳は同意撤回が 3 例、環境変化が 2 例、患者都合による転院、新たな治療を必要とした、有害事象発現・環境変化、同意撤回・規則正しい来院困難、及び同意撤回・著明改善のため服用不要が各 1 例であった。

表 2.7.6.6.4 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における中止例

継続期移行例数		33					
継続期完了例数（%）		23（69.7）					
投与期間*（週）		～20	～28	～36	～44	～56	合計
中止例数		4	3	1	1	1	10
中止理由	同意撤回	2	2 [†]		1		5
	環境変化	2	1 [‡]				3
	有害事象発現		1				1
	喘息		1 [‡]				1
	規則正しい来院困難		1 [†]				1
	著明改善のため服薬不要		1 [†]				1
	患者都合による転院					1	1
	新たな治療を必要とした			1			1

* 治療期及び継続提供期を含めた投与期間

† 同一症例 2 例を含む、 ‡ 同一症例

2.7.6.6.2 患者背景

有効性及び安全性評価対象例の患者背景を表 2.7.6.6.5 に示す。平均年齢は 8.9±2.2 歳、喘息の平均発症年齢は 2.9±2.4 歳、喘息罹病期間の平均は 6.1±2.9 年であった。

表 2.7.6.6.5 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における患者背景

背景因子		評価対象例数	%
総症例		33	100
性別	男児	22	66.7
	女児	11	33.3
年齢	6 歳以上 8 歳未満	12	36.4
	8 歳以上 10 歳未満	7	21.2
	10 歳以上 12 歳未満	8	24.2
	12 歳以上 14 歳未満	6	18.2
	平均±標準偏差	8.9±2.2	
体重	20 kg 以上 30 kg 未満	19	57.6
	30 kg 以上 40 kg 未満	12	36.4
	40 kg 以上 46 kg 未満	2	6.1
	平均±標準偏差	29.0±6.9	
身長	100 cm 以上 120 cm 未満	7	21.2
	120 cm 以上 140 cm 未満	16	48.5
	140 cm 以上 160 cm 未満	10	30.3
	平均±標準偏差	131.4±12.0	
病型 1	アトピー型	33	100
病型 2	発作型	25	75.8
	慢性型	8	24.2
病型 3	季節型	6	18.2
	季節型＋通年型	14	42.4
	通年型	13	39.4
重症度	軽症	4	12.1
	中等症	29	87.9
発症年齢	0 歳以上 6 歳未満	26	78.8
	6 歳以上 12 歳未満	7	21.2
	平均±標準偏差	2.9±2.4	
罹病期間	3 年未満	6	18.2
	3 年以上 5 年未満	3	9.1
	5 年以上 10 年未満	19	57.6
	10 年以上	5	15.2
	平均±標準偏差	6.1±2.9	
入院・外来	入院	1	3.0
	外来	32	97.0
アレルギー合併症	なし	4	12.1
	あり	29	87.9
好酸球	6%未満	8	24.2
	6%以上	25	75.8
RIST	500 IU/mL 未満	15	45.5
	500 IU/mL 以上	18	54.5
治療歴	予防薬	2	6.1
	予防薬＋気管支拡張薬	9	27.3
	気管支拡張薬	5	15.2
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	15	45.5
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	2	6.1

2.7.6.6.3 有効性

2.7.6.6.3.1 最終全般改善度（主要評価項目）

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表 2.7.6.6.6 に示す。「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合（有効率）は 84.8%（28/33 例）（95%信頼区間：68.1, 94.9）であった。

表 2.7.6.6.6 6 歳以上小児長期投与試験（継続期提供）における最終全般改善度

著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
17	51.5	11	33.3	5	15.2	0	0	0	0	0	0	33	28	84.8

N：症例数

2.7.6.6.3.2 時期別全般改善度

評価時期ごとの時期別全般改善度を表 2.7.6.6.7 に示す。継続提供期における有効率（「著明改善」及び「中等度改善」と判定された症例の割合）は 78.6～100%であり、長期投与により効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.6.7 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における時期別全般改善度

評価週		著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
治療期	4 [§]	8	24.2	13	39.4	7	21.2	3	9.1	2	6.1	0	0	33	21	63.6
	8 [§]	12	36.4	17	51.5	2	6.1	2	6.1	0	0	0	0	33	29	87.9
	12 [§]	15	45.5	13	39.4	3	9.1	2	6.1	0	0	0	0	33	28	84.8
継続提供期	20	13	41.9	12	38.7	6	19.4	0	0	0	0	0	0	31	25	80.6
	28	11	39.3	11	39.3	5	17.9	1	3.6	0	0	0	0	28	22	78.6
	36	16	64.0	6	24.0	3	12.0	0	0	0	0	0	0	25	22	88.0
	44	10	41.7	12	50.0	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	24	22	91.7
	52	10	66.7	5	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15	100
	60	10	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	100
	68	4	57.1	2	28.6	0	0	0	0	0	0	1	14.3	7	6	85.7
	76	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	100
	84	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	100

N：症例数、[§] 継続提供期へ移行した症例の成績

2.7.6.6.3.3 PEF の推移

評価時期ごとの起床時 PEF の実測値及び観察期からの変化量及び変化率を表 2.7.6.6.8 に示す。継続提供期における起床時 PEF は、観察期と比較して 35.6±35.6～53.0±32.2 L/min 増加し、68 週までのすべての評価時期で有意に改善した。変化率は 17.2±17.5～28.4±21.5%で、68 週までのすべての評価時期で有意に改善した。

表 2.7.6.6.8 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における起床時 PEF

評価週		評価対象例数	実測値 (L/min)	変化量 (L/min)	変化率 (%)
観察期 [§]		32	242.3 ± 71.3	—	—
治療期	4 [§]	32	264.1 ± 70.7	21.8 ± 41.4 ^{**}	11.2 ± 17.2 ^{***}
	8 [§]	31	273.2 ± 67.5	29.5 ± 36.7 ^{***}	14.8 ± 19.2 ^{***}
	12 [§]	31	275.6 ± 62.8	35.3 ± 40.6 ^{***}	18.4 ± 22.7 ^{***}
継続提供期	20	29	274.2 ± 66.3	44.0 ± 37.4 ^{***}	20.8 ± 17.4 ^{***}
	28	25	272.6 ± 73.3	35.6 ± 35.6 ^{***}	17.2 ± 17.5 ^{***}
	36	24	282.1 ± 68.3	43.7 ± 35.6 ^{***}	21.2 ± 19.3 ^{***}
	44	21	282.0 ± 66.9	37.0 ± 33.1 ^{***}	18.1 ± 18.7 ^{***}
	52	14	270.4 ± 62.6	44.9 ± 34.2 ^{***}	23.1 ± 20.2 ^{***}
	60	9	269.1 ± 47.8	43.6 ± 35.2 ^{**}	22.6 ± 19.3 ^{**}
	68	7	277.0 ± 47.9	53.0 ± 32.2 ^{**}	28.4 ± 21.5 [*]
	76	2	278.0 ± 50.9	38.0 ± 2.8	16.0 ± 2.0
	84	1	256.0	50.0	24.3

実測値、変化量及び変化率は平均±標準偏差で示す。

§ 継続提供期へ移行した症例の成績

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載）

評価週ごとの就寝前 PEF の実測値及び観察期からの変化量及び変化率を表 2.7.6.6.9 に示す。継続提供期における就寝前 PEF は、観察期と比較して 32.9±31.6～54.7±27.7 L/min 増加し、68 週までのすべての評価週で有意に改善した。変化率は 15.0±15.5～30.4±27.5%で、68 週までのすべての評価時期で有意に改善した。

表 2.7.6.6.9 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における就寝前 PEF

評価週		評価対象例数	実測値 (L/min)	変化量 (L/min)	変化率 (%)
観察期 [§]		33	253.7 ± 72.2	—	—
治療期	4 [§]	33	271.9 ± 67.8	18.2 ± 40.8 [*]	9.4 ± 15.2 ^{***}
	8 [§]	32	279.8 ± 66.1	26.0 ± 29.4 ^{***}	12.6 ± 15.6 ^{***}
	12 [§]	32	280.8 ± 63.2	30.6 ± 33.1 ^{***}	14.9 ± 17.2 ^{***}
継続提供期	20	30	282.5 ± 67.2	39.6 ± 26.8 ^{***}	17.5 ± 12.6 ^{***}
	28	26	278.5 ± 75.8	32.9 ± 31.6 ^{***}	15.0 ± 15.5 ^{***}
	36	24	288.8 ± 68.3	40.7 ± 22.8 ^{***}	18.8 ± 14.0 ^{***}
	44	22	290.3 ± 67.2	36.2 ± 27.2 ^{***}	16.9 ± 16.3 ^{***}
	52	15	278.4 ± 63.9	43.4 ± 25.3 ^{***}	20.8 ± 15.5 ^{***}
	60	10	281.9 ± 52.1	46.3 ± 23.4 ^{***}	23.8 ± 19.2 ^{**}
	68	7	281.1 ± 45.6	54.7 ± 27.7 ^{**}	30.4 ± 27.5 [*]
	76	2	284.5 ± 55.9	48.0 ± 11.3	21.9 ± 11.0
	84	1	256.0	67.0	35.5

実測値、変化量及び変化率は平均±標準偏差で示す。

§ 継続提供期へ移行した症例の成績

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載）

2.7.6.6.3.4 臨床症状及び治療点数の推移

臨床症状（小発作回数、せき「あり」の回数、日常生活「普通にできた」の日数、夜間睡眠「よく眠れた」の日数）及び治療点数について、観察期の実測値及び評価時期ごとの観察期からの変化量を表 2.7.6.6.10 に示す。

小発作回数では 60 週まで、せき「あり」の回数では 52 週まで、それぞれすべての評価時期において、観察期と比較して有意に改善した。治療点数では 28～68 週において、観察期と比較して有意に改善した。

表 2.7.6.6.10 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における臨床症状及び治療点数の推移（変化量）

評価週		評価対象例数	小発作 [†] (回/2 週)	小発作 [‡] (回/2 週)	せき「あり」 [†] (回/2 週)	日常生活 「普通にできた」 [†] (日/2 週)	夜間睡眠 「よく眠れた」 [†] (日/2 週)	治療点数 [†] (点/2 週)
観察期 [§]		33	5.62 ± 5.64	4.00 (0.00, 26.00)	11.87 ± 11.05	13.17 ± 1.39	12.43 ± 2.47	118.2 ± 55.7
治療期	4 [§]	33	-3.46 ± 7.42 [*]	-2.00 (-26.00, 20.00) ^{**}	-4.89 ± 11.18 [*]	-0.08 ± 2.82	0.59 ± 2.33	-6.1 ± 35.8
	8 [§]	33	-4.65 ± 4.99 ^{***}	-3.00 (-22.00, 3.00) ^{***}	-8.36 ± 9.05 ^{***}	0.47 ± 1.52	1.00 ± 1.99 ^{**}	-16.4 ± 36.5 [*]
	12 [§]	32	-4.57 ± 5.46 ^{***}	-2.75 (-26.00, 1.40) ^{***}	-7.99 ± 12.59 ^{**}	0.83 ± 1.44 ^{**}	1.34 ± 2.24 ^{**}	-19.9 ± 44.2 [*]
継続提供期	20	31	-4.98 ± 6.28 ^{***}	-3.00 (-26.00, 7.00) ^{***}	-9.39 ± 10.86 ^{***}	0.79 ± 1.27 ^{**}	1.45 ± 2.46 ^{**}	-11.8 ± 35.9
	28	28	-4.37 ± 5.15 ^{***}	-3.00 (-20.00, 3.00) ^{***}	-8.03 ± 9.33 ^{***}	0.66 ± 1.82	1.53 ± 2.96 [*]	-20.6 ± 33.6 ^{**}
	36	25	-4.61 ± 6.49 ^{**}	-3.00 (-26.00, 7.00) ^{***}	-8.59 ± 10.52 ^{***}	0.78 ± 1.47 [*]	1.48 ± 2.25 ^{**}	-24.0 ± 33.3 ^{**}
	44	24	-3.35 ± 6.18 [*]	-1.55 (-25.00, 3.00) ^{**}	-7.57 ± 9.12 ^{***}	0.48 ± 2.04	1.08 ± 2.58	-25.8 ± 28.5 ^{***}
	52	15	-4.51 ± 6.97 [*]	-2.00 (-25.00, 3.00) ^{**}	-9.74 ± 11.63 ^{**}	0.76 ± 1.00 [*]	0.99 ± 1.79 [*]	-26.0 ± 26.3 ^{**}
	60	10	-3.86 ± 4.09 [*]	-3.00 (-13.00, 0.00) ^{**}	-8.51 ± 17.86	1.14 ± 1.32 [*]	1.79 ± 2.68	-43.3 ± 29.8 ^{**}
	68	7	-2.26 ± 8.79	-3.00 (-13.00, 14.00)	-10.51 ± 18.13	0.17 ± 2.57	0.87 ± 4.02	-25.6 ± 18.1 ^{**}
	76	2	-7.00 ± 5.66	-7.00 (-11.00, -3.00)	-18.00 ± 25.46	0.50 ± 0.71	2.00 ± 2.83	2.5 ± 26.9
		84	-13.00	-13.00	-41.00	1.00	4.00	27.0

実測値（観察期のみ）及び変化量

[†] 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、評価対象例数が 6 例以上の週について記載）

[‡] 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、評価対象例数が 6 例以上の週について記載）

[§] 継続提供期へ移行した症例の成績

2.7.6.6.3.5 一般肺機能検査、末梢血中好酸球比率

一般肺機能検査では FVC が 20～60 週、FEV_{1.0} が 20～44 週及び 60 週、PEF が 20 週及び 60 週において、観察期と比較して有意に改善したが、その他の項目では有意に改善しなかった。また、末梢血中好酸球比率では 20～36 週において、観察期と比較して有意に改善した。

2.7.6.6.3.6 患者及び保護者（代諾者）の印象

継続提供期終了時又は中止時に患者及び保護者（代諾者）が記録した印象の結果を表 2.7.6.6.11 に示す。「大変良くなった」及び「良くなった」と判定した症例の割合（印象率）は 72.7%（24/33 例）であり、B601 試験治療期；5.3.5.2.7 における印象率（48.9%、23/47 例）より高かった。

表 2.7.6.6.11 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）における患者及び保護者（代諾者）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		合計	印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
11	33.3	13	39.4	5	15.2	0	0	0	0	4	12.1	33	24	72.7

N：症例数

2.7.6.6.4 安全性

2.7.6.6.4.1 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 2.7.6.6.12 に示す。評価対象例 33 例のうち 31 例（93.9%）に 153 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。主な有害事象（発現率 15%以上）は鼻咽頭炎（19 例、57.6%）、上気道の炎症（16 例、48.5%）、頭痛（9 例、27.3%）、鼻出血（8 例、24.2%）、咽喉頭疼痛（6 例、18.2%）、胃腸炎、腹痛、発熱（以上各 5 例、15.2%）であった。

表 2.7.6.6.12 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	33			
有害事象発現例数（%）	31（93.9）			
有害事象発現件数	153			
重篤な有害事象発現例数（%）	5（15.2）			
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）	31（93.9）
感染症及び寄生虫症				28
インフルエンザ				3
マイコプラズマ性肺炎				2
ムンプス				2
胃腸炎				5
咽頭炎				3
外耳炎				1
気管支炎				2
急性中耳炎				2
細菌性胃腸炎				1
水痘				2
中耳炎				3
伝染性紅斑				1
膿痂疹				1
鼻咽頭炎				19
麻疹				1
胃腸障害				15
悪心				4
下痢				3
口内炎				1
歯痛				1
上腹部痛				1
腹痛				5
便秘				1
流涎過多				1
嘔吐				4
神経系障害				11
注意力障害				1
頭痛				9
痙攣				1
皮膚及び皮下組織障害				11
そう痒症				1
アトピー性皮膚炎				1
丘疹				1
紅色汗疹				1
湿疹				4
多汗症				1
蕁麻疹				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
同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例とカウントした。

表 2.7.6.6.12 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	33			
因果関係*	1, 2	3	計	4, 5
全身障害及び投与局所様態				6
上肢腫瘍				1
発熱				5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				23
咽喉頭疼痛				6
呼吸困難				1
上気道の炎症				16
鼻出血				8
鼻閉				1
喘息				4
嘔声				1
代謝及び栄養障害				2
食欲不振				2
耳及び迷路障害				1
耳痛				1
筋骨格系及び結合組織障害				2
関節痛				1
四肢痛				1
腱炎				1
眼障害				3
アレルギー性結膜炎				1
眼痛				1
結膜充血				1
傷害、中毒及び処置合併症				6
挫傷				2
四肢損傷				1
手首関節骨折				1
上肢骨折				1
節足動物刺傷				1
皮膚裂傷				1
腎及び尿路障害				1
頻尿				1
臨床検査				2
血中アミラーゼ増加				1
喀痰検査				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 例とカウントした。

2.7.6.6.4.2 臨床検査値異常変動

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.6.13 に示す。安全性評価採用例 33 例のうち 7 例（21.2%）に 12 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。

表 2.7.6.6.13 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	33			
有害事象発現例数（%）	7（21.2）			
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	12			
因果関係*	1, 2	3	計	4, 5
発現例数（%）	0（0）	0（0）	0（0）	7（21.2）
発現件数	0	0	0	12
血液学的検査				
血小板数増加				1
白血球数増加				4
好中球数増加				1
リンパ球数減少				1
血液生化学検査				
血中 CK 増加				1
尿検査				
尿中蛋白陽性				2
尿中白血球陽性				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

2.7.6.6.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.6.4.4 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 2.7.6.6.14 及び表 2.7.6.6.15 に示す。安全性評価対象例 33 例のうち 5 例（15.2%）に 5 件の自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象が発現した。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るが、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、インフルエンザの症例（男児、6 歳）は有害事象発現のため入院して治験薬を休薬したが、退院後治験薬の投与を再開した。喘息の症例（男児、9 歳）では有害事象の発現及び入院により環境が変化したと判断されたため本剤の投与が中止され、また、喘息（女児、7 歳）及び呼吸困難（男児、10 歳）の 2 例では、入院により環境が変化したと判断されたため投与が中止された。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.6.14 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
15	男	6 歳	インフルエンザ	123 日	12 日	中等度	なし	回復	休薬
16	女	7 歳	マイコプラズマ性肺炎	470 日	20 日	重度	なし	回復	
17	女	7 歳	喘息	122 日	11 日	中等度	たぶんなし	軽快	中止
18	男	10 歳	呼吸困難	122 日	5 日	中等度	なし	軽快	中止
19	男	9 歳	喘息	185 日	5 日	中等度	なし	回復	中止

表 2.7.6.6.15 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
15	男	6 歳	アレルギー性鼻炎	アデノイド増殖症	インフルエンザ	123 日	12 日	中等度	なし	回復	休薬
重篤な有害事象の詳細											
治験薬服薬開始 123 日目に発熱、嘔吐が発現し、2 日後に入院治療し、治験薬を休薬した。ナウゼリン（ドンペリドン）、グリセリン（グリセリン）、小児用バファリン（市販品、アセトアミノフェン）、シンメトレル（塩酸アマンタジン）にて治療を行い、11 日後に退院し、治験薬を再開した。病因はインフルエンザ A 型ウイルスであると考えられた。治験薬との因果関係は「なし」と判断された。また、入院中に高アミラーゼ血症が見られたが、インフルエンザによる全身症状の悪化により起こったものと考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
16	女	7 歳	アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 近視	熱性けいれん	マイコプラズマ性肺炎	470 日	20 日	重度	なし	回復	
重篤な有害事象の詳細											
治験薬服薬開始 466 日目に鼻咽頭炎が発現し、ムコダイン（カルボシステイン）、フロモックス（塩酸セフカペンピボキシル）、レベニン（耐性乳酸菌）にて治療が行われ、470 日目にマイコプラズマ性肺炎の確定診断が下された。その後エリスロマイシン（エリスロマイシン）、アスベリン（ヒベンズ酸チペピジン）、ムコダインで治療が行われ、マイコプラズマ性肺炎発症 4 日後に入院した。入院翌日まで治験薬が服用され、治験が予定通り終了した。入院後エリスロマイシン、ムコダイン、フロモックス、レベニン等で治療され、マイコプラズマ性肺炎発症より 13 日後に退院し、19 日後に回復した。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 2.7.6.6.15 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
17	女	7 歳	アレルギー性鼻炎		喘息	122 日	11 日	中等度	たぶんなし	軽快	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬服薬開始 114 日目から下痢を伴う腹痛が発現し、このため母親の判断で治験薬を含む全ての内服薬の使用を 119 日目に中止した。120 日目には鼻咽頭炎により頭痛、発熱、悪心、食欲不振となった。122 日目に喘息増悪が認められ、3 日後入院した。入院となったため環境の変化を考慮し、治験は中止された。喘息増悪の処置として、ネオフィリン注射（アミノフィリン）、ソルコーテフ注射（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、ホスミシン注射（ホスホマイシンナトリウム）、インターール吸入（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）で治療を行い、10 日後には軽快し、11 日後に退院した。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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
18	男	10 歳	アレルギー性結膜炎 アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 てんかん		呼吸困難	122 日	5 日	中等度	なし	軽快	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬服薬開始 122 日目から喘息発作による呼吸困難及び上気道の炎症が発現し、2 日後に入院し、ソルコーテフ点滴（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、ネオフィリン点滴（アミノフィリン）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、インターール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、メプチン（塩酸プロカテロール）で治療した。入院による環境の変化を考慮し、入院日に治験は中止された。4 日後に軽快し退院した。治験担当医師によりこれらの有害事象の治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

表 2.7.6.6.15 6 歳以上小児長期投与試験（継続提供期）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	治験薬との 因果関係	転帰	備考
19	男	9 歳	アレルギー性鼻炎	熱性けいれん	喘息	185 日	5 日	中等度	なし	回復	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬服薬開始 186 日目に喘息増悪し、翌日入院し、ネオフィリン点滴（アミノフィリン）、サクシゾン注射（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、プレドニン注射（プレドニゾン）等で治療した。入院による環境の変化を考慮し、入院と同日に治験は中止された。4 日後に回復し退院した。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。											

2.7.6.6.4.5 概括安全度（主要評価項目）

安全性の主要評価項目である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 100%（33/33 例）（95%信頼区間：89.4, 100.0）であった。

2.7.6.6.5 結論

6 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者 33 例にモンテルカスト 5 mg CT を 1 日 1 回就寝前に、16～84 週間投与した。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度から算出した有効率は 84.8%（28/33 例）であり、高い有効性を示した。また、時期別改善度、PEF、臨床症状、併用薬の使用状況及び末梢血中好酸球比率の推移から、モンテルカストの有効性は継続提供期間を通じて持続し、長期投与においてもその効果は減弱しないことを確認した。

本剤の安全性に関しては、自覚症状・他覚所見及び身体徴候の有害事象は 33 例中 31 例に発現したが、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）はなかった。主な有害事象（発現率 15%以上）は鼻咽頭炎、上気道の炎症、頭痛、鼻出血、咽喉頭疼痛、胃腸炎、腹痛、発熱であったが、いずれも本邦成人臨床試験において報告された有害事象であり、小児に特異的に発現した有害事象はなかった。重篤な有害事象は 5 例に発現したが、いずれも入院例であり、治験担当医師により本剤との因果関係は否定され、回復又は軽快した。臨床検査値異常変動の有害事象は、7 例 12 件であったが、いずれも大幅な異常変動ではなく、また治験担当医師により本剤との因果関係も否定され、特に臨床上、問題となる変動ではなかった。概括安全度から算出された安全率は 100%（33/33 例）であり、先行して実施した 6 歳以上小児投与長期投与試験（治療期）（B601 試験治療期；5.3.5.2.7（2.7.6.5））における安全率 97.9%（47/48 例）、第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）における安全率 97.4%及び成人で実施された長期投与試験（52 週）（A601 試験；5.4.8 承認時概要 422 頁）における安全率 79.3%と同程度又はそれ以上であった。

以上の結果より、本剤は、6 歳以上 14 歳未満の小児気管支喘息患者に長期間投与（最長 579 日）しても、有効で安全な薬剤であることが確認された。