2.7.6.7　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験（066 試験；5.3.3.5.1）[外国試験]

2 歳以上 6 歳未満の小児を対象に単回投与試験を実施して、臨床推奨用量を 4 mg と設定した妥当性を検討した [5.3.3.5.1]。試験方法を**表 2.7.6.7** に示す。

表 2.7.6.7　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験 [外国試験] 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モンテルカスト 4 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2) 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の AUC_{pop} を評価する。 3) 2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者と既存の健康成人の AUC_{pop} を比較する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、単回投与試験
対象疾患	**小児気管支喘息** **選択基準** 1) 2 歳以上 6 歳未満の男児又は女児の患者。 2) 保護者より文書による同意が得られ、患者及び保護者が治験手順に従うことを承諾し、来院スケジュールに従うことができる。 3) 既往歴及び理学的検査に基づき、喘息以外は良好な健康状態であると判断された患者。 4) 体重が 10 kg 以上 20 kg 以下の患者。 5) 錠剤を噛み砕くことができる患者。 6) 医師によって診断された、以下を特徴とする喘息の既往がある患者：咳、喘鳴、息切れ等の喘息症状、ただしこれらに限定されない（治験開始前来院の 1 年以内に少なくとも 3 回の症状の発現がある）。 **除外基準** 1) 治験担当医師により、保護者が精神的に不適格であると判断された場合。 2) 治験担当医師により、試験結果を混乱させる可能性のある疾患、又はモンテルカスト投与によって危険性が増大する可能性のある疾患の既往歴があると判断された患者。 3) 治験前の理学的検査、臨床検査において、重大又は原因不明の異常が認められた患者。 4) 治験担当医師により、治験への的確な参加が妨げられる可能性のある状況（例えば、養育に問題がある、転居等）又は疾患を有すると判断された患者。 5) 臨床的に重大な消化器障害、心血管障害、肝疾患、神経疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、又は血液学的疾患のいずれかの既往歴があるか、高血圧又は喘息以外の肺疾患を有する患者。 6) 異常又は極端な食事習慣がある患者。 7) カフェイン又はカフェインを含む炭酸飲料を、過度に（1 日に、カフェインを含む炭酸飲料 2 本以上）摂取している患者。 8) 市販薬又は治験薬のいずれかの投与と関連した、重篤で臨床的に重大な有害事象（例えば、血管浮腫、アナフィラキシー）の既往歴がある患者。 9) 治験開始前来院の 8 週間以内に、外科手術を受けたか、又は他の臨床試験に参加した患者。 10) 上気道感染の徴候及び症状が消失していない患者、又は治験薬投与前 1 週間以内に、上気道感染に罹患した患者。 11) 治験開始前来院の 14 日以内に、許可された喘息の薬物療法以外の薬剤を服用した患者。 12) アステミゾールを治験開始前来院の 3 ヵ月以内に、テルフェナジン、ロラタジン、経口又は注射用副腎皮質ステロイド薬を治験開始前来院の 14 日以内に使用した患者。 13) 治験開始前来院の 7 日以内に、テオフィリンを使用した患者。 14) モンテルカスト投与前 24 時間以内に、経口β刺激薬を服用した患者。 15) フェニルケトン尿症の既往歴のある患者。

表 2.7.6.7　2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験［外国試験］の方法（その 2）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>組入れ症例数</td><td>採血スケジュール A：8 例、採血スケジュール B：7 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>モンテルカスト 4 mg 含有 CT</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>モンテルカスト 4 mg を単回経口投与。噛み砕いてから飲み込んだ後、50 mL の水を摂取した。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>バイタルサイン、体温（鼓膜）、身長・体重、理学的検査、臨床検査（血液学的検査：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；血液生化学検査：総蛋白、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、重炭酸塩、空腹時血糖）、血漿中薬物濃度</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">治験
開始前</th><th colspan="7">投与後時間（hr）</th><th rowspan="2">治験終了後
又は中止時</th></tr>
<tr><th>0</th><th>1.5</th><th>2</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>24</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>体温</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>体重／身長</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>理学的検査</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></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度測定スケジュール A*</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度測定スケジュール B*</td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td></tr>
</table>
* コンピュータにより作成した割付計画によって、A と B のどちらかに無作為に割り付けた。
</td></tr>
<tr><td>評価方法（項目）及び評価基準</td><td>薬物動態
2 歳以上 6 歳未満の患者では採血可能な血液量が限られており、症例あたりの採血ポイントは 4 時点（投与前 1 ポイント、投与後 3 ポイント）とした。母集団薬物動態解析により血漿中濃度―時間曲線下面積（AUC_{pop}）、最高血漿中濃度（Cmax）及び最高血漿中濃度到達時間（Tmax）を算出した。消失半減期（$t_{1/2}$）は、線形混合効果モデルで 1 症例あたり消失終末相の最後の 2 時点を用いて個別に計算した。
安全性
有害事象、臨床検査値より評価した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>母集団薬物動態解析
症例あたりの採血ポイントが限定され、十分な血漿中薬物濃度推移を得られないため、血漿中薬物濃度推移のフィッテングには一次吸収及び消失を仮定した非線形混合効果 1-コンパートメントモデルを用いた。本試験開始前に、モデルのバリデーションとして実測された既存の成人及び 6 歳以上 9 歳未満小児の $AUC_{0-\infty}$とモデルより算出した AUC_{pop} を比較し、その平均と標準偏差が類似することを確認した。
統計解析
2 歳以上 6 歳未満小児患者の AUC_{pop} を同様のモデルで推定した成人の AUC_{pop} と 2 標本 t 検定で比較した。また、AUC_{pop} の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出し、あらかじめ規定した区間（0.5, 2.0）と比較した。</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>[redacted]他、計 3 施設（米国 1 施設、米国外 2 施設）</td></tr>
<tr><td>実施国</td><td>米国、ペルー、チリ</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>平成[redacted]年[redacted]月～平成[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

2.7.6.7.1　用法・用量の設定根拠

成人及び 6 歳以上 15 歳未満の小児の薬物動態試験から得られた血漿中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）と体重の関係から回帰分析を行った。得られた回帰直線に基づき、2 歳以上 6 歳未満の小児の平均体重範囲で成人に臨床推奨用量（10 mg FCT）を投与した際の $AUC_{0-\infty}$に最も近い値を示す用量は、4 mg CT と推定された。

2.7.6.7.2　患者背景

本試験の組入れ症例は 15 例で、年齢は 2～5 歳、体重は 12.0～21.5 kg であった。人種は白人 6 例、ヒスパニック 6 例、黒人 3 例であった。全例が試験を完了した。

2.7.6.7.3　薬物動態

2 歳以上 6 歳未満の小児患者における AUC_{pop} は 2721±164 ng·hr/mL、健康成人では 2595±165 ng･hr/mL であった。AUC_{pop} の幾何平均比（小児患者／健康成人）及び 90%信頼区間は 1.05（0.90, 1.22）であり、2 歳以上 6 歳未満の小児患者及び成人における AUC_{pop} が類似していることが示された。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 Cmax 及び Tmax は、それぞれ 471±65 ng/mL 及び 2.07±0.30 時間であり、健康成人に 10 mg FCT を投与したときの Cmax 及び Tmax は、それぞれ 284±54 ng/mL 及び 3.36±0.60 時間であった。薬物動態の詳細を **066 試験**；5.3.3.5.1（2.7.2.2.1.5）に示した。

2.7.6.7.4　安全性*

2.7.6.7.4.1　臨床上の有害事象

臨床上の有害事象は 15 例中 3 例（20.0%）に 3 件報告された。その内訳は上気道感染が 1 例、下痢が 2 例であった。いずれの有害事象も軽度であり、本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.7.4.2　臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動はなかった。

2.7.6.7.4.3　死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.7.4.4　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

2.7.6.7.5　結論

2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカスト 4 mg CT を単回投与したときの AUC_{pop} と健康成人に 10 mg FCT を投与したときの AUC_{pop} の比（小児患者／健康成人）及び 90%信頼区間は 1.05（0.90, 1.22）であり、あらかじめ規定した区間（0.5, 2.0）内であった。

安全性に関しては、2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者における 4 mg CT の良好な忍容性が示された。

2.7.6.8　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1）[外国試験]

2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施し、モンテルカスト 4 mg CT の有効性、安全性及び忍容性を検討した [5.3.5.1.1]。試験方法を表 2.7.6.8.1 に示す。

表 2.7.6.8.1　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］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モンテルカストを 12 週間投与した際の有害事象の発現について、プラセボと比較検討する。 2)　保護者の総合評価、「必要に応じて」のβ刺激薬使用、喘息に関する生活の質（QOL）調査票、医師の総合評価、喘息症状、喘息症状のなかった日数、喘息発作頻度、喘息悪化による中止、及び治験実施計画書の規定に従った緊急薬の投与量及び必要性に関するモンテルカストの効果を探索的にプラセボと比較検討する。 3)　末梢血中好酸球数に対するモンテルカストとプラセボの影響を、比較検討する。
治験の種類	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象疾患	**小児気管支喘息** **選択基準** 1)　治験開始前来院の際に 2 歳以上 6 歳未満の男児又は女児の患者。 2)　保護者より文書による同意が得られ、患者及び保護者が治験手順に従うことを承諾し、来院スケジュールに従うことができる。ただし、最初に観察した者が治験を通して観察を続けること。 3)　以下を特徴とする医師によって診断された喘息の既往がある患者：咳、喘鳴、息切れ等の喘息症状、ただしこれらに限定されない（治験開始前来院の前 1 年以内に少なくとも 3 回の症状の発現がある）。 4)　観察期（期間Ⅰ）におけるβ刺激薬の使用が必要であった日数が事前に決められた日数を満たした患者。 5)　期間Ⅰにおける喘息症状点数が、1 点以上であった日数が事前に決められた日数を満たした患者。 6)　既往歴、理学的検査及び通常の臨床検査値に基づき、喘息以外は良好かつ安定した健康状態であると判断され、本試験を完了することができると考えられる患者。 7)　保護者が喘息日記に記載されている質問を読んで理解できる。 8)　錠剤を噛み砕くことのできる患者。 **除外基準** 1)　治験担当医師により、文書による同意を得ることが精神的、法的に不適当であると判断された保護者を持つ患者。 2)　入院患者。 3)　治験期間中に、転居又は 16 日以上自宅を離れる休暇を予定している保護者及び患者。 4)　治験開始前来院の 8 週間以内に治験薬又は市販薬を使用した臨床試験に参加した患者。 5)　治験開始前来院の 4 週間以内に、何らかの大手術を受けた患者。 6)　治験開始前来院の 3 週間以内に、臨床的に重大な活動性副鼻腔疾患の所見があった患者。 7)　喘息以外に、既往歴又は理学的検査において確認された活動性、急性、又は慢性の肺機能障害があった患者。 8)　過去に喘息のため挿管を必要とした患者。 9)　治験開始前来院の 1 ヵ月以内に、喘息悪化のために救急来院又は喘息のため入院した患者。 10)　上気道又は下気道感染症の徴候・症状が消失していない患者、又は治験開始前来院の 3 週間以内に、上気道又は下気道感染症に罹患した患者。 11)　消化器系、心血管系、肝、神経系、腎、泌尿生殖器系、又は血液学系の臨床的に重大な疾患の既往がある患者、又は高血圧症である患者。

表 2.7.6.8.1　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］の方法（その 2）

項　　目	内　　容
対象疾患（続き）	12) 市販薬又は治験薬のいずれかの投与と関連がある重篤で臨床的に重大な有害事象（例えば、血管浮腫、アナフィラキシー）の既往歴がある患者、若しくは市販薬又は治験薬に対して過敏性の患者。 13) 併用禁止薬の投与が必要と考えられる疾患、直ちに生命を脅かす可能性のある疾患（例えば、不整脈、先天性心疾患、不安定型糖尿病又は治癒していないか過去 3 ヵ月以内に治療をほどこされた新生物）、治験への参加又は治験の完了を妨げる可能性がある疾患、若しくは患者へのモンテルカスト投与によって危険性が増大する可能性がある疾患の既往歴がある患者。 14) 治験開始前の理学的検査、臨床検査において、重大又は原因不明の異常が認められた患者。 15) 治験開始前来院の 6 ヵ月以内に免疫療法を開始したか、免疫療法の投与量が試験期間内に変更されると予測される患者。 16) 治験開始前来院の 3 ヵ月以内に、アステミゾールを使用した患者。 17) 治験開始前来院の 1 ヵ月以内に、吸入、経口、噴霧、筋注、又は静注のステロイド薬を用いた患者。 注：治験開始前来院（第 1 回来院）の 1 ヵ月以上前に、一定の 1 日投与量での吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬を開始している場合、最高 30%までの患者にはその継続投与を許可した。投与量は期間中一定とした。 18) 治験開始前来院の 2 週間以内にネドクロミル、クロモリン、長時間作用型β刺激薬、抗ムスカリン薬（臭化イプラトロピウム）を使用した患者。 注：治験開始前来院（第 1 回来院）の 1 ヵ月以上前に、一定の 1 日投与量での吸入／噴霧クロモリンを開始している場合、最高 20%までの患者にはその継続投与を許可した。投与量は期間中一定とした。 19) 治験開始前来院の 2 週間以内に特定の禁止薬を使用した患者。 20) 治験開始前来院の 1 週間以内にテオフィリン（又はテオフィリン様薬物）を用いた患者。 21) 治験担当医師により、治験への的確な参加が妨げられる可能性のある状況、又は疾患を有すると判断された患者。 22) 保護者及び患者が、喘息日記への適切なデータの記録及び服薬遵守など、決められた試験手順を遵守することができない、又は了解しない（期間 I に判定する）。
組入れ症例数	モンテルカスト群：461 例、プラセボ群：228 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有 CT、プラセボ CT
用法・用量	モンテルカスト 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与した。
投与期間	観察期：2 週間、治療期：12 週間
併用薬及び療法	**併用可能薬／併用可能療法** 1) アルブテロール：経口、吸入、又は噴霧β刺激薬は、治験期間を通じて必要に応じて使用した。β刺激薬は、医師の通常の診療により処方された。喘息症状が改善した場合には投与量を減量するよう指示した。 2) 吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬：吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬を使用中の患者（最高 30%まで）の治験への参加は可能とした。剤型及び投与量は、治験開始前来院の 1 ヵ月以上前から治験期間中一定とした。 3) 吸入／噴霧クロモリン：吸入／噴霧クロモリンを使用中の患者（最高 20%まで）の治験への参加は可能とした。また、剤型及び投与量は、治験開始前来院の 1 ヵ月以上前から治験期間中一定とした。 4) 免疫療法：6 ヵ月以上免疫療法を行っている場合、投与量及び投与間隔は治験期間中変更しないこととした。 5) 抗ヒスタミン薬：アステミゾール以外は併用可能とした。 6) その他の気道治療薬：必要に応じて、点鼻クロモリンは併用可能とした。 **併用禁止気道治療薬** 1) 治験実施計画書で規定した以外の点鼻、静注、筋注及び経口副腎皮質ステロイド薬。 2) 経口又は静注テオフィリン、クロモリン（前記の規定以外）、ネドクロミル、長時間作用型β刺激薬。 3) カフェイン、テオフィリン／アミノフィリン、β刺激薬（本試験の一部として処方されたアルブテロールを除く）を含有する市販薬又は処方薬。

表 2.7.6.8.1　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］の方法（その 3）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>併用薬及び療法
（続き）</td><td>その他の薬物療法
その他の併用薬（抗生物質を含む）は以下の制限付きで使用可能とした。
1)　治験開始前来院の前 2 週間又は治験期間中のケトチフェンの使用は禁止した。
2)　アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬に過敏性の既往がある又は使用歴のない患者におけるこれらの薬剤の使用は禁止した。
3)　瀉血のための局所麻酔クリームは必要に応じて使用可能とした。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>日中喘息症状［総合及び個々（咳、喘鳴、呼吸困難、活動制限）の症状］、β刺激薬使用、副腎皮質ステロイド薬の緊急使用、喘息発作、喘息症状のなかった日数（日中症状なし、夜間症状なし、β刺激薬使用なし、喘息発作なしのすべての条件を満たす）、保護者又は治験担当医師の総合評価、保護者の喘息 QOL 調査票、喘息悪化による中止、末梢血中好酸球数、夜間喘息症状、作用発現時期、臨床検査［血液学的検査：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：ALT、AST、ALP、重炭酸塩、BUN、Ca、Na、K、Cl、クレアチニン、血糖、P、総ビリルビン］</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>治験開始前</td><td colspan="2">観察期</td><td colspan="6">治 療 期</td><td rowspan="2">中止</td></tr>
<tr><td>週</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td><td>9</td><td>11</td><td>13</td><td>15</td></tr>
<tr><td>来院回数</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得</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></tr>
<tr><td>RAST</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>理学的検査／体重／身長</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>喘息日記（回収）</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>喘息 QOL 調査票</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価方法（項目）
及び評価基準</td><td>探索的有効性
本試験で用いた有効性の評価項目（保護者による喘息日記での評価、喘息の総合評価、生活の質（QOL）の調査票、その他の評価項目からなる）は、バリデーション試験で確立された。このバリデーション試験は、125 例の 2 歳以上 6 歳未満慢性小児気管支喘息患者と保護者を対象とした観察的試験であった。また、この試験は日記の症状スケールの測定特性（再現性、識別妥当性、構成の妥当性）を確立した。これらの評価項目は、本試験以前に 2 歳以上 6 歳未満の喘息患者を対象とした有効性に関するプラセボ対照臨床試験において評価されていないため、探索的な有効性評価項目とした。
1)　保護者による喘息日記での評価
(1)　日中症状点数：毎晩、患者が就寝した後に直ちに記載した日中の症状に関する 4 つの質問（咳、喘鳴、呼吸困難、活動制限）を点数化（0～5 点：最良～最悪）し、この点数のある来院から次の来院までの毎日の点数の平均値。
(2)　日中に喘息症状のあった日数の割合：日中の症状に関する 4 つの質問の 1 日の平均点数が 0 を上回る日の割合。
(3)　夜間症状点数：毎朝、患者が起床した後に直ちに記載した夜間の喘息症状に関する質問（咳；0 点／最良～4 点／最悪、5；分からない）を点数化し、この点数のある来院から次の来院までの毎日の点数の平均値。
(4)　β刺激薬使用日数の割合：日中及び夜間にβ刺激薬を使用した日の割合。
(5)　緊急用副腎皮質ステロイド薬を使用した患者の割合：喘息の救急処置として副腎皮質ステロイド薬が必要であった患者の数及び割合。
(6)　喘息発作を起こした患者の割合：1 回以上喘息発作が発現した患者の数及び割合。
(7)　喘息症状のなかった日数の割合：日中及び夜間の喘息症状、β刺激薬の使用、喘息発作のいずれもなかった日の割合。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8.1　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］の方法（その 4）

項　　目	内　　容
評価方法（項目）及び評価基準（続き）	2)　喘息の総合評価：治験後の評価を 7 段階（0～6 点；最良～最悪）で評価。 (1)　医師による総合評価：喘息日記や他の試験データをみることなく、第 9 回来院時又は中止時に患者と保護者の問診結果に基づき評価。 (2)　保護者による総合評価：第 9 回来院時の最初の手順として 7 段階の評価を実施。 (3)　総合評価の平均：医師及び保護者による総合評価点数の平均値で評価。 3)　生活の質（QOL）の調査票：患者の喘息がどの程度保護者の日常活動及び感情の妨げになったかを 13 項目について点数化（1～7 点；最悪～最良）して評価。 (1)　活動領域：4 つの質問項目を点数化。 (2)　情動領域：9 つの質問項目を点数化。 (3)　活動及び情動領域の平均：上記 2 つを平均。 4)　その他の評価項目 (1)　末梢血中好酸球：投与後の末梢血中総好酸球数の変動。 (2)　作用発現時期：治療開始後 21 日間の毎日の日中症状点数を評価。 **安全性** 有害事象発現率、基準値から逸脱した臨床検査値の有意な異常変動。
解析方法	**有効性** 探索的有効性解析は、投与後の変化量又は変化率のいずれか、又は日数の割合を用いて実施した。群間比較は、治療群、治験実施施設、併用薬剤を因子とした分散分析を用いて実施した。最小二乗平均を用いて、群内の変化量又は変化率及び群間差の 95%信頼区間を算出した。 **安全性** 有害事象発現率について、Fisher の直接確率法により群間比較を行った。
実施施設	93 施設（米国 56 施設、米国外 37 施設）
実施国	アフリカ、オーストラリア、ヨーロッパ、北米、南米など計 22 ヵ国
治験期間	平成[redacted]年[redacted]月～平成[redacted]年[redacted]月

2.7.6.8.1　用法・用量の設定根拠

成人及び 6 歳以上 15 歳未満小児での薬物動態試験結果を基に、回帰分析により推測した用量を用いて 2 歳以上 6 歳未満小児での薬物動態試験を実施した結果、薬物動態パラメータ（AUC_{pop}：母集団薬物動態解析による AUC の推定値）が成人に至適用量を投与した場合と類似することが示された。したがって、この年齢範囲における有効性、安全性を評価する本試験の用法・用量を 1 日 1 回就寝前 4 mg CT に設定した。

2.7.6.8.2　症例の内訳

本試験における症例の内訳を**図 2.7.6.8.2** に示す。組入れ症例 689 例の全例を安全性の評価対象例とした。有効性に関しては、観察期又は治療期のデータが得られなかった場合は有効性の評価から除外した。

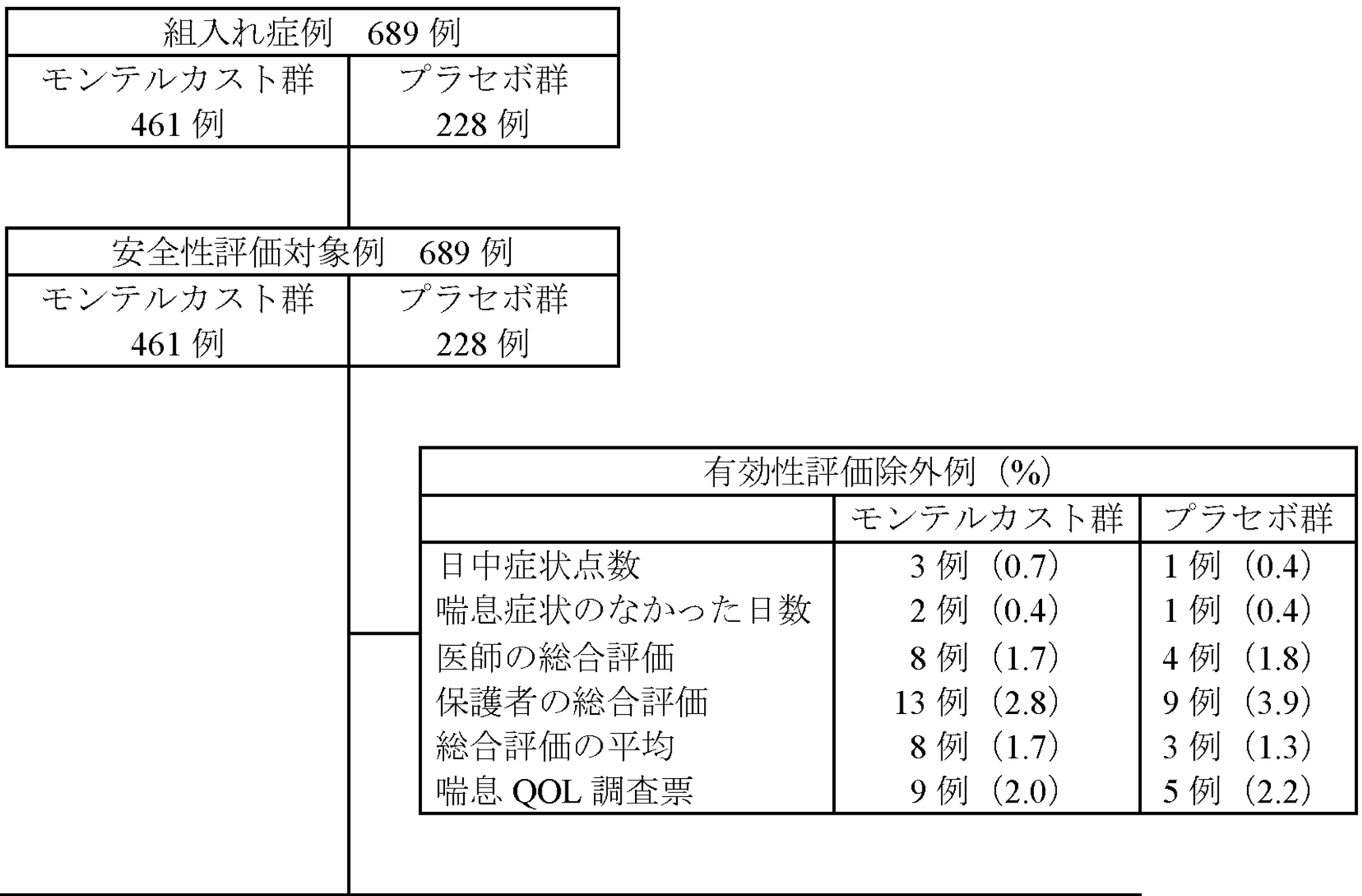

図 2.7.6.8.2　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における症例の内訳

中止例を**表 2.7.6.8.3** に示す。中止症例は 71 例（10.3%）で、その内訳はモンテルカスト群が 45 例（9.8%）、プラセボ群が 26 例（11.4%）であった。中止理由は、有害事象の発現が 23 例、臨床検査値異常の発現が 1 例、同意の撤回が 12 例、治験実施計画書からの逸脱が 24 例、来院せずが 9 例及びその他が 2 例であった。

表 2.7.6.8.3　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における中止例

投与群		モンテルカスト群	プラセボ群	合計
組入れ例数		461	228	689
中止例数		45（9.8）	26（11.4）	71（10.3）
中止理由	有害事象の発現	16（3.5）	7（ 3.1）	23（ 3.3）
	臨床検査値異常の発現	0（0.0）	1（ 0.4）	1（ 0.1）
	同意の撤回	8（1.7）	4（ 1.8）	12（ 1.7）
	治験実施計画書からの逸脱	12（2.6）	12（ 5.3）	24（ 3.5）
	来院せず	7（1.5）	2（ 0.9）	9（ 1.3）
	その他*	2（0.4）	0（ 0.0）	2（ 0.3）

例数（%）：（　）内は発現率。*1 例は効果が認められず中止。1 例は施設が中止基準を誤解して中止。

2.7.6.8.3　患者背景

安全性評価対象例 689 例の患者背景を**表 2.7.6.8.4** に示す。平均年齢は 3 歳 7 ヵ月（2～6 歳）、性別は男児 403 例、女児 286 例であった。モンテルカスト群及びプラセボ群の患者背景に、投与群間で大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.8.4　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における患者背景

投与群		モンテルカスト群	プラセボ群
安全性評価対象例数		461	228
年齢（歳）	2 歳	99（21.5）	48（21.1）
	3 歳	116（25.2）	51（22.4）
	4 歳	134（29.1）	71（31.1）
	5 歳	105（22.8）	56（24.6）
	6 歳*1	7（ 1.5）	2（ 0.9）
	平均±標準偏差	3.58±1.11	3.62±1.10
	中央値	4.00	4.00
	範囲	2～6	2～6
体重（kg）*2	平均±標準偏差	17.56±4.28	17.45±4.12
	中央値	16.90	17.00
	範囲	11～49	10～46
性別	男児	272（59.0）	131（57.5）
	女児	189（41.0）	97（42.5）
人種	白人	259（56.2）	130（57.0）
	黒人	37（ 8.0）	20（ 8.8）
	ヒスパニック	98（21.3）	46（20.2）
	その他	67（14.5）	32（14.0）
罹病期間（年）*3	平均±標準偏差	2.40±1.32	2.38±1.34
	中央値	2.00	2.00
	範囲	0.50～6.0	0.50～6.0

*1 治験実施計画書では治験開始前来院時（来院 1）の年齢を 2～5 歳と規定しているが、これら 9 例の患者は無作為化（来院 3）の時点で 6 歳であった。9 例のうち、8 例は来院 1 から来院 3 の間に 6 歳となった。1 例は来院 1 には既に 6 歳となっていたが、父親が正確な誕生日を知らなかったため、無作為化された。*2 モンテルカスト群 459 例、プラセボ群 227 例。*3 モンテルカスト群 459 例、プラセボ群 228 例。（　）：割合（%）

2.7.6.8.4　有効性

2.7.6.8.4.1 保護者による喘息日記での評価

患者の保護者により記載された喘息日記（日中の喘息症状、夜間の喘息症状、β刺激薬使用状況及び副腎皮質ステロイド薬の緊急使用状況）より求めた評価項目の結果を**表 2.7.6.8.5** に示す。また、12 週間の治療期間にわたっての日中症状点数の推移及び夜間症状点数の推移を**図 2.7.6.8.6** 及び 7 に示す。「喘息発作を起こした患者の割合」以外のすべての評価項目で、プラセボ群との間に有意な差があった。一方、「喘息発作を起こした患者の割合」はプラセボ群と比べて低下傾向を示したが、両群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.8.5　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における保護者による喘息日記での評価

有効性評価項目	投与群	N	最小二乗平均	最小二乗平均差	差の 95%信頼区間	p 値
日中に喘息症状のあった日数の割合（%）	M 群 P 群	458 227	63.23 68.80	-5.57	(-9.91, -1.23)	0.012
日中症状点数	M 群 P 群	458 227	-0.37[*1] -0.25[*1]	-0.12	(-0.20, -0.04)	0.003
夜間症状点数	M 群 P 群	367 189	-0.41[*2] -0.30[*2]	-0.11	(-0.21, -0.01)	0.026
β刺激薬使用日数の割合（%）	M 群 P 群	461 228	50.09 56.34	-6.25	(-10.06, -2.43)	0.001
緊急用副腎皮質ステロイド薬使用患者の割合（%）	M 群 P 群	461 228	19.09[*3] 28.07[*3]	—	—	0.008
喘息発作を起こした患者の割合（%）	M 群 P 群	461 228	26.46[*3] 32.46[*3]	—	—	0.107
喘息症状のなかった日数の割合（%）	M 群 P 群	459 227	30.50 23.63	6.87	(2.60, 11.13)	0.002

N：症例数　　M 群：モンテルカスト群　　P 群：プラセボ群

[*1] 日中症状点数（0～5 点［最良～最悪］）は、治療期 12 週の平均のベースラインからの変化量で示した（ベースラインはモンテルカスト群；0.98、プラセボ群；0.95 であった）。

[*2] 夜間症状点数（0～4 点［最良～最悪］）は、治療期 12 週の平均のベースラインからの変化量で示した（ベースラインはモンテルカスト群；1.18、プラセボ群；1.20 であった）。解析は 1 週間に 2 晩以上夜間症状が発現した患者に限定した。

[*3] 患者数の割合で示した。

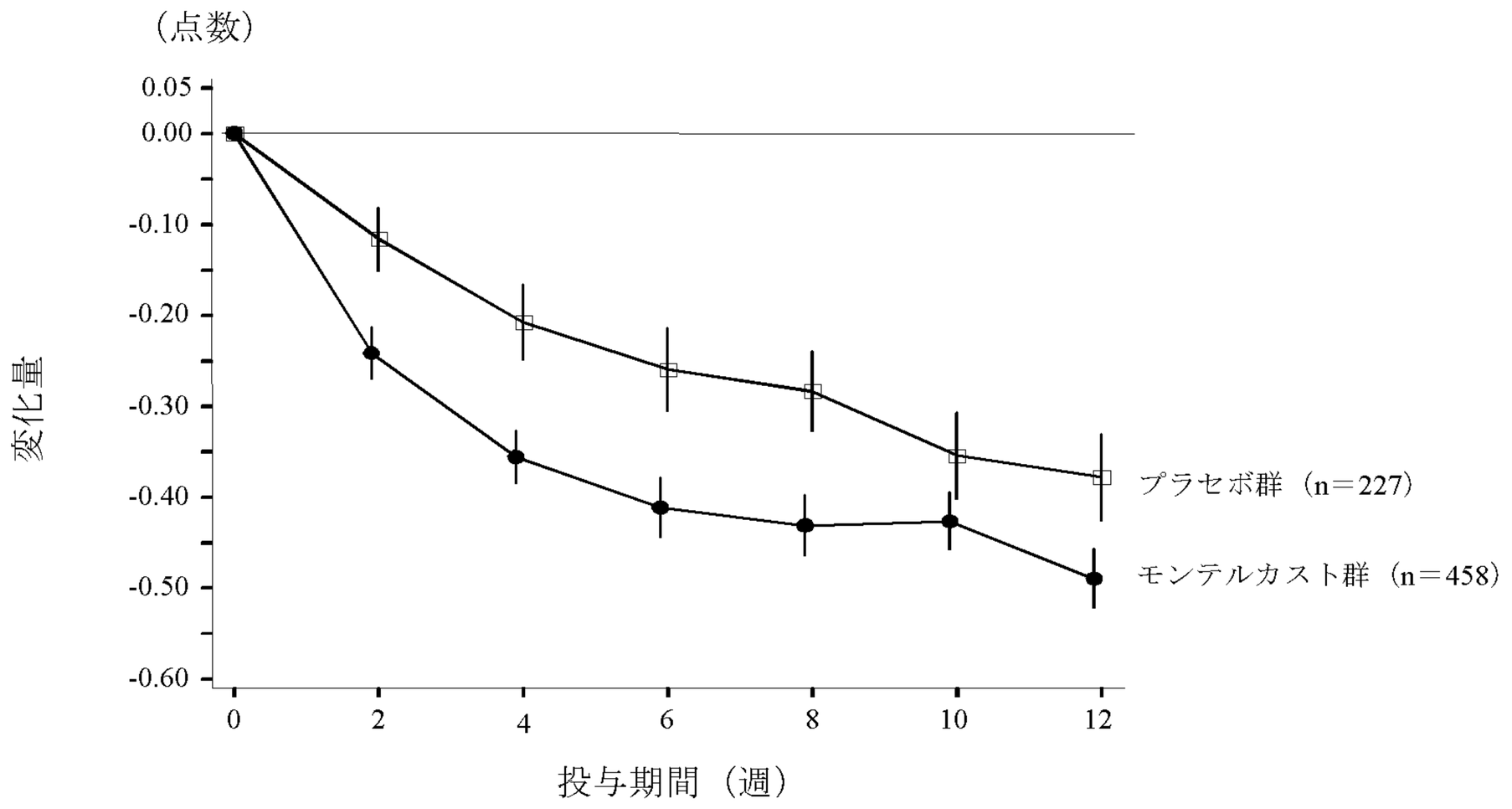

図 2.7.6.8.6　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における日中症状点数の推移

平均±標準誤差

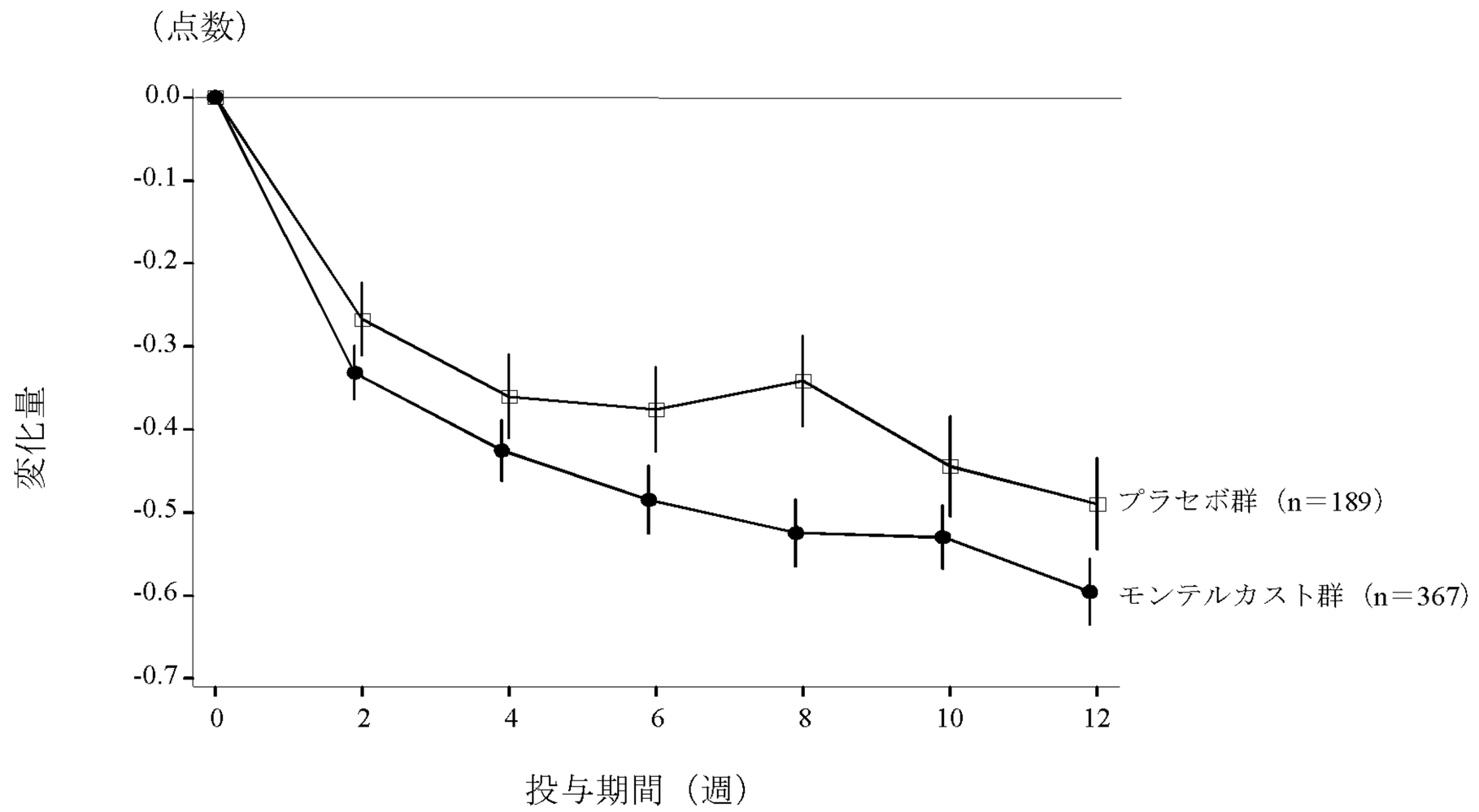

図 2.7.6.8.7　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における夜間症状点数の推移

平均±標準誤差

2.7.6.8.4.2　喘息の総合評価

試験終了時に、患者の喘息症状に関して医師又は保護者の印象を評価した「医師の総合評価」、「保護者の総合評価」及びこれらの平均値を示した「総合評価の平均」を**表 2.7.6.8.8** に示す。「医師による総合評価」及び「総合評価の平均」では、モンテルカスト群とプラセボ群間に有意差があったが、「保護者の総合評価」では、モンテルカスト群はプラセボ群と比べて良好ではあるものの有意差はなかった。

表 2.7.6.8.8　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における喘息の総合評価

有効性評価項目	投与群	N	最小二乗平均	最小二乗平均差	差の 95%信頼区間	p 値
医師の総合評価（点数）	M 群 P 群	453 224	1.22 1.49	-0.27	(-0.47, -0.07)	0.007
保護者の総合評価（点数）	M 群 P 群	448 219	1.11 1.26	-0.16	(-0.35, 0.03)	0.107
医師及び保護者による総合評価の平均（点数）	M 群 P 群	453 225	1.17 1.40	-0.23	(-0.41, -0.04)	0.015

N：症例数　　M 群：モンテルカスト群　　P 群：プラセボ群

2.7.6.8.4.3　生活の質（QOL）の調査票

情動領域、活動領域及びその平均（情動と活動）のいずれの項目でもモンテルカスト群とプラセボ群に有意な差はなかった。

2.7.6.8.4.4　その他の評価項目

治療開始後 21 日間の日中症状点数の経時変化の分析結果より、モンテルカスト群の作用発現時期が投与開始 1 日以内であることが示された（p＝0.017、プラセボとの比較）。また、末梢血中好酸球数もプラセボ群と比較してモンテルカスト群で有意に減少した（p＝0.034、共分散分析）。

2.7.6.8.5　安全性

2.7.6.8.5.1　臨床上の有害事象

投与群別の臨床上の有害事象及び副作用を**表 2.7.6.8.9** 及び 10 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 88.1%（406/461 例）、プラセボ群が 88.6%（202/228 例）で、両群間に有意差はなかった。

このうち副作用は、モンテルカスト群で 19 例（4.1%）、プラセボ群で 8 例（3.5%）発現したが、発現率に両群間で有意差はなかった。またその内訳は、モンテルカスト群で腹痛 6 例（1.3%）、口渇 5 例（1.1%）及び高血圧、下痢、嘔吐、免疫応答低下、遺尿、頭痛、錯感覚、喘息、嗄声、そう痒症、発疹、蕁麻疹、散瞳が各 1 例（0.2%）、プラセボ群で腹痛 4 例（1.8%）、蕁麻疹 2 例（0.9%）、食欲不振、嘔吐、易刺激性、光線過敏性反応、発疹が各 1 例（0.4%）であ

った。有害事象による中止例は 23 例（モンテルカスト群：16 例；3.5%、プラセボ群：7 例；3.1%）であり、このうち副作用による中止例は 3 例（モンテルカスト群：2 例；0.4%、プラセボ群：1 例；0.4%）であった。

表 2.7.6.8.9　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の有害事象
（その 1）

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
有害事象発現例数（%）	406（88.1）		202（88.6）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	185	40.1	93	40.8
日常生活動作障害	1	0.2	0	
アメーバ症	1	0.2	0	
無力症	5	1.1	0	
過量投与	5	1.1	3	1.3
浮腫	1	0.2	0	
顔面浮腫	5	1.1	1	0.4
蟯虫症［enterobiasis］	2	0.4	0	
発熱	125	27.1	61	26.8
インフルエンザ様疾患	1	0.2	1	0.4
ジアルジア症	1	0.2	0	
熱疲労	1	0.2	0	
鼠径ヘルニア	1	0.2	0	
真菌感染	1	0.2	1	0.4
ウイルス感染	16	3.5	9	3.9
倦怠感	1	0.2	2	0.9
粘膜障害	1	0.2	0	
蟯虫症［oxyuriasis］	0		1	0.4
疼痛	0		1	0.4
腹痛	51	11.1	21	9.2
胸痛	2	0.4	2	0.9
処置後痛	2	0.4	0	
理学的検査異常	1	0.2	0	
食中毒	0		1	0.4
節足動物咬傷アレルギー	1	0.2	1	0.4
損傷	7	1.5	7	3.1
心・血管系障害	6	1.3	0	
血腫	3	0.7	0	
高血圧	1	0.2	0	
心雑音	1	0.2	0	
頻脈	1	0.2	0	
消化管障害	147	31.9	80	35.1
食欲不振	9	2.0	5	2.2
食欲亢進	0		3	1.3
便習慣変化	1	0.2	0	
口腔カンジダ症	0		1	0.4
大腸炎	0		1	0.4
便秘	5	1.1	3	1.3
齲歯	3	0.7	3	1.3
下痢	45	9.8	17	7.5
口唇乾燥	1	0.2	0	
消化不良	2	0.4	5	2.2
腸管寄生虫感染	2	0.4	1	0.4
異常便	1	0.2	0	
鼓腸	1	0.2	0	
胃炎	4	0.9	0	
胃腸炎	14	3.0	3	1.3
細菌性胃腸炎	9	2.0	9	3.9
胃食道逆流性疾患	1	0.2	0	
歯肉炎	0		1	0.4
舌炎	0		1	0.4
肝炎	0		1	0.4

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.8.9　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 2）

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
消化管障害（続き）				
A 型肝炎	0		1	0.4
イレウス	1	0.2	0	
歯感染	1	0.2	0	
口腔感染	1	0.2	0	
異物誤嚥	1	0.2	0	
黄疸	0		1	0.4
悪心	10	2.2	5	2.2
歯痛	3	0.7	0	
口腔内痛	1	0.2	0	
口内炎	1	0.2	0	
アフタ性口内炎	1	0.2	0	
口渇	6	1.3	0	
嘔吐	75	16.3	45	19.7
血液リンパ障害	9	2.0	6	2.6
貧血	3	0.7	3	1.3
リンパ節炎	1	0.2	0	
リンパ節症	4	0.9	3	1.3
脾腫	1	0.2	0	
代謝／栄養／免疫障害	8	1.7	7	3.1
過敏症［allergy］	3	0.7	3	1.3
食物アレルギー	1	0.2	0	
過敏症［allergy, non-drug］	1	0.2	2	0.9
免疫応答低下	3	0.7	0	
脱水	0		2	0.9
筋骨格系障害	15	3.3	9	3.9
筋痙攣	1	0.2	0	
上肢骨折	1	0.2	0	
手骨折	0		1	0.4
下肢骨折	1	0.2	0	
筋痛	1	0.2	1	0.4
四肢痛［pain, arm］	1	0.2	0	
背部痛	0		1	0.4
四肢痛［pain, foot］	2	0.4	1	0.4
関節痛［pain, hip］	1	0.2	1	0.4
関節痛［pain, knee］	1	0.2	0	
四肢痛［pain, leg］	7	1.5	1	0.4
筋骨格痛	0		2	0.9
頚部痛	1	0.2	0	
関節捻挫	1	0.2	0	
筋骨格硬直	0		1	0.4
筋挫傷	0		1	0.4
神経／精神系障害	60	13.0	30	13.2
攻撃性	1	0.2	1	0.4
不安	0		1	0.4
異常行動	3	0.7	1	0.4
双極性障害	0		1	0.4
泣き	0		1	0.4
浮動性めまい	0		1	0.4
異常な夢	1	0.2	0	
遺尿	3	0.7	0	
易興奮性	1	0.2	0	
転倒	2	0.4	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.8.9　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 3）

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
神経／精神系障害（続き）				
歩行異常	2	0.4	0	
頭痛	35	7.6	17	7.5
運動過多	2	0.4	3	1.3
不眠症	3	0.7	1	0.4
易刺激性	7	1.5	5	2.2
口腔内損傷	0		1	0.4
神経過敏	4	0.9	2	0.9
睡眠時随伴症	1	0.2	0	
錯感覚	1	0.2	0	
人格変化	0		1	0.4
痙攣	0		1	0.4
傾眠	1	0.2	0	
呼吸器系障害	323	70.1	180	78.9
扁桃周囲膿瘍	1	0.2	1	0.4
失声症	0		1	0.4
喘息	137	29.7	86	37.7
細気管支炎	0		1	0.4
気管支炎	18	3.9	13	5.7
気管支痙攣	5	1.1	2	0.9
息詰まり	0		1	0.4
鼻閉［congestion, nasal］	16	3.5	10	4.4
肺うっ血	1	0.2	0	
気道うっ血	7	1.5	4	1.8
咳嗽	58	12.6	26	11.4
咽頭不快感	1	0.2	1	0.4
呼吸困難	2	0.4	0	
鼻浮腫	1	0.2	0	
鼻出血	13	2.8	7	3.1
口臭	0		1	0.4
嗄声	8	1.7	0	
扁桃肥大	3	0.7	0	
気道感染	19	4.1	13	5.7
下気道感染	4	0.9	1	0.4
上気道感染	123	26.7	63	27.6
肺浸潤	0		1	0.4
インフルエンザ	19	4.1	9	3.9
鼻道刺激感	1	0.2	1	0.4
喉頭炎	8	1.7	2	0.9
喉頭気管気管支炎	6	1.3	1	0.4
鼻閉［obstruction, nasal］	0		1	0.4
咽頭炎	54	11.7	35	15.4
肺炎	10	2.2	1	0.4
ウイルス性肺炎	1	0.2	0	
呼吸障害［respiratory disorder］	0		1	0.4
呼吸障害［respiratory signs/symptoms］	0		1	0.4
鼻炎	27	5.9	14	6.1
アレルギー性鼻炎	24	5.2	16	7.0
鼻漏	35	7.6	9	3.9
猩紅熱	0		1	0.4
副鼻腔障害	4	0.9	2	0.9
副鼻腔炎	33	7.2	16	7.0
くしゃみ	5	1.1	2	0.9
いびき	1	0.2	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.8.9　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 4）

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
呼吸器系障害（続き）				
頻呼吸	1	0.2	0	
扁桃炎	12	2.6	15	6.6
気管炎	7	1.5	4	1.8
気管気管支炎	3	0.7	2	0.9
発声障害	1	0.2	2	0.9
喘鳴音	5	1.1	2	0.9
皮膚／皮膚付属器官障害	104	22.6	39	17.1
節足動物刺傷	2	0.4	1	0.4
有毒性咬傷	7	1.5	1	0.4
動物咬傷	2	0.4	0	
熱傷	2	0.4	2	0.9
蜂巣炎	1	0.2	1	0.4
挫傷	2	0.4	2	0.9
皮膚炎	10	2.2	2	0.9
アトピー性皮膚炎	3	0.7	0	
接触性皮膚炎	4	0.9	2	0.9
皮膚真菌感染	1	0.2	2	0.9
皮膚乾燥	2	0.4	0	
湿疹	13	2.8	3	1.3
紅斑	1	0.2	1	0.4
擦過傷	1	0.2	0	
潮紅	4	0.9	1	0.4
単純ヘルペス	2	0.4	2	0.9
皮膚肥厚	1	0.2	0	
膿痂疹	4	0.9	2	0.9
皮膚感染	6	1.3	3	1.3
裂傷	2	0.4	3	1.3
皮膚病変	1	0.2	0	
紅色汗疹	1	0.2	1	0.4
爪の障害	1	0.2	1	0.4
皮膚小結節	1	0.2	0	
シラミ寄生	0		1	0.4
光線過敏性反応	0		1	0.4
そう痒症	8	1.7	2	0.9
肛門周囲そう痒症	1	0.2	0	
発疹	19	4.1	9	3.9
小水疱性皮疹	0		1	0.4
多汗症	1	0.2	0	
蕁麻疹	13	2.8	5	2.2
水痘	12	2.6	2	0.9
皮膚乳頭腫	1	0.2	0	
特殊感覚器障害	105	22.8	42	18.4
眼のアレルギー	2	0.4	0	
霰粒腫	1	0.2	0	
結膜炎［conjunctivitis］	10	2.2	4	1.8
結膜炎［conjunctivitis, acute］	2	0.4	1	0.4
細菌性結膜炎	0		3	1.3
ウイルス性結膜炎	2	0.4	0	
ろう	1	0.2	0	
眼瞼出血	2	0.4	0	
耳垢栓塞	0		1	0.4
眼感染	0		1	0.4
眼瞼感染	1	0.2	0	
眼そう痒症	1	0.2	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.8.9　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 5）

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
特殊感覚器障害（続き）				
散瞳	1	0.2	0	
眼科検査異常	1	0.2	0	
耳感染	29	6.3	8	3.5
外耳炎	0		1	0.4
中耳炎［otitis media］	36	7.8	17	7.5
中耳炎［otitis media, serous］	4	0.9	3	1.3
耳出血	1	0.2	0	
耳痛	17	3.7	3	1.3
眼球腫脹	4	0.9	2	0.9
流涙増加	2	0.4	0	
眼外傷	1	0.2	0	
皮膚裂傷	2	0.4	0	
泌尿生殖器系障害	8	1.7	4	1.8
亀頭炎	1	0.2	2	0.9
膀胱炎	1	0.2	0	
排尿困難	1	0.2	0	
尿路感染	1	0.2	0	
頻尿	2	0.4	1	0.4
尿失禁	1	0.2	1	0.4
排尿異常	1	0.2	0	
尿沈渣異常	1	0.2	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.8.10　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の副作用

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
安全性評価対象例数	461		228	
副作用発現例数（%）	19（4.1）		9*（3.9）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	6	1.3	4	1.8
腹痛	6	1.3	4	1.8
心・血管系障害	1	0.2	0	
高血圧	1	0.2	0	
消化管障害	7	1.5	1	0.4
食欲不振	0		1	0.4
下痢	1	0.2	0	
口渇	5	1.1	0	
嘔吐	1	0.2	1	0.4
代謝／栄養／免疫障害	1	0.2	0	
免疫応答低下	1	0.2	0	
神経／精神系障害	3	0.7	2	0.9
遺尿	1	0.2	0	
頭痛	1	0.2	0	
運動過多	0		1*	0.4
易刺激性	0		1	0.4
錯感覚	1	0.2	0	
呼吸器系障害	2	0.4	0	
喘息	1	0.2	0	
嗄声	1	0.2	0	
皮膚／皮膚付属器官障害	3	0.7	2	0.9
光線過敏性反応	0		1	0.4
そう痒症	1	0.2	0	
発疹	1	0.2	1	0.4
蕁麻疹	1	0.2	2	0.9
特殊感覚障害	1	0.2	0	
散瞳	1	0.2	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

* 運動過多の 1 例は、治験担当医師により因果関係は否定されたが、データベースでは誤って副作用となっている。したがって、正確な副作用発現例数は 8 例（3.5%）である。

2.7.6.8.5.2　臨床検査値異常変動

投与群別の臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用を**表 2.7.6.8.11** 及び 12 に示す。

組入れ症例 689 例のうち、組入れ後に臨床検査を 1 回以上実施した 675 例を評価対象とした。

有害事象発現率は、モンテルカスト群が 3.5%（16/451 例）、プラセボ群が 5.4%（12/224 例）であった。このうち 8 例（モンテルカスト群：7 例、1.6%；好酸球数増加 1 例、ヘマトクリット減少 2 例、ヘモグロビン減少 2 例、白血球数減少 1 例、AST 増加 3 例、プラセボ群：1 例、0.4%；ALP 増加 1 例）は、治験担当医師により副作用と判定されたが、いずれも一過性で限定的であった。プラセボ群の 1 例は臨床検査値異常変動（ALP 増加）のため試験を中止した。

表 2.7.6.8.11　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の有害事象

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
臨床検査実施例数	451		224	
有害事象発現例数（%）	16（3.5）		12（5.4）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液学的検査				
好塩基球数減少	1/450	0.2	0/224	
好酸球数減少	1/450	0.2	0/224	
好酸球数増加	3/450	0.7	2/224	0.9
ヘマトクリット減少	2/451	0.4	0/224	
ヘモグロビン減少	2/451	0.4	0/224	
白血球数増加	0/451		2/224	0.9
白血球障害	0/0		1/2	50.0
白血球数減少	1/451	0.2	1/224	0.4
白血球増加症	1/451	0.2	0/224	
リンパ球数減少	0/450		2/224	0.9
リンパ球数増加	1/450	0.2	0/224	
単球数減少	1/450	0.2	0/224	
単球数増加	0/450		1/224	0.4
好中球数減少	0/450		1/224	0.4
好中球数増加	0/450		5/224	2.2
血小板数減少	1/451	0.2	1/224	0.4
血小板数増加	1/451	0.2	2/224	0.9
血液生化学検査				
ALP 増加	1/450	0.2	2/224	0.9
ALT 増加	1/449	0.2	0/224	
AST 増加	4/450	0.9	0/224	
BUN 増加	1/450	0.2	0/224	
高血糖	1/450	0.2	1/224	0.4
高カリウム血症	1/450	0.2	0/224	
低血糖症	2/450	0.4	0/224	
血中クレアチニン増加	1/449	0.2	1/224	0.4

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の臨床検査値異常変動が発現した場合、それぞれの測定項目の欄で 1 例とカウントし、合計欄でも 1 例とカウントした。
例数／臨床検査実施例数

表 2.7.6.8.12　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の副作用

投与群	モンテルカスト群		プラセボ群	
臨床検査実施例数	451		224	
副作用発現例数（%）	7（1.6）		1（0.4）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液学的検査				
好酸球数増加	1/450	0.2	0/224	
ヘマトクリット減少	2/451	0.4	0/224	
ヘモグロビン減少	2/451	0.4	0/224	
白血球数減少	1/451	0.2	0/224	
血液生化学検査				
ALP 増加	0/450		1/224	0.4
AST 増加	3/450	0.7	0/224	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
例数／臨床検査実施例数

2.7.6.8.5.3　死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.8.5.4　重篤な有害事象

臨床上の重篤な有害事象を**表 2.7.6.8.13、14、15 及び 16** に示す。臨床上の重篤な有害事象はモンテルカスト群の 17 例（3.7%）及びプラセボ群の 9 例（3.9%）に報告された。このうち過量投与に関連してモンテルカスト群の 2 例（0.4%）に発現した口渇 2 件及び散瞳 1 件が重篤な副作用と判定された。重篤な有害事象による中止例はモンテルカスト群が 8 例（1.7%）、プラセボ群が 2 例（0.9%）で、このうちモンテルカスト群の 2 例は重篤な副作用による中止例であった。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.8.13　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
モンテルカスト群										
199	男	2 歳	過量投与	64	17 日	2 日	重度	なし	中止	回復
			口渇	64	17 日	1 日	軽度	たぶんあり	なし	回復
200	女	3 歳	過量投与	52	8 日	2 日	重度	なし	中止	回復
			口渇	52	8 日	2 日	重度	あり	なし	回復
			散瞳	52	8 日	2 日	軽度	たぶんあり	なし	回復
201	男	3 歳	過量投与	72	44 日	1 日	軽度	なし	中止	回復
			傾眠	72	44 日	1 日	軽度	なし	なし	回復
202	男	3 歳	過量投与	8	18 日	3 日	軽度	なし	なし	回復
			過量投与	8	22 日	2 日	軽度	なし	なし	回復
プラセボ群										
203	女	4 歳	過量投与	13 錠	72 日	1 日	軽度	なし	なし	回復
204	男	4 歳	過量投与	5 錠	14 日	10 分	軽度	なし	なし	回復
205	女	2 歳	過量投与	9 錠	12 日	1 日	軽度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.6.8.14　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
モンテルカスト群										
206	男	2 歳	喘息	4	13 日	2 日	重度	なし	なし	回復
207	男	3 歳	喘息	4	4 日	4 日	重度	たぶんなし	中止	回復
208	女	3 歳	喘息	4	39 日	3 日	重度	なし	中止	回復
209	男	4 歳	胃腸炎	4	73 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
210	男	4 歳	喘息	4	9 日	2 日	重度	なし	なし	回復
211	女	4 歳	肺炎	4	3 日	5 日	重度	なし	なし	回復
212	男	2 歳	喘息	4	8 日	5 日	重度	なし	なし	回復
213	女	5 歳	喘息	4	62 日	6 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
214	女	3 歳	喘息	4	31 日	8 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
215	女	3 歳	喘息	4	79 日	8 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
216	女	3 歳	過量投与（ピロキシカム）	4	86 日	1 分	軽度	なし	なし	回復
217	男	3 歳	喘息	4	8 日	5 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
218	男	5 歳	喘息	4	11 日	1 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
プラセボ群										
219	男	5 歳	喘息	1 錠	80 日	19 日	重度	なし	中止	回復
			肺浸潤	1 錠	87 日	12 日	中等度	なし	なし	回復
203	女	4 歳	喘息	1 錠	49 日	3 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
220	男	4 歳	双極性障害	1 錠	9 日	56 日	中等度	なし	中止	継続
221	女	4 歳	脱水	1 錠	26 日	5 日	重度	なし	なし	回復
222	男	5 歳	喘息	1 錠	50 日	9 日	重度	なし	なし	回復
223	女	2 歳	喘息	1 錠	3 日	10 日	重度	なし	なし	回復
224	男	2 歳	喘息	1 錠	74 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
			上気道感染	1 錠	74 日	3 日	中等度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.6.8.15　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 1）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
199	男	2 歳	過量投与	64	17 日	2 日	重度	なし	中止	回復
			口渇	64	17 日	1 日	軽度	たぶんあり	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
過量投与による有害事象：口渇 本症例（割付番号 199）は、2 歳の男児で、喘息及び顔面紅潮の病歴があり、クロモグリク酸とアルブテロールを併用していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。患者は 10 日目に上気道感染、14 日目に中耳炎を発症し、これらの感染症に対して 15～24 日目にアモキシシリン又はクラブラン酸を投与した。17 日目、患者は棚から治験薬を取り出して小児用安全キャップを開け、17 錠を服用した。治験薬の総摂取量は 64 mg だった。治験担当医師は、診察のために患者を病院に連れてくるように指示した。医師の要請により開鍵した結果、患者はモンテルカスト群に割り付けられていたことが判明した。患者は過量投与の約 4.5 時間後に病院に到着したが、バイタルサイン及び身体所見は正常で、健康であり、トコンシロップ及び活性炭は与えられなかった。患者は 24 時間観察入院した。病院で実施した肝機能及びその他の安全性に関する検査では特に問題は認められなかった。投与 4～5 時間後のモンテルカストの総血漿中濃度は 5628 ng/mL であり、通常の 4 mg チュアブル錠の投与 4 時間後に予測される平均最高血漿中濃度の約 18 倍であった。治験担当医師は、治験中止時の診察で患者の報告により過度の口渇を確認したが、17 日目には消失した。患者は 18 日目に退院した。18 日目に上気道感染は回復し、中耳炎は 24 日目に回復した。24 日目に試験を中止した。治験担当医師は、口渇の有害事象と治験薬との因果関係は「否定できない」と判定した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
200	女	3 歳	過量投与	52	8 日	2 日	重度	なし	中止	回復
			口渇	52	8 日	2 日	重度	あり	なし	回復
			散瞳	52	8 日	2 日	軽度	たぶんあり	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
過量投与による有害事象：口渇、散瞳 本症例（割付番号 200）は、3 歳の女児で、喘息及び弱い心雑音の病歴があった。患者はクロモグリク酸とアルブテロールを併用していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。8 日目、患者は台所のカウンターに上がり、電子レンジの上から治験薬を取り、小児用安全キャップを開け、14 錠を服用した。治験薬の総摂取量は 52 mg であった。治験分担医師は両親からの電話を受けて、現地の病院の緊急治療室に行くように指示した。患者にはトコンシロップ（嘔吐は誘発せず）と活性炭を投与した。患者は一晩観察入院した。肝機能検査（LDH、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、タンパク質、アルブミン、グロブリン及び A/G 比）を実施したところ、正常であった。母親の報告によると、患者には口渇、頻脈及び瞳孔拡大が認められた。救急外来での身体所見では、瞳孔は両眼とも 4 mm であり、対光反応及び眼調節が認められ、その他の身体所見も正常であった。9 日目、入院先の医師の要請により開鍵され、患者はモンテルカスト群に割り付けられていたことが判明した。9 日目に行われた入院先の医師による検査では、頻脈は認められず、入院中の最高心拍数は 108 拍／分と正常範囲内であった。過量投与により患者の心雑音は悪化しなかった。入院先の医師は患者が口渇を経験したことを確認し、口渇と瞳孔拡大はともに 9 日目に回復した。9 日目に再度実施した肝機能検査は正常であった。9 日目に患者は退院し、14 日目に治験を中止した。治験担当医師は、口渇の有害事象と治験薬との因果関係は「あり」、瞳孔拡大の有害事象と治験薬との因果関係は「否定できない」と判定した。										

表 2.7.6.8.15　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 2）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
201	男	3 歳	過量投与 傾眠	72 72	44 日 44 日	1 日 1 日	軽度 軽度	なし なし	中止 なし	回復 回復
重篤な有害事象の詳細										
過量投与による有害事象：傾眠 本症例（割付番号 201）は、3 歳の男児で、喘息、言語遅滞及び精神運動亢進の病歴があった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。44 日目、患者の母親は、治験薬を保管していたリュックサックのファスナーが開けられ、治験薬の瓶が開き、空の状態で床にあることに気付いた。瓶には 18 錠の治験薬が入っており、患者は 18 錠すべて服用したと推測された。患者の母親は患者を緊急治療室に連れて行った。治験実施施設の治験担当医師により開鍵され、患者はモンテルカスト群に割り付けられていたことが判明した。治験薬の総摂取量は 72 mg であった。患者の母親の報告によると、患者は傾眠状態であったが 1 時間で消失し、元の精神運動亢進の状態に戻った。医師は、患者に症状（機敏、よくはしゃぐ、活発）が認められないと報告した。悪心、嘔吐、腹痛又は下痢の愁訴はなかった。緊急治療室でのバイタルサインは、体温 97.5°F、心拍数 120 拍／分、呼吸数 24、血圧 95／54 mmHg であり、患者の身体所見には異常が認められなかった。全血球計算値、血液生化学検査、血液一般検査、凝固系検査及び尿検査の結果にも特に異常は認められなかった。患者は 23 時間観察入院した。49 日目、患者は過量投与のため試験を中止した。治験担当医師は、傾眠の有害事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
202	男	3 歳	過量投与 過量投与	8 8	18 日 22 日	3 日 2 日	軽度 軽度	なし なし	なし なし	回復 回復
重篤な有害事象の詳細										
過量投与による有害事象：なし 本症例（割付番号 202）は、3 歳の男児で、喘息、アレルギー性鼻炎及び湿疹を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールであった。18～20 日目及び 22～23 日目の期間中、患者は不注意により毎日 2 錠ずつ治験薬を服用した。この原因は患者の父母間の連絡不足であった。治験薬は父親が夜早くに投与し、母親が夜遅くに投与した。次の定期来院（29 日目）で両親又は治験担当医師により臨床上の異常所見が認められなかったため、さらなる臨床検査は実施しなかった。83 日目に患者は試験の二重盲検期間を終了して引き続き非盲検の延長期間に参加し、標準治療群に割り付けられた。治験担当医師は、過量投与の有害事象と治験薬との因果関係は「なし」と判断した。									

表 2.7.6.8.16　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 1）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
206	男	2 歳	喘息	4	13 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 206）は、2 歳の男児で、喘息の病歴があった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。10 日目、患者は上気道感染を発症した。13 日目（無作為化 13 日後）に喘息の悪化のため入院し、1 日 21 mg のプレドニゾロンを 4 日間投与した。患者は 14 日目に退院し、21 日目に完全に回復した。治験担当医師は、喘息の悪化と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。治験実施計画書に従って、患者は非重篤の有害事象である喘息悪化のため、プレドニゾロンの 2 回目の投与日（43 日目）に試験を中止した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
207	男	3 歳	喘息	4	4 日	4 日	重度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 207）は、3 歳男児で、喘息の病歴があった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬として、ネブライザーによるクロモリン（60 mg／日）を服用していた。3 日目に患者の喘息症状が増悪した。4 日目、保護者は患者を救急外来に連れて行き、ネブライザーによるアルブテロールとプレドニゾンにより治療された。4 日目の夕方、喘息の悪化のため、保護者は患者を再度病院に連れて行き、患者は喘息増悪により入院した。経口プレドニゾン（1 日総用量小さじ 2 杯／日）を 6 日間、ベクロメタゾン（8 噴霧／日）を 8 日間吸入した。次いで、患者はフルチカゾン（4 噴霧／日）の吸入により治療された。ネブライザーによるアルブテロール、ネブライザーによるクロモリン 60 mg／日も継続投与した。患者は 5 日目に退院した。治験担当医師は、喘息の増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」とした。治験実験計画書からの逸脱により、48 日目に患者は治験を中止した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
208	女	3 歳	喘息	4	39 日	3 日	重度	なし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 208）は 3 歳女児で、喘息であった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールであった。39 日目、喘息悪化により入院した。入院時に胸部 X 線撮影は行わなかった。入院中、患者は静注ヒドロコルチゾン 300 mg、静注テオフィリン 298 mg、ネブライザーによるサルブタモールにより治療された。また治験薬投与は中止された。退院後、患者は経口テオフィリン 140 mg、経口プレドニゾン 30 mg（5 日間）、ベクロメタゾンとサルブタモールによる治療を継続した。入院中のヒドロコルチゾン静注が治験実施計画書からの逸脱であったため、42 日目に患者は治験を中止した。58 日目の追跡調査に患者が来院した際、喘息増悪は持続していたが、重症度は軽減していた。テオフィリン、ベクロメタゾン、サルブタモールによる治療は継続していた。2 度目の追跡調査のための来院日（73 日目）には、患者の喘息増悪は完全に回復していた。テオフィリンの投与は 70 日目に、ベクロメタゾンの投与は 72 日目に終了した。治験担当医師は、喘息の悪化と治験薬との因果関係は「なし」とした。										

表 2.7.6.8.16　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 2）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
209	男	4 歳	胃腸炎	4	73 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 209）は、4 歳男児で、喘息、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールとベクロメタゾンであった。73 日目、患者は高熱、嘔吐、下痢を発現して近くの病院の救急外来で診療を受けた。患者はそのまま入院し、アセトアミノフェン 255 mg／日及びジメンヒドリナート 25 mg／日の投与が開始された。胸部 X 線撮影では異常は認められなかった。胃腸炎と診断され、セフトリアキソン静注 1700 mg／日による治療を開始した。73 日目から 74 日目までは入院のため、治験薬と併用薬ベクロメタゾンの投与を中断した。75 日目、セフトリアキソン静注を中止し、患者は退院した。86 日目、患者は二重盲検期間を終了し、非盲検対照の延長期間に参加してモンテルカスト群に割り付けられた。治験担当医師は、胃腸炎と治験薬との因果関係は「なし」とした。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
210	男	4 歳	喘息	4	9 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 210）は、4 歳男児で、喘息であった。第 3 回来院日（19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬として、咳嗽の治療のために同日から 8 日目までマレイン酸カルビノキサミン／塩酸プソイドエフェドリンシロップが投与された。6 日目に発現した呼吸器症状が進行し、9 日目には喘息が悪化した。患者は近くのクリニックで治療を受けたが、Children's Hospital に紹介され、外来でネブライザーによるサルブタモール、アミノフィリン、アドレナリン、デキサメタゾンにより治療された。1 時間後、患者は帰宅しサルブタモールのネブライザーによる投与を継続した。10 日目、喘息の増悪は回復したが、耳感染の診断がされた。10 日目から 15 日目まで患者はアモキシリンの投与を受け、耳感染は 14 日目に消失した。併用禁止薬のアミノフィリンとデキサメタゾン（IM）の投与を受けたため、15 日目に患者は治験を中止した。治験担当医師は、喘息の悪化と治験薬との因果関係は「なし」とした。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
211	女	4 歳	肺炎	4	3 日	5 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 211）は、4 歳女児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。患者は吸入コルチコステロイドやクロモリンによる治療は受けていなかった。治験薬投与前の患者の身体所見と臨床検査では特筆すべき所見はなかった。 割付 2 日前、患者は扁桃炎と診断され、アモキシシリン 750 mg／日及びネブライザーによるサルブタモール 6 回の投与を受けた。割付前日、両側性耳感染が診断された。また同日、喘息の悪化も発現した。割付 2 日目、患者はアモキシシリンに忍容性がなかったため、抗生剤治療はクラリスロマイシン 350 mg／日に変更された。併用薬として、耳感染の治療用にアセトアミノフェン（割付前日～4 日目）及びジクロフェナクナトリウム（割付前日）、鼻漏の治療用に ardine（割付 2 日前～前日）、サルブタモール（割付 2 日目）の投与を受けた。 3 日目、発熱と咳嗽が再発した。胸部 X 線撮影により、右肺底部浸潤が明らかになった。発熱は持続したが、患者は経口抗生剤に忍容性がないため、4 日目に入院してアンピシリン静注 1750 mg／日による抗生剤治療を受け、気管支肺炎と診断された。4 日目の臨床検査では、白血球数が 8300/μL（通常値：5000～16000）、杆状核好中球数が 11%であった。6 日目にアモキシシリン投与が再開され、16 日目まで継続された。入院中に、胃炎治療にシメチジン（4～6 日目）が併用投与された。7 日目、気管支肺炎、中耳炎、扁桃炎は回復した。88 日目、患者は二重盲検期間を終了し、非盲検対照の延長期間に参加して標準治療群に割り付けられた。治験担当医師は、気管支肺炎、中耳炎、扁桃炎と治験薬との因果関係はいずれも「なし」とした。										

表 2.7.6.8.16　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 3）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
212	男	2 歳	喘息	4	8 日	5 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 212）は、2 歳男児で、喘息及びアトピー性皮膚炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールとフルチカゾンであった。割付 11 日目、患者は喘息増悪を呈し、主治医の診察を受けた。この時点では付加的な治療は開始しなかった。割付 13 日目、さらなる喘息増悪のため患者は入院した。入院時には胸部 X 線検査は実施しなかった。患者は引き続きフルチカゾンの併用療法を受けていた。しかし、割付 13 日目にブデソニド吸入 100 mcg／日による付加的な治療を開始した。割付 14 日目にブデソニドの用量は 300 mcg／日に増量された。割付 15 日目にブデソニドの用量は 100 mcg／日に戻され、患者は退院した。患者は当該試験実施期間中に再度喘息の増悪を呈することはなかった。患者は、治験実施計画書逸脱にあたる吸入コルチコステロイド用量の変更の結果、割付 64 日目に試験を中止した。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
213	女	5 歳	喘息	4	62 日	6 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 213）は、5 歳女児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールであった。62 日目に、咳、息切れ、喘鳴を特徴とする喘息増悪を呈した。サルブタモールを 3 回ネブライザー吸入したが有意な改善は認めなかった。63 日目と 65 日目に主治医の診察を受け、63 日目から 67 日目までプレドニゾン 20 mg を処方された。喘息増悪と同時に、患者は副鼻腔炎に罹患し、そのために 63 日目から 68 日目までアモキシシリン 600 mg／日の投与を受けた。患者は 67 日目に喘息増悪と副鼻腔炎から回復し、83 日目に本試験の二重盲検期間を終了した。患者は非盲検対照の延長期間に進み、標準治療群に割り付けられた。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
214	女	3 歳	喘息	4	31 日	8 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 214）は 3 歳女児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬はサルブタモールであった。31 日目、患者は喘息増悪を呈し、33 日目と 35 日目に主治医の診察を受けた。この時点では喘息増悪のための付加的な治療は開始しなかった。患者は 29 日目から 38 日目まで副鼻腔炎に罹患し、アモキシシリン 700 mg／日の投与が開始された。38 日目に患者は喘息増悪と副鼻腔炎から回復した。83 日目に患者は当該試験の二重盲検期間を終了し、非盲検対照の延長期間に進みモンテルカスト群に割り付けられた。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定した。									

表 2.7.6.8.16　2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 4）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
215	女	3 歳	喘息	4	79 日	8 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 215）は 3 歳女児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬にはサルブタモール及びベクロメタゾンが含まれていた。79 日目、患者は喘息増悪のため入院した。入院中、3 回のサルブタモールネブライザー吸入による治療を受けたが改善しなかった。入院時に胸部 X 線検査は実施しなかった。その後、メチルプレドニゾロン 54mg／日及びテオフィリン 340mg／日の静注を開始した。80 日目、患者は咽頭炎と診断され、82 日目にアモキシシリン 750mg／日の投与を開始した。患者は退院し、引き続き 85 日目から 86 日目まで経口プレドニゾンを投与された。85 日目に患者は喘息発作のため治験を中止し、87 日目、追跡調査のために来院した。このとき、喘息増悪及び咽頭炎はともに回復していた。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
216	女	3 歳	過量投与（ピロキシカム）	4	86 日	1 分	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 216）は 3 歳女児で、喘息であった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬にはサルブタモールが含まれていた。86 日目、患者は処方されていない非ステロイド性抗炎症薬であるピロキシカム 20 mg の 2 錠を誤って服用した。臨床症状の発現は認められず、本症例の家族は次の来院（90 日目）の際に、当該事象を報告した。治験担当医師は患者に異常所見がないことを確認した。90 日目に、患者は当該試験の二重盲検期間を終了し、非盲検対照の延長期間に組み入れられ、モンテルカスト群に割り付けられた。治験担当医師は、ピロキシカムの薬物過量投与と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
217	男	3 歳	喘息	4	8 日	5 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 217）は 3 歳男児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬にはサルブタモールが含まれていた。8 日目、患者は喘息増悪を呈して入院した。メチルプレドニゾロン 37.2 mg／日及びアミノフィリン 225mg／日の投与を、それぞれ 8 日目と 9 日目に開始した。8 日目、喘息増悪のため治験薬の投与を中止し、患者は治験を中止した。メチルプレドニゾロン及びアミノフィリンは 12 日目まで投与継続し、このとき、患者が喘息増悪から回復していた。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
218	男	5 歳	喘息	4	11 日	1 日	中等度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（割付番号 218）は 5 歳男児で、喘息及びアレルギー性鼻炎を合併していた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、二重盲検期間の治療をモンテルカスト群に無作為割り付けされた。併用薬にはサルブタモールが含まれていた。11 日目、患者の喘息が増悪し始めた。12 日目、喘息がさらに増悪したため入院した。入院時に胸部 X 線検査は実施しなかった。12 日目から 13 日目までメチルプレドニゾロン 64mg／日及びアミノフィリン 400mg／日を投与された。11 日目、治験薬の投与を中止し、13 日目に喘息増悪から回復した。16 日目、喘息増悪により試験を中止した。治験担当医師は、喘息増悪と治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定した。										

2.7.6.8.6　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 回就寝前に 12 週間投与した結果、保護者の喘息日記及び喘息の総合評価より求めた多くの有効性の評価項目で、プラセボ群と比べて有意に改善した。これらの結果は成人及び 6 歳以上 15 歳未満の小児気管支喘息患者を対象として既に実施された臨床試験成績と類似していた。

本試験での有効性の評価は、この年齢群の患者を対象として実施されるはじめてのプラセボ対照比較試験であることから探索的なものと考えた。しかしながら、本試験成績より、多くの有効性評価項目（日中に喘息症状のあった日数、日中症状点数、夜間症状点数、β刺激薬使用日数の割合、緊急用副腎皮質ステロイド薬使用患者の割合、喘息症状のなかった日数、医師の総合評価、医師及び保護者による総合評価の平均、末梢血中好酸球数及び作用の発現時期）において、モンテルカスト群がプラセボ群と比べて有意に優れていたことから、モンテルカスト 4 mg CT 投与は 2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者に対し有効性を示すものと考えた。

本試験で示された安全性プロファイルは、成人及び 6 歳以上 15 歳未満小児成績とおおむね類似しており、本剤に関連した重大な臨床的有害事象や臨床検査値異常変動がなかったことから、安全性に問題はないものと考えた。

以上の結果より、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 1 日 1 回 4 mg CT の 12 週間投与は有効であり、また安全性に問題がなく、この年齢域での有用な喘息治療薬であると考えた。

2.7.6.9　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（072EXT 試験；5.3.5.1.2）［外国試験］

12 週間投与の 2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（072 試験；5.3.5.1.1（2.7.6.8））を延長して、本剤を長期間（最長 2.8 年間）投与した場合の安全性及び忍容性を検討した。有効性に関しては生活の質（QOL）について探索的に検討した［5.3.5.1.2］。試験方法を表 2.7.6.9.1 に示す。

表 2.7.6.9.1　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］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モンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前に投与した場合の、長期安全性及び忍容性データを収集する。 2) 患者が 6 歳以上になったときに、モンテルカスト 5 mg CT の 1 日 1 回就寝前投与に切り替えた場合の長期安全性及び忍容性のデータを収集する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、並行群間比較試験
対象疾患	**小児気管支喘息** **選択基準** 1) 072 試験；5.3.5.1.1 を完了した患者。 2) 保護者より文書による同意が得られ、患者及び保護者が治験手順に従うことを承諾し、患者及び保護者が来院スケジュールに従うことができる。 **除外基準** 1) 保護者より文書による同意が得られない患者。 2) 入院患者。 3) 072 試験；5.3.5.1.1 において重篤又は臨床上的に重大な有害事象を発現し、072 試験；5.3.5.1.1 の最終来院時までに回復していない患者。 4) 072 試験；5.3.5.1.1 に参加後、薬物療法に大きな変更があった患者。
組入れ症例数	モンテルカスト群：364 例、標準治療群：157 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有 CT、モンテルカスト 5 mg 含有 CT、標準治療薬（吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬又は吸入／噴霧クロモリン）。
用法・用量	A 群：072 試験；5.3.5.1.1 及び 072EXT 試験；5.3.5.1.2 とも、モンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前に投与した。 B 群：072 試験；5.3.5.1.1 ではモンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前に投与、072EXT 試験；5.3.5.1.2 では標準治療薬（吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬又は吸入／噴霧クロモリン）を服用した。 C 群：072 試験；5.3.5.1.1 ではプラセボを、072EXT 試験；5.3.5.1.2 ではモンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回就寝前に投与した。 D 群：072 試験；5.3.5.1.1 ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に投与、072EXT 試験；5.3.5.1.2 では標準治療薬（吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬又は吸入／噴霧クロモリン）を服用した。 なお、A 群及び C 群の患者が治験中に 6 歳になった場合、用量を 5 mg CT に変更した。
投与期間	最長 1023 日間（2.8 年間）
併用薬及び療法	**併用可能薬／併用可能療法** 1) アルブテロール：経口、吸入、又は噴霧β刺激薬は、治験期間を通じて必要に応じて使用した。喘息症状が改善した場合には投与量を減量するよう指示した。 2) 吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬：吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬を使用中の患者は、治験期間中、使用可能としたが、剤型及び投与量を変更しないこととした。 3) 吸入／噴霧クロモリン：吸入／噴霧クロモリンを使用中の患者は、治験期間中、使用可能としたが、剤型及び投与量を変更しないこととした。 4) 抗ヒスタミン薬：アステミゾール以外は併用可能とした。 5) その他の気道治療薬：必要に応じて、点鼻クロモリン及び点鼻副腎皮質ステロイド薬は併用可能とした。

表 2.7.6.9.1　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］の方法（その 2）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>併用薬及び療法
（続き）</td><td>併用禁止気道治療薬
1)　治験実施計画書で規定した以外の静注、筋注及び経口副腎皮質ステロイド薬。
2)　経口又は静注テオフィリン、クロモリン（前記の規定以外）、ネドクロミル、長時間作用型β刺激薬。
3)　カフェイン、テオフィリン／アミノフィリン、β刺激薬（本試験の一部として処方されたアルブテロールを除く）を含有する市販薬又は処方薬。
その他の薬剤
1)　治験開始前来院の前 2 週間又は治験期間中のケトチフェンの使用は禁止した。
2)　アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬に過敏性の既往がある又は使用歴のない患者におけるこれらの薬剤の使用は禁止した。
3)　瀉血のための局所麻酔クリーム及びワクチンは使用可能とした。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>保護者の喘息 QOL 調査票、末梢血中好酸球数、臨床検査［血液学的検査：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：ALT、AST、ALP、重炭酸塩、BUN、Ca、Na、K、Cl、クレアチニン、血糖、P、総ビリルビン］</td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">072 試験</td><td>072EXT 試験</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>観察期</td><td>治療期（12 週間）</td><td>36 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>来院回数</td><td>1～3</td><td>4～9</td><td>10～30</td></tr>
</table>
同意取得　：来院 9、18、24
喘息 QOL 調査　：来院 13、18
喘息日記（回収）　：来院 10～30
バイタルサイン　：来院 10～30
臨床検査　：来院 12、15、18、20、22、24、26、28、30
理学的検査／身長／体重　：来院 18、24、30
</td></tr>
<tr><td>評価方法（項目）
及び評価基準</td><td>探索的有効性
1)　保護者の喘息 QOL 調査票：072 試験；5.3.5.1.1 と同様、活動及び情動の 2 つの領域に分かれた 13 項目の質問からなる調査票。保護者は最悪（1）～最良（7）の 7 段階で最も正確な回答にチェックした。
2)　末梢血中好酸球数：投与後の末梢血中好酸球数の変動。
安全性
有害事象発現率、基準値から逸脱した臨床検査値の有意な異常変動。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>探索的有効性
投与後の変動を、治療群、治験実施施設、併用薬剤を因子とした共分散分析を用いて解析した。
安全性
臨床上の有害事象発現率及び副作用発現率並びに臨床検査値異常変動における有害事象発現率及び副作用発現率を求め、Fisher の直接確率法により群間比較を行った。また、Wilson の score 法により 95%信頼区間を求めた。</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>75 施設（米国 45 施設、米国外 30 施設）</td></tr>
<tr><td>実施国</td><td>アフリカ、オーストラリア、ヨーロッパ、北米、南米の計 20 ヵ国</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>平成[redacted]年[redacted]月～平成[redacted]年[redacted]月</td></tr>
</table>

2.7.6.9.1　症例の内訳

本試験における症例の内訳を**図 2.7.6.9.2** に示す。組入れ症例 521 例のすべてを安全性の評価対象とし、観察期又は治療期の有効性データが得られなかった症例を有効性の評価から除外した。なお、モンテルカスト群の 162 例は治療期間中に 6 歳となり、用量を 5 mg に変更したが、5 mg CT のすべてのデータを 4 mg CT 群に含めた。

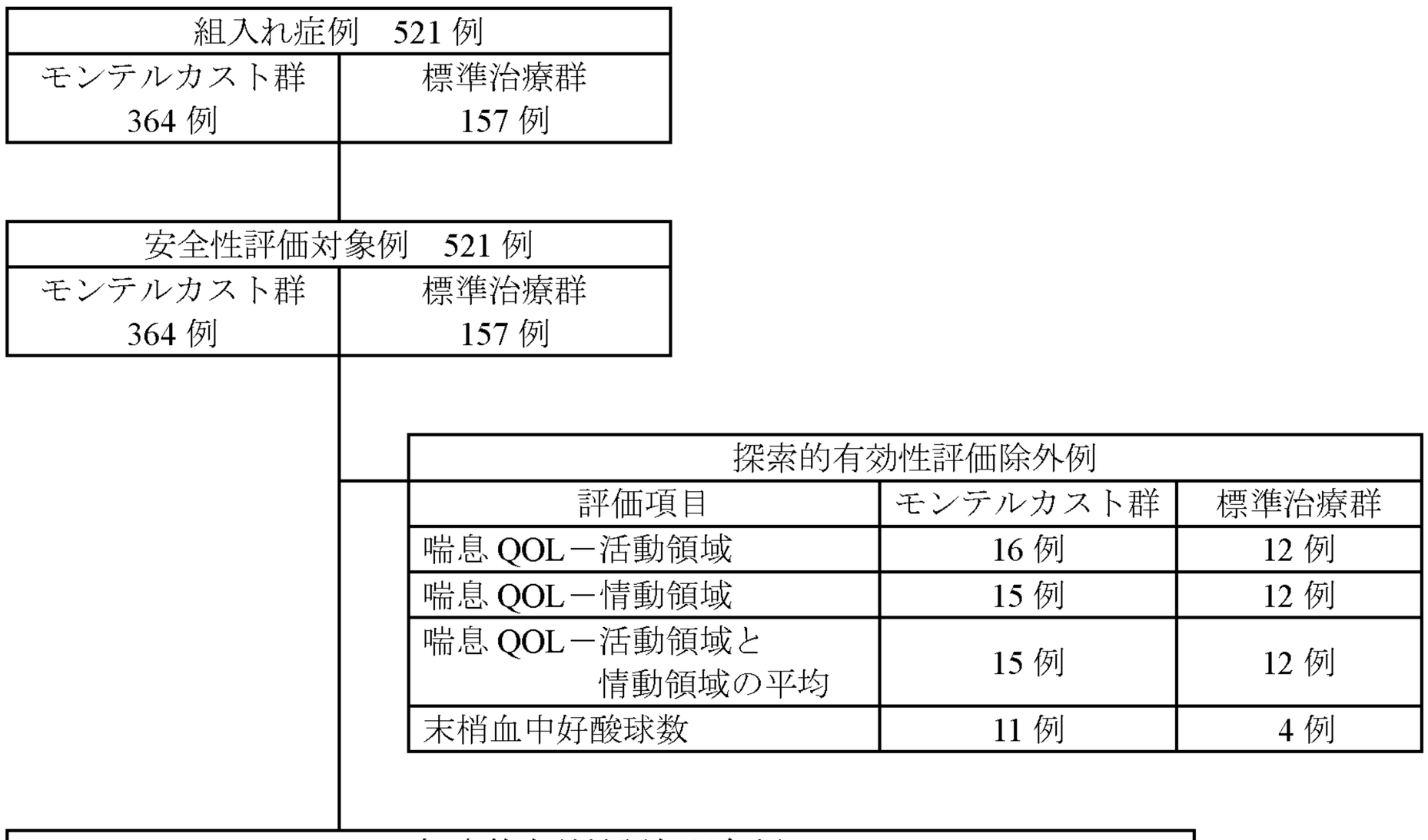

図 2.7.6.9.2　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における症例の内訳

本試験における中止例を**表 2.7.6.9.3** に示す。治験期間終了により治験を打ち切った症例以外の中止例は、モンテルカスト群が 95 例（26.1%）、標準治療群が 50 例（31.8%）であった。臨床上の有害事象による中止例は、モンテルカスト群が 18 例（4.9%）、標準治療群が 5 例（3.2%）、臨床検査値異常変動による中止例はすべてモンテルカスト群で、4 例（1.1%）であった。

表 2.7.6.9.3　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における中止例

投与群		モンテルカスト群	標準治療群	合計
組入れ例数		364	157	521
中止例数		280（76.9）	124（79.0）	404（77.5）
中止理由	臨床上の有害事象	18（ 4.9）	5（ 3.2）	23（ 4.4）
	臨床検査値異常変動	4（ 1.1）	0（ 0.0）	4（ 0.8）
	同意の撤回	40（11.0）	20（12.7）	60（11.5）
	治験実施計画書からの逸脱	14（ 3.8）	17（10.8）	31（ 6.0）
	来院せず	13（ 3.3）	7（ 4.5）	20（ 3.8）
	患者の転居	1（ 0.3）	1（ 0.6）	2（ 0.4）
	服薬不良	3（ 0.8）	0（ 0.0）	3（ 0.6）
	その他	2（ 0.5）	0（ 0.0）	2（ 0.4）
	治験期間終了による治験の打ち切り	185（50.8）	74（47.1）	259（49.7）

例数（%）：（　）内は発現率

投与期間別の症例数を**表 2.7.6.9.4** に示す。モンテルカスト群の 274 例（75.3%）が 12 ヵ月間以上投与し、最長投与期間は 1023 日間（2.8 年間）であった。標準治療群では 98 例（62.4%）が 12 ヵ月間以上投与し、最長投与期間は 967 日間（2.6 年間）であった。072 試験；5.3.5.1.1 におけるモンテルカストの投与期間を含めると、302 例が 12 ヵ月間以上投与し、最長投与期間は 1100 日間（3.0 年間）であった。

表 2.7.6.9.4　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］におけるモンテルカスト投与期間別症例数

投与期間（月）	<3	≥3～<6	≥6～<9	≥9～<12	≥12～<24	≥24	合計
モンテルカスト群	21	17	16	36	56	218	364
モンテルカスト 4 mg	21	17	27	97	108	94	364
モンテルカスト 5～8 mg	17	13	22	19	90	7	168
モンテルカスト 9～20 mg	5	0	0	0	0	0	5
モンテルカスト 21～40 mg	5	0	0	0	0	0	5
モンテルカスト 41～80 mg	0	0	0	0	0	0	0
モンテルカスト 81～100 mg	1	0	0	0	0	0	1
標準治療群	23	6	9	21	14	84	157
標準治療薬 0～10 吸入	24	7	9	18	12	83	153
標準治療薬 11 吸入以上	1	1	1	2	3	0	8

2.7.6.9.2　患者背景

安全性評価対象例 521 例の患者背景を**表 2.7.6.9.5** に示す。平均年齢は 3.6 歳（2～6 歳）、性別は男児が 307 例（58.9%）、女児が 214 例（41.1%）であった。モンテルカスト群及び標準治療群の患者背景に、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.9.5　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における患者背景

投与群		モンテルカスト群	標準治療群
安全性評価対象例数		364	157
年齢（歳）	2 歳	71（19.5）	40（25.5）
	3 歳	88（24.2）	33（21.0）
	4 歳	116（31.9）	47（29.9）
	5 歳	83（22.8）	36（22.9）
	6 歳以上	6（ 1.6）	1（ 0.6）
	平均±標準偏差	3.6±1.1	3.5±1.1
	中央値	4.0	4.0
	範囲	2～6	2～6
体重（kg）	平均±標準偏差	17.44±3.63*	17.20±4.41
	中央値	17.00	16.70
	範囲	10～31	11～49
身長（cm）	平均±標準偏差	102.26±9.11	101.42±9.31
	中央値	102.80	102.00
	範囲	78～130	83～125
性別	男児	212（58.2）	95（60.5）
	女児	152（41.8）	62（39.5）
人種	白人	202（55.5）	82（52.2）
	黒人	30（ 8.2）	11（ 7.0）
	ヒスパニック	84（23.1）	40（25.5）
	その他	48（13.2）	24（15.3）
罹病期間（年）	平均±標準偏差	2.42±1.38*	2.25±1.26
	中央値	2.00	2.00
	範囲	0.50～6.00	0.50～5.00

* 症例数：362　　例数（%）：（ ）内は割合

2.7.6.9.3　探索的有効性

探索的有効性の評価項目である、本試験期間中の保護者による QOL 及び末梢血中好酸球数の成績を**表 2.7.6.9.6** に示す。モンテルカスト群と標準治療群の両群ともに QOL が改善し、末梢血中好酸球数が減少した。末梢血中好酸球数の減少に関し、モンテルカスト群は標準治療群より有意に優ったが、QOL の改善に関しては、投与群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.9.6　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における探索的有効性

有効性評価項目	投与群	症例数	平均値（点数）		観察期からの変化	
			観察期	治療期	最小二乗平均	95%信頼区間
喘息 QOL－活動領域	モンテルカスト群	348	5.07	6.03	0.95	(0.79, 1.11)
	標準治療群	145	4.93	5.85	0.80	(0.59, 1.01)
喘息 QOL－情動領域	モンテルカスト群	349	5.02	5.88	0.89	(0.74, 1.04)
	標準治療群	145	4.80	5.69	0.77	(0.58, 0.97)
喘息 QOL－活動領域と情動領域の総合	モンテルカスト群	349	5.04	5.95	0.93	(0.78, 1.07)
	標準治療群	145	4.86	5.77	0.80	(0.60, 0.99)
総血中好酸球数	モンテルカスト群	353	0.51	0.41	-0.13	(-0.16, -0.09)
	標準治療群	153	0.57	0.49	-0.06	(-0.11, -0.02)

2.7.6.9.4　安全性

2.7.6.9.4.1　臨床上の有害事象

投与群別の臨床上の有害事象及び副作用を**表 2.7.6.9.7** 及び**表 2.7.6.9.8** に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 97.0%（353/364 例）、標準治療群が 94.9%（149/157 例）で、両群間に有意差はなかった。モンテルカスト群において 20%以上の高頻度で報告された有害事象は喘息（モンテルカスト群 59.9%、標準治療群 61.8%）［以下同様］、上気道感染（52.7%、51.6%）、発熱（45.1%、38.2%）、咽頭炎（33.3%、31.8%）、咳嗽（26.6%、15.3%）、副鼻腔炎（26.1%、27.4%）、中耳炎（23.1%、22.3%）であった。標準治療群ではこれら以外に気管支炎（15.9%、24.2%）及び耳感染（17.0%、27.4%）が 20%以上の高頻度で報告された。副作用の発現はモンテルカスト群が 14 例（3.8%）23 件、標準治療群が 2 例（1.3%）2 件であった。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象

（その 1）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
有害事象発現例数（%）	353（97.0）		149（94.9）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	241	66.2	94	59.9
注射部位膿瘍	1	0.3	0	
アメーバ症	0		1	0.6
回虫症	0		1	0.6
無力症	3	0.8	0	
人による咬傷	0		1	0.6
カンジダ症	1	0.3	2	1.3
悪寒	1	0.3	0	
過量投与	9	2.5	0	
浮腫	2	0.5	1	0.6
顔面浮腫	1	0.3	1	0.6
電気ショック	1	0.3	0	
蟯虫症［enterobiasis］	6	1.6	4	2.5
蟯虫症［oxyuriasis］	9	2.5	2	1.3
発熱	164	45.1	60	38.2
インフルエンザ様疾患	10	2.7	5	3.2
異物による損傷	3	0.8	0	
ジアルジア症	1	0.3	0	
熱射病	1	0.3	0	
蠕虫感染	0		1	0.6
ヘルニア	1	0.3	0	
単径ヘルニア	0		2	1.3
高熱	1	0.3	0	
低体温	1	0.3	0	
感染	2	0.5	0	
細菌感染	0		1	0.6
真菌感染	2	0.5	1	0.6
ウイルス感染	55	15.1	25	15.9
寄生虫感染	1	0.3	3	1.9
倦怠感	1	0.3	0	
粘膜障害	1	0.3	0	
疼痛	4	1.1	0	
腹痛	46	12.6	16	10.2
胸痛	2	0.5	1	0.6
処置後痛	4	1.1	0	
食中毒	1	0.3	1	0.6
節足動物咬傷アレルギー	0		2	1.3
重複感染	1	0.3	0	
失神	1	0.3	0	
トキソカラ症	1	0.3	0	
損傷	30	8.2	10	6.4
ウイルス血症	0		1	0.6
心・血管系障害	2	0.5	2	1.3
血腫	1	0.3	2	1.3
頻脈	1	0.3	0	
消化管障害	176	48.4	72	45.9
アメーバ赤痢	0		1	0.6
肛門直腸障害	0		1	0.6
食欲不振	9	2.5	3	1.9
虫垂炎	1	0.3	0	
食欲亢進	1	0.3	0	
口腔カンジダ症	0		1	0.6

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 2）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
消化管障害（続き）	176	48.4	72	45.9
便秘	3	0.8	3	1.9
齲歯	12	3.3	10	6.4
下痢	58	15.9	28	17.8
消化不良	4	1.1	2	1.3
小腸炎	1	0.3	0	
腸管寄生虫感染	9	2.5	1	0.6
鼓腸	2	0.5	0	
胃炎	2	0.5	2	1.3
胃腸炎	21	5.8	7	4.5
細菌性胃腸炎	18	4.9	5	3.2
胃食道逆流性疾患	4	1.1	0	
胃腸障害	3	0.8	0	
歯肉障害	2	0.5	0	
歯肉炎	3	0.8	0	
舌炎	0		1	0.6
血便排泄	0		1	0.6
直腸出血	1	0.3	2	1.3
肝炎	1	0.3	0	
A 型肝炎	2	0.5	3	0.9
イレウス	0		1	0.6
便失禁	1	0.3	0	
歯感染	6	1.6	2	1.3
腹部感染	1	0.3	0	
異物誤嚥	1	0.3	0	
舌障害	1	0.3	1	0.6
口唇障害	0		1	0.6
ムンプス	6	1.6	3	1.9
悪心	10	2.7	3	1.9
嚥下痛	1	0.3	1	0.6
歯痛	8	2.2	1	0.6
口腔内痛	1	0.3	0	
耳下腺炎	1	0.3	1	0.6
口内炎	5	1.4	1	0.6
アフタ性口内炎	3	0.8	0	
口渇	3	0.8	0	
歯の障害	3	0.8	0	
歯牙発育不全	2	0.5	1	0.6
抜歯	2	0.5	0	
嘔吐	61	16.8	28	17.8
血液リンパ障害	11	3.0	5	3.2
貧血	2	0.5	0	
低色素性貧血	1	0.3	0	
リンパ節炎	1	0.3	0	
リンパ節症	6	1.6	5	3.2
点状出血	1	0.3	0	
代謝／栄養／免疫障害	32	8.8	9	5.7
過敏症［allergy］	22	6.0	5	3.2
過敏症［allergy, non drug］	1	0.3	2	1.3
薬物過敏症	3	0.8	0	
食物アレルギー	3	0.8	1	0.6
脱水	6	1.6	0	
成長遅延	0		1	0.6
高血糖	1	0.3	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 3）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
代謝／栄養／免疫障害（続き）				
低カリウム血症	1	0.3	0	
肥満	2	0.5	1	0.6
体重増加	1	0.3	0	
筋骨格系障害	43	11.8	14	8.9
筋痙攣	3	0.8	1	0.6
脊柱変形	1	0.3	0	
下肢の変形	4	1.1	5	3.2
上肢骨折［fracture, arm right］	1	0.3	0	
上肢骨折［fracture, elbow］	1	0.3	1	0.6
上肢骨折［fracture, elbow, left］	1	0.3	0	
鎖骨骨折	1	0.3	0	
手骨折［fracture, hand phalanx］	2	0.5	0	
手骨折［fracture, hand phalanx, left］	1	0.3	0	
足骨折［fracture, foot phalanx］	1	0.3	0	
足骨折［fracture, metatarsal, left］	1	0.3	0	
脛骨骨折	0		1	0.6
尺骨骨折	1	0.3	0	
手首関節骨折	1	0.3	1	0.6
筋痛	3	0.8	0	
四肢痛［pain, arm］	2	0.5	0	
四肢痛［pain, fingar］	2	0.5	0	
四肢痛［pain, foot］	5	1.4	0	
四肢痛［pain, leg］	8	2.2	4	2.5
四肢痛［pain, toe］	1	0.3	0	
背部痛	3	0.8	1	0.6
骨痛	1	0.3	0	
関節痛	1	0.3	1	0.6
筋骨格痛	4	1.1	0	
頚部痛	3	0.8	0	
関節捻挫［sprain, ankle］	1	0.3	0	
関節捻挫［sprain, foot］	1	0.3	0	
関節捻挫［sprain, neck］	1	0.3	1	0.6
筋骨格硬直	2	0.5	0	
筋挫傷	1	0.3	0	
神経／精神系障害	86	23.6	31	19.7
注意欠陥多動性障害［attention deficit disorder/ hyperactivity］	2	0.5	0	
注意欠陥多動性障害［attention deficit disorder］	3	0.8	0	
異常行動	2	0.5	0	
脳振盪	3	0.8	0	
うつ病	1	0.3	0	
浮動性めまい	4	1.1	0	
異常な夢	1	0.3	0	
気分変動	2	0.5	1	0.6
遺尿	3	0.8	1	0.6
易興奮性	2	0.5	0	
転倒	0		2	1.3
頭痛	57	15.7	26	16.6
運動過多	1	0.3	0	
過眠症	1	0.3	0	
感覚減退	1	0.3	0	
不眠症	3	0.8	0	
易刺激性	4	1.1	0	
髄膜炎	1	0.3	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 4）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
神経／精神系障害（続き）				
片頭痛	1	0.3	0	
神経炎	1	0.3	0	
睡眠時随伴症	0		1	0.6
人格変化	0		1	0.6
痙攣	1	0.3	0	
熱性痙攣	2	0.5	1	0.6
傾眠	5	1.4	0	
会話障害	0		1	0.6
チック	1	0.3	0	
振戦	1	0.3	0	
呼吸器系障害	340	93.4	141	89.8
扁桃周囲膿瘍	2	0.5	1	0.6
失声症	1	0.3	1	0.6
無呼吸	1	0.3	0	
喘息	218	59.9	97	61.8
無気肺	1	0.3	0	
気管支炎	58	15.9	38	24.2
気管支痙攣	11	3.0	5	3.2
息詰まり	1	0.3	1	0.6
鼻閉［congestion, nasal］	30	8.2	11	7.0
鼻閉［obstruction, nasal］	1	0.3	0	
肺うっ血	1	0.3	1	0.6
気道うっ血	11	3.0	3	1.9
咳嗽	97	26.6	24	15.3
鼻中隔弯曲	0		1	0.6
咽頭不快感	1	0.3	0	
呼吸困難	4	1.1	2	1.3
鼻浮腫	1	0.3	0	
鼻出血	25	6.9	7	4.5
口臭	1	0.3	0	
しゃっくり	1	0.3	0	
嗄声	1	0.3	1	0.6
扁桃肥大	6	1.6	5	3.2
低酸素症	1	0.3	1	0.6
感染性鼻炎	1	0.3	0	
気道感染	44	12.1	16	10.2
下気道感染	6	1.6	3	1.9
上気道感染	192	52.7	81	51.6
インフルエンザ	40	11.0	14	8.9
喉頭炎	22	6.0	8	5.1
喉頭気管気管支炎	13	3.6	3	1.9
鼻甲介異常	1	0.3	0	
副鼻腔の良性新生物	1	0.3	0	
咽頭炎	120	33.3	50	31.8
肺炎	24	6.6	10	6.4
細菌性肺炎	1	0.3	2	1.3
ウイルス性肺炎	2	0.5	0	
ラ音	1	0.3	0	
呼吸障害	1	0.3	0	
鼻炎	45	12.4	21	13.4
アレルギー性鼻炎	40	11.0	13	8.3
鼻漏	32	8.8	16	10.2
猩紅熱	4	1.1	3	1.9
気管支分泌増加	1	0.3	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 5）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
呼吸器系障害（続き）				
副鼻腔障害（sinus disorder）	16	4.4	15	9.6
副鼻腔障害（sinus disorder, chronic）	5	1.4	0	
副鼻腔炎	95	26.1	43	27.4
くしゃみ	3	0.8	0	
いびき	1	0.3	0	
喀痰異常	0		1	0.6
喘鳴	1	0.3	0	
扁桃炎	56	15.4	28	17.8
気管炎	12	3.3	6	3.8
気管気管支炎	10	2.7	6	3.8
発声障害	1	0.3	0	
喘鳴音	12	3.3	4	2.5
皮膚／皮膚付属器官障害	164	45.1	62	39.5
膿瘍	1	0.3	1	0.6
ざ瘡	1	0.3	0	
脱毛症	1	0.3	0	
節足動物刺傷	7	1.9	2	1.3
有毒性咬傷	0		2	1.3
動物咬傷	1	0.3	1	0.6
熱傷	4	1.1	3	1.9
蜂巣炎	1	0.3	0	
挫傷	8	2.2	3	1.9
頭部粃糠疹	1	0.3	0	
皮膚炎	2	0.5	4	2.5
アレルギー性皮膚炎	5	1.4	2	1.3
アトピー性皮膚炎	3	0.8	2	1.3
接触性皮膚炎	7	1.9	3	1.9
脂漏性皮膚炎	1	0.3	0	
皮膚真菌感染	6	1.6	3	1.9
皮膚変色	1	0.3	0	
皮膚乾燥	3	0.8	0	
湿疹	17	4.7	6	3.8
血管神経性浮腫	0		1	0.6
擦過傷	5	1.4	1	0.6
潮紅	1	0.3	1	0.6
毛包炎	1	0.3	1	0.6
単純ヘルペス	3	0.8	4	2.5
帯状疱疹	3	0.8	0	
膿痂疹	10	2.7	5	3.2
皮膚感染	9	2.5	6	3.8
創傷感染	1	0.3	0	
外傷後創傷感染症	1	0.3	0	
裂傷	7	1.9	2	1.3
皮膚病変	3	0.8	1	0.6
紅色汗疹	1	0.3	0	
伝染性軟属腫	0		1	0.6
爪の障害	1	0.3	0	
寝汗	1	0.3	0	
蒼白	2	0.5	0	
シラミ寄生	4	1.1	2	1.3
粃糠疹	1	0.3	0	
そう痒症	16	4.4	3	1.9
肛門周囲そう痒症	0		3	1.9

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 6）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
皮膚／皮膚付属器官障害（続き）				
膿皮症	1	0.3	2	1.3
発疹	21	5.8	8	5.1
風疹	4	1.1	0	
疥癬寄生	1	0.3	0	
サンバーン	1	0.3	0	
癜風	1	0.3	0	
蕁麻疹	32	8.8	10	6.4
水痘	45	12.4	20	12.7
ウイルス性発疹	4	1.1	0	
皮膚乳頭腫	1	0.3	0	
特殊感覚器障害	176	48.4	74	47.1
角膜擦過傷	1	0.3	0	
眼のアレルギー	1	0.3	0	
乱視	1	0.3	1	0.6
眼瞼炎	0		1	0.6
眼瞼痙攣	1	0.3	0	
霰粒腫	0		1	0.6
結膜炎［conjunctivitis］	32	8.8	9	5.7
結膜炎［conjunctivitis, acute］	10	2.7	4	2.5
細菌性結膜炎	1	0.3	2	1.3
ウイルス性結膜炎	0		1	0.6
複視	1	0.3	0	
耳科検査異常	1	0.3	0	
眼瞼浮腫	1	0.3	0	
角膜びらん	0		1	0.6
斜視［exotropia］	0		1	0.6
斜視［strabismus］	1	0.3	0	
異物による損傷	0		1	0.6
耳閉感	1	0.3	0	
ろう	0		1	0.6
眼瞼出血	1	0.3	1	0.6
眼出血	1	0.3	0	
遠視	1	0.3	0	
耳垢栓塞	0		1	0.6
眼感染	1	0.3	2	1.3
眼瞼感染	1	0.3	0	
眼充血	0		1	0.6
眼刺激	0		1	0.6
眼そう痒症	2	0.5	0	
乗物酔い	2	0.5	0	
鼓膜炎	1	0.3	0	
耳閉	1	0.3	0	
耳感染	62	17.0	33	21.0
外耳炎	6	1.6	4	2.5
中耳炎［otitis media］	84	23.1	35	22.3
中耳炎［otitis media, serous］	6	1.6	2	1.3
耳出血	1	0.3	0	
耳漏	1	0.3	0	
耳痛	25	6.9	10	6.4
眼痛	0		1	0.6
鼓膜穿孔	1	0.3	0	
耳管炎	1	0.3	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.7　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の有害事象（その 7）

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
特殊感覚器障害（続き）				
顔面形成手術	1	0.3	0	
耳介腫脹	1	0.3	0	
眼球腫脹	3	0.8	1	0.6
流涙増加	0		1	0.6
眼外傷	1	0.3	1	0.6
盲	1	0.3	0	
泌尿生殖器系障害	21	5.8	5	3.2
先天性泌尿生殖器異常	1	0.3	0	
亀頭炎	0		1	0.6
膀胱炎	4	1.1	0	
水腎症	1	0.3	0	
尿路感染	15	4.1	2	1.3
包茎	0		1	0.6
多尿	1	0.3	0	
女性陰部そう痒症	0		1	0.6
膀胱尿管逆流	1	0.3	0	
尿道障害	1	0.3	0	
尿異常	1	0.3	0	
膣炎	1	0.3	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例とカウントし、器官別の合計欄でも 1 例とカウントした。

表 2.7.6.9.8　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の副作用

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
安全性評価対象例数	364		157	
副作用発現例数（%）	14（3.8）		2（1.3）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	7	1.9	0	
無力症	1	0.3	0	
過量投与	4	1.1	0	
腹痛	2	0.5	0	
消化管障害	5	1.4	1	0.6
口腔カンジダ症	0		1	0.6
舌障害	1	0.3	0	
悪心	1	0.3	0	
口渇	3	0.8	0	
代謝／栄養／免疫障害	0		1	0.6
成長遅延	0		1	0.6
筋骨格系障害	1	0.3	0	
四肢痛	1	0.3	0	
神経／精神系障害	5	1.4	0	
頭痛	3	0.8	0	
過眠症	1	0.3	0	
傾眠	1	0.3	0	
呼吸器系障害	2	0.5	0	
喘息	1	0.3	0	
咳嗽	1	0.3	0	
皮膚／皮膚付属器官障害	3	0.8	0	
湿疹	1	0.3	0	
蕁麻疹	2	0.5	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.6.9.4.2　臨床検査値異常変動

投与群別の臨床検査値異常変動における有害事象及び副作用を**表 2.7.6.9.9** 及び 10 に示す。臨床検査値異常変動の有害事象発現率はモンテルカスト群が 11.8%（42/357 例）、標準治療群が 9.1%（14/154 例）で、モンテルカスト群と標準治療群の有害事象発現率は類似していた。臨床検査値異常変動の副作用の発現はモンテルカスト群の 7 例（2.0%）11 件（白血球数減少 3 件、AST 増加 2 件、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、ALP 増加及び ALT 増加がそれぞれ 1 件）であった。

ALT 及び AST に関し、基準値の上限を超えた症例について評価した。

モンテルカスト群及び標準治療群における ALT 増加の発現率は類似していた。モンテルカスト群では 10 例（2.8%）が基準値の上限を超え、そのうち 4 例は上限値の 2 倍以上であった。標準治療群では 6 例（3.9%）が基準値の上限を超え、そのうち 4 例は上限値の 2 倍以上であった。

AST 増加の発現率もモンテルカスト群及び標準治療群で類似していた。モンテルカスト群では 17 例（4.8%）が基準値の上限を超え、そのうち 3 例は上限値の 2 倍以上であった。標準治療群では 9 例（5.9%）が基準値の上限を超え、そのうち 4 例は上限値の 2 倍以上であった。

表 2.7.6.9.9　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の有害事象

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
臨床検査実施例数	357		154	
有害事象発現例数（%）	42（11.8）		14（9.1）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液学的検査				
好酸球数増加	6/356	1.7	5/154	3.2
ヘマトクリット減少	5/356	1.4	0/154	
ヘモグロビン減少	6/356	1.7	0/154	
白血球数増加	2/356	0.6	0/154	
白血球数減少	9/356	2.5	1/154	0.6
リンパ球数減少	0/356		1/154	0.6
リンパ球数増加	0/356		2/154	1.3
好中球数減少	3/356	0.8	0/154	
好中球数増加	5/356	1.4	2/154	1.3
血小板数減少	2/356	0.6	0/154	
血小板数増加	1/356	0.3	0/154	
血液生化学検査				
ALP 増加	3/356	0.8	2/153	1.3
ALT 増加	4/356	1.1	4/153	2.6
AST 増加	4/356	1.1	4/153	2.6
BUN／クレアチニン比増加	1/3	33.3	0/0	
炭酸ガス分圧減少	1/356	0.3	0/153	
GGT 増加	1/1	100.0	0/0	
A 型肝炎抗体陽性	0/1		1/4	25.0
高血糖	2/356	0.6	1/153	0.7
高カリウム血症	2/356	0.6	0/153	
低カリウム血症	1/356	0.3	0/153	
LDH 増加	1/1	100.0	0/0	
単核細胞症異染性試験陽性*	0/0		1/1	100.0
血中クレアチニン増加	1/356	0.3	0/153	
尿検査				
血尿	0/0		1/1	100.0
ヘモグロビン尿	1/1	100.0	0/0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

*　伝染性単核症の血清学的診断

例数／臨床検査実施例数

表 2.7.6.9.10　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の副作用

投与群	モンテルカスト群		標準治療群	
臨床検査実施例数	357		154	
副作用発現例数（%）	7（2.0）		0（0.0）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液学的検査				
好酸球数増加	1/356	0.3	0/154	
ヘマトクリット減少	1/365	0.3	0/154	
ヘモグロビン減少	1/356	0.3	0/154	
白血球数減少	3/356	0.8	0/154	
血小板数減少	1/356	0.3	0/154	
血液生化学検査				
ALP 増加	1/356	0.3	0/153	
ALT 増加	1/356	0.3	0/153	
AST 増加	2/356	0.6	0/153	

日本語版 MedDRA ver. 6.1
例数／臨床検査実施例数

2.7.6.9.4.3　死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.9.4.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象を**表 2.7.6.9.11**、12、13、14、15 及び 16 に示す。

臨床上の重篤な有害事象の発現はモンテルカスト群の 38 例（10.4%）及び標準治療群の 15 例（9.6%）に報告され、このうちモンテルカスト群の 4 例（1.1%）10 件が重篤な副作用と判定された。

臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はモンテルカスト群に発現した ALP 増加の 1 例（0.3%）で、重篤な副作用と判定された。

表 2.7.6.9.11　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
モンテルカスト群										
225	男	2 歳	過量投与	20	172 日	1 分	中等度	なし	中止	回復
			運動過多	20	172 日	2.5 時間	中等度	たぶんなし	なし	回復
226	男	2 歳	過量投与	28	165 日	1 日	軽度	なし	中止	回復
227	男	2 歳	過量投与	24	158 日	2 分	軽度	あり	なし	回復
228	男	4 歳	過量投与	36	525 日	6 日	軽度	あり	なし	回復
			口渇	-	526 日	2 日	中等度	あり	なし	回復
			傾眠	-	526 日	2 日	中等度	あり	なし	回復
229	女	4 歳	過量投与	92	114 日	2 分	中等度	あり	中止	回復
			過眠症	92	114 日	12 時間	軽度	あり	なし	回復
			口渇	92	114 日	4 時間	中等度	あり	なし	回復
230	女	2 歳	過量投与	12	694 日	10 分	軽度	あり	なし	回復
			過量投与	12	714 日	10 分	軽度	あり	なし	回復
			過量投与	12	724 日	10 分	軽度	あり	なし	回復
231	男	3 歳	過量投与	5	705 日	129 日	軽度	なし	なし	回復
232	男	5 歳	過量投与	10	727 日	1 日	軽度	なし	なし	回復
233	男	4 歳	過量投与	32	166 日	1 時間	軽度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1　　-：投薬せず

表 2.7.6.9.12　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（その 1）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
モンテルカスト群										
234	男	2 歳	喘息	4	523 日	6 日	重度	なし	なし	回復
			喘息	4	574 日	13 日	重度	なし	中止	回復
235	男	2 歳	喘息	4	96 日	4 日	重度	なし	なし	回復
236	女	2 歳	喘息	4	1015 日	16 日	重度	なし	なし	回復
237	女	4 歳	喘息	4	218 日	2 日	重度	なし	なし	回復
238	女	4 歳	喘息	4	192 日	3 日	重度	なし	なし	回復
239	男	2 歳	喘息	-	469 日	4 日	重度	なし	なし	回復
			上気道感染	-	469 日	4 日	重度	なし	なし	回復
240	男	3 歳	肺炎	4	232 日	6 日	重度	なし	なし	回復
			喘息	4	232 日	3 日	重度	なし	中止	回復
			低酸素血症	-	233 日	2 日	重度	なし	なし	回復
241	女	4 歳	喘息	4	165 日	6 日	重度	なし	なし	回復
			ウイルス性肺炎	4	165 日	6 日	重度	なし	なし	回復
242	男	2 歳	無呼吸	4	525 日	2 日	軽度	なし	なし	回復
243	女	2 歳	肺炎	4	233 日	5 日	重度	なし	なし	回復
244	女	4 歳	腹痛	-	171 日	3 日	重度	なし	なし	回復
245	男	3 歳	虫垂炎	-	291 日	3 日	重度	なし	なし	回復
246	男	3 歳	ウイルス感染	-	592 日	4 日	重度	なし	なし	回復
247	男	3 歳	髄膜炎	-	887 日	4 日	重度	なし	なし	回復
248	女	3 歳	脱水	4	628 日	2 日	重度	なし	なし	回復
249	男	2 歳	眼瞼感染	4	606 日	6 日	中等度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1　　-：投薬せず

表 2.7.6.9.12　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（その 2）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
モンテルカスト群（続き）										
250	女	2 歳	脱水	-	855 日	3 日	重度	なし	なし	回復
			細菌性胃腸炎	-	855 日	3 日	重度	なし	なし	回復
251	女	3 歳	喘息	4	190 日	39 日	中等度	なし	中止	回復
252	男	4 歳	細菌性胃腸炎	4	160 日	19 日	重度	たぶんなし	中止	回復
253	女	3 歳	痙攣	-	290 日	1 日	重度	たぶんなし	なし	回復
			痙攣	4	291 日	4 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
254	男	4 歳	喘息	4	117 日	18 時間	中等度	たぶんなし	中止	回復
255	女	2 歳	喘息	2 ｱﾝﾌﾟﾙ†	399 日	9 日	重度	なし	なし	回復
256	男	4 歳	気管支痙攣	4	331 日	11 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
257	女	3 歳	先天性泌尿生殖器異常	5	228 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
			胃食道逆流性疾患	-	900 日	3 日	重度	なし	なし	回復
			腹部感染	-	996 日	42 日	中等度	なし	なし	回復
258	女	3 歳	損傷	5	85 日	2 日	重度	なし	なし	回復
259	女	4 歳	脳振盪	5	821 日	2 日	重度	なし	なし	回復
260	女	3 歳	喘息	-	901 日	5 日	中等度	なし	なし	回復
261	女	4 歳	喘息	5	321 日	8 日	中等度	なし	なし	回復
			喘息	5	766 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
228	男	4 歳	過量投与（吸入ｱﾙﾌﾞﾃﾛｰﾙ）	-	603 日	5 分	重度	なし	中止	回復
			頭痛	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
			蒼白	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
			頻脈	-	603 日	2 日	重度	なし	なし	回復
			嘔吐	-	603 日	3 時間	中等度	なし	なし	回復
			低カリウム血症	-	603 日	2 日	重度	なし	なし	回復
			振戦	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
262	女	4 歳	肺炎	5	698 日	7 日	重度	たぶんなし	なし	回復
233	男	4 歳	気管支痙攣	5	356 日	8 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
標準治療群										
263	男	3 歳	過敏症	2 パフ	130 日	4 時間	重度	なし	なし	回復
264	女	5 歳	低酸素血症	4 パフ	731 日	8 日	重度	なし	なし	回復
			喘息	4 パフ	731 日	8 日	重度	なし	なし	回復
265	男	2 歳	喘息	60‡	122 日	2 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
266	女	3 歳	喘息	5 パフ	111 日	21 日	重度	なし	なし	回復
267	男	3 歳	肺炎	8 パフ	343 日	24 時間	重度	なし	なし	回復
268	女	3 歳	ウイルス感染	2 パフ	140 日	3 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
269	男	3 歳	喘息	6 パフ	288 日	2 日	重度	なし	なし	回復
270	男	3 歳	細菌性肺炎	1 パフ	183 日	6 日	中等度	なし	なし	回復
271	女	3 歳	喘息	-	657 日	13 日	中等度	なし	なし	回復
272	男	2 歳	喘息	6 パフ	119 日	4 日	中等度	なし	中止	回復
273	男	2 歳	肺炎	1 パフ	169 日	7 日	中等度	なし	なし	回復
274	女	2 歳	喘息	2 パフ	134 日	9 日	重度	なし	なし	回復
			肺炎	2 パフ	134 日	9 日	重度	なし	なし	回復
275	女	2 歳	気管支痙攣	-	220 日	3 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
276	男	5 歳	副鼻腔炎	8 パフ	193 日	5 日	軽度	たぶんなし	なし	回復
			気管支痙攣	8 パフ	193 日	5 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
277	女	5 歳	喘息	3 パフ	526 日	4 日	中等度	たぶんなし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1　　-：投薬せず　　† 間違って標準治療薬を投与　　‡ 噴霧クロモリン

表 2.7.6.9.13　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の重篤な副作用

症例番号	性別	年齢	1 日投与量	発現日	有害事象	ALP 値	基準値	因果関係	処置	転帰
278	女性	2 歳	4 mg	277 日	ALP 増加	1446.0 U/L	50.0～270.0 U/L	たぶんあり	中止	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.6.9.14　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 1）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
225	男	2 歳	過量投与	20	172 日	1 分	中等度	なし	中止	回復
			運動過多	20	172 日	2.5 時間	中等度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、アレルギー性鼻炎の 30 ヵ月男児に関するデータが、医師から報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は喘息治療のためにモンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回）、又はプラセボ群に割り付けられた。併用薬は、アルブテロールであった。88 日目、患者は、非盲検延長試験に登録され、モンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回）に割り付けられた。172 日目の午後 6 時頃、患者はモンテルカスト錠を 5 錠飲んだ。患者の母親は、治験薬を小児用安全容器から取り出し、別のプラスチック製容器に移してから、キッチンカウンターの上にその容器を放置していた。172 日目の午後 6 時 30 分頃、患者の母親は、患者がモンテルカスト錠を飲み込んだことを診療所に連絡した。患者がモンテルカスト錠を飲み込んでから約 45 分後に、母親が患者の喉に指を入れて嘔吐を促したところ、患者は、ピンク色がかった液体約 0.25 カップを嘔吐した。患者の母親は、午後 9～10 時の就寝時まで患者に多動性が認められたと報告した。172 日目に、モンテルカスト錠の投与は中止された。173 日目には、患者の症状が消失し、回復が認められたと患者の母親から報告された。報告医は、今回発生した多動性について、モンテルカストの過剰投与との関連性は「たぶんなし」と判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
226	男	2 歳	過量投与	28	165 日	1 日	軽度	なし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された 2 歳男児に関するデータが、医師から報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、喘息治療のためにモンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回）に割り付けられた。併用薬は、クロモリン及びアルブテロールであった。割付後 80 日目に、患者は、キッチンカウンターによじ登り、キャビネットから治験薬のボトルを取り出し、小児用安全容器のキャップを取り外して、ボトルからモンテルカスト錠 7～9 錠を飲み込んだ。患者が飲み込んだモンテルカストの総量は、28～36 mg であった。患者は救急治療室に搬送され、活性炭の投与後、4 時間にわたって経過観察された。臨床検査は実施されなかった。患者は下痢を発現したが、下痢は活性炭の投与に起因するものであると判断された。モンテルカストの投与は中止された。その後、下痢は回復した。報告医は、過剰投与について、モンテルカストとの関連性は「なし」と判断した。モンテルカストの投与は再開されず、患者は試験を中止した。										

表 2.7.6.9.14　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 2）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
227	男	2 歳	過量投与	24	158 日	2 分	軽度	あり	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
アトピー及び湿疹を合併し、水痘の既往歴がある 32 ヵ月の男児に関するデータが、報告された。患者は、2～5 歳の喘息患者を対象としたモンテルカストとプラセボを比較する多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間安全性比較試験、及び探索的有効性試験に登録された。 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、モンテルカスト 4 mg 群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。しかし、この二重盲検試験は 93 日目に中止され、患者は、非盲検で、モンテルカストナトリウム 4 mg 群（1 日 1 回）に無作為に割り付けられた。併用薬は、サルブタモールであった。158 日目に、患者が治験薬を過剰に服用した。母親が屋外にある郵便受けに郵便物を取りに行っている間に、患者は、食器棚の最上段の棚までよじ登って治験薬が入ったボトルを取り出した。母親が屋内に戻った時には、患者は、ベッドカバーの下にもぐりこんでモンテルカスト錠を食べていた。母親が屋外に出ている間に、患者はモンテルカスト錠を 6 錠（24 mg）食べていた。治験担当医師は報告を受けた後、患者は、地域の医療センターに、経過観察のために入院した。この医療センターで、患者は、飲み込んだ錠剤を嘔吐させられ、活性炭を投与された。治験薬の過剰投与に対する処置に起因する嘔吐を除き、特に問題となる臨床症状は認められず、数時間後に患者は医療センターから退院した。その翌日（159 日目）に、患者は、母親に連れられて、治験担当医師による追加の検診を受けた。この際、特に問題となる臨床症状は認められず、違和感・不快感の自覚症状もみられなかった。血圧は 98/60 と正常値範囲内であった。患者から血液を採取して実施された血清化学検査では、いずれの検査値も正常値範囲内であった。モンテルカストの投与は中止された。その後、患者は回復した。報告医は、今回の過剰投与について、モンテルカストとの関連性は「あり」と判断した。過量投与は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
228	男	4 歳	過量投与	36	525 日	6 日	軽度	あり	なし	回復
			口渇	-	526 日	2 日	中等度	あり	なし	回復
			傾眠	-	526 日	2 日	中等度	あり	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
食物アレルギー及びアレルギー性鼻炎を合併する 5 歳の男児に関するデータが、報告された。この患者は、2～5 歳の慢性喘息患者を対象としたモンテルカストのプラセボ対照比較試験の非盲検延長試験（072 試験）に登録された。 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、喘息治療のためにモンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回）に割り付けられた。併用薬は、アルブテロールであった。割付後 442 日目に、過剰投与が発生し、モンテルカストの投与は中止された。患者の世話人は、患者がキャップの開いたモンテルカスト錠のボトルを持っているのを発見した。ボトル中の錠数を数えてみたところ、9 錠が無くなっていた。割付後 443 日目に、患者は、傾眠及び口渇感を訴えた。報告医は、今回発現した傾眠及び口渇感の増加について、モンテルカストの過剰投与との関連性が「あり」と判断した。48 時間にわたる慎重な経過観察の後、患者の症状が正常な状態に回復した。割付後 446 日目に投与が再開された。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.14　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 3）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
229	女	4 歳	過量投与	92	114 日	2 分	中等度	あり	中止	回復
			過眠症	92	114 日	12 時間	軽度	あり	なし	回復
			口渇	92	114 日	4 時間	中等度	あり	なし	回復

重篤な有害事象の詳細

072 試験（2～5 歳の喘息患者を対象とするモンテルカストのプラセボ対照比較試験）に登録された 5 歳女児に関するデータが報告された。

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、072 試験の延長試験として実施された臨床試験において、モンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回）に割り付けられた。割付後 32 日目に、患者に過剰投与があった。患者は、モンテルカスト錠の入ったボトルを持ち出して、午後 4 時頃に 23 錠を飲んだ。患者は、その 2 時間後に口渇感を訴え、3 時間後より傾眠を発現し、12 時間にわたって眠った。この患者において発現した口渇感及び傾眠は、報告医によりモンテルカストの過剰投与と関連性が「あり」と判断された。割付後 33 日目には、モンテルカストナトリウムの投与が中止され、患者は、試験治療中止時に規定された検診のために来院した。割付後 33 日目に、血液検査が実施された。その結果は次の通りであった：血清クレアチニン値は 0.6 mg/dL で、正常値範囲内（0.4～1.4 mg/dL）であった；血清ビリルビン値は 0.5 mg/L で、正常値範囲内（0.4～1.2 mg/L）であった；総ビリルビン値は 0.2 mg/L で、正常値範囲内（0.1～0.4 mg/L）であった；間接ビリルビン値は 0.3 mg/L で、正常値範囲内（0.3～0.8 mg/L）であった；総タンパク値は 7.5 g/L で、正常値範囲内（5.80～8.10 g/L）であった；アルブミン値は 4.32 g/L で、正常値範囲内（3.50～5.00 g/L）であった；グロブリン値は 3.18 g/L で、正常値範囲内（2.00～3.50 g/L）であった；ALT 値は 19 U/L で、正常値範囲内（0～40 U/L）であった；AST 値は 24 U/L で、正常値範囲内（0～40 U/L）であった；血清アルカリホスファターゼ値は 100 U/L で、小児における正常値範囲内（20～150 U/L）であった；γ-GTP 値は 8.6 U/L で、女性における正常値範囲内（4.00～18.00 U/L）であった。割付後 33 日目には、傾眠及び口渇感は消失しており、患者は過剰投与の症状から回復していた。報告医は、この患者において発現した過剰投与、口渇感及び傾眠について、モンテルカストとの関連性が「あり」と判断した。割付後 40 日目に、患者は、1 回目の追跡調査のために試験実施施設に来院した。特に問題となる臨床症状は認められなかった。割付後 49 日目には、患者は、2 回目（最終）の追跡調査のために、治験実施施設に来院した。報告医からは、特に問題となる臨床症状は認められず、バイタルサインも正常であったことが報告された。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
230	女	2 歳	過量投与	12	694 日	10 分	軽度	あり	なし	回復
			過量投与	12	714 日	10 分	軽度	あり	なし	回復
			過量投与	12	724 日	10 分	軽度	あり	なし	回復

重篤な有害事象の詳細

「2～5 歳の喘息患者を対象とするモンテルカストのプラセボ対照比較試験」（072 試験）の非盲検延長試験（072EXT 試験）に登録された、喘息を有する 4 歳女児に関するデータが報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、モンテルカスト群（4 mg 錠／日）に割り付けられた。患者は、割付後 17 日目にモンテルカスト 4 mg 錠を 3 錠服用したほか、割付後 37 目にも 3 錠を服用、さらに、割付後 47 日目にも 3 錠を服用していた。いずれの服用時にも、特に問題となる臨床症状はなく、救急治療室へ搬入されなかった。過剰投与があったことは、予定されていた追跡調査（来院 25）のために患者が来院した際に明らかになった。治験薬に関する処置はなかった。また、特に問題となる臨床症状は認められていない。報告医は、今回の過剰投与について、治験薬との関連性は「なし」と判断した。米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。

表 2.7.6.9.14　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象（モンテルカスト群）（その 4）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
231	男	3 歳	過量投与	5	705 日	129 日	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、発熱、喘息及び中耳炎を有する 5 歳白人男児に関するデータが、治験担当医師から報告された。 19■年■月■日に、患者は、喘息治療のため、モンテルカストチュアブル錠 4 mg 群（1 日 1 回）に割り付けられた（期間は未報告）。併用薬は、イブプロフェン（100 mg／日）、アルブテロール（用時に 3 噴霧）、アモキシシリン（250 mg、6 時間間隔で投与）、及びアジスロマイシン（200 mg／日）であった。割付後 593 日目（患者の誕生日）に、患者は、治験薬の用量を 5 mg／日と誤って服用を開始した。治験担当医師は、本日になって、こうした過剰投与があったことを知り、治験依頼者に報告した。患者の臨床状態は良好であり、過剰投与に起因する有害事象の発現はなかった。用量は 4 mg／日に減量された。米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
232	男	5 歳	過量投与	10	727 日	1 日	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、喘息、アレルギー性鼻炎、漏斗胸及び脊柱変形を有しており、喉頭炎、水痘及び肺炎の既往歴がある、7 歳ヒスパニック男児のデータが、治験担当医師から報告された。この患者は、19■年■月■日に、患者は、喘息治療のためにモンテルカスト群（5 mg 錠、1 日 1 回）に割り付けられた（期間は未報告）。併用薬は、フルチカゾンであった。割付後 748 日目に、患者の保護者が、誤って治験薬 2 錠を服用させてしまった。本件は、割付後 755 日目の治験のための来院時に、治験担当医師に報告された。治験薬の過剰投与に伴う有害事象の発現なく、診察を行った治験担当医師は、この患者の臨床状態が良好であると判断した。米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
233	男	4 歳	過量投与	32	166 日	1 時間	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及び水痘の既往歴がある 4 歳男児に関するデータが報告された。患者は、2～5 歳の喘息患者において、モンテルカストとプラセボを比較する、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間安全性比較、探索的有効性試験に登録された。 19■年■月■日に、患者は、モンテルカスト群又は対照薬（錠剤）群に割り付けられた。83 日目には、患者は、同試験の延長試験に登録され、モンテルカスト（4 mg／日）群に割り付けられた。166 日目、患者は、治験薬の入ったボトルをあけ、治験薬 7 錠を飲んだ。また、患者の母親はさらに、治験薬 7 錠が床の上に落ちていることに気付いた。167 日目、患者は治験のための来院（来院 12）時に、過剰投与に関連した有害事象はなかったことが治験担当医師から報告された。治験実施計画書に従って、患者の血液が採取された。現在、治験担当医師は、血液学的検査データを待っている状態にある。モンテルカスト又は対照薬の投与に関して、処置はなかった。その後、患者は回復した。報告医は、この患者における過剰投与が、モンテルカスト又は対照薬の投与との関連性「なし」と判断した。追加データの提供が要請されてきており、218 日目の治験のための来院（来院 12）時に実施された、治験実施計画書に規定された臨床検査で臨床的に重要な異常はなかった。米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

-：投薬せず

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 1）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
234	男	2 歳	喘息 喘息	4 4	523 日 574 日	6 日 13 日	重度 重度	なし なし	なし 中止	回復 回復
重篤な有害事象の詳細										
アレルギー性鼻炎を有する 4 歳男児で、モンテルカスト投与中に喘息の増悪が認められたことが医師から報告された。患者は治験登録のため、割付 21 日前にスクリーニングを受け、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為割付けされた。84 日目に延長試験に登録され、喘息治療のためにモンテルカスト群（チュアブル 4 mg 錠／日）に割り付けられた。併用薬は、アルブテロール及びベクロメタゾンであった。 517 日目に上気道症状を発現し、522 日目にそれら症状の増悪が認められた。患者は救急治療室に搬送され、アルブテロールの投与後に帰宅した。523 日目には、喘息の増悪が認められ、入院した。モンテルカストに関して処置はなかった。その後患者は回復し、525 日目には退院した。しかし、574 日目に、喘息症状悪化により、再度救急治療室に搬送され、入院した。患者には、プレドニゾロン（プレロン）、プロピオン酸フルチカゾン（フロベント）、セフプロジル（セフジル）、及びメチルプレドニゾロン 21-コハク酸ナトリウム塩（ソルメドロール）が投与された。その後、患者は 577 日目に回復した。退院時に患者は、アルブテロール（吸入剤）及びモンテルカスト（5 mg）の投与を中止した。医師は、この患者が、588 日目に、喘息の増悪の有害事象を発現したため治験を中止したことを追加報告に記載した。報告医は、この患者に発現した喘息の増悪について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
235	男	2 歳	喘息	4	96 日	4 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
食物アレルギーを有する 2 歳男児で、二重盲検試験による治療の実施中に、喘息の増悪が認められたことが医師から報告された。患者は治験登録のため、割付 20 日前にスクリーニングを受け、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、喘息治療のためにモンテルカスト群（4 mg チュアブル錠／日）又はプラセボ群に割り付けられた。 83 日目に延長試験に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬は、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤（バンセリル DS；84 μg／日）及びアルブテロール吸入剤（2.5 mg 用時）であった。いずれの併用薬も、喘息治療のため割付 51 日前から投与された。92 日目に、上気道感染（重篤ではない）を発現し、94 日目に喘息の増悪が認められた。96 日目には、喘息の増悪により入院した。入院後にプレドニゾン（20 mg／日）による治療が開始された。治験薬投与は、中止することなく継続された。入院時に患者の診療を担当していた医師は、この患者に処方するステロイド吸入剤を、ベクロメタゾンから、プロピオン酸フルチカゾン（フロベント）（1 噴霧あたり 44 μg を 1 日 2 回）に変更した。99 日目の退院時には、完全に回復した。患者は、延長試験への参加を継続した。報告医は、この患者における喘息の増悪について、治験薬、ベクロメタゾン及びアルブテロールの投与との関連性「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 2）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
236	女	2 歳	喘息	4	1015 日	16 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
5 歳女児で、治験の治療実施中に、喘息の増悪が認められたことが治験担当医師から報告された。患者は治験登録のため、割付 20 日前にスクリーニングを受け、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為割付けを受け、87 日目に同治験の第 3 回目の延長試験に登録され、喘息治療のためにモンテルカスト群（4 mg チュアブル錠／日）に割り付けられた。併用薬は、プロピオン酸フルチカゾン（フロベント）であった。 治験担当医師は、1013 日目頃に、患者が間欠性の喘鳴を発現し、アルブテロールの投与が必要になったと報告した。喘息症状の増悪を促進するような要因はなかった。1015 日目には、上気道感染を発現した。患者の家族で同様の症状が発現した。喘息の増悪により、1023 日目に入院した。1024 日目には、胸部 X 線検査において、右中葉の無気肺（肺拡張不全）及び気管支周囲組織の肥厚が認められ、鼻腔洗浄液の検査では、肺炎ウイルスは陰性であったが、ライノウイルスは陽性であった。モンテルカスト投与は継続された。患者に対しては、アルブテロール吸入剤及び臭化イプラトロピウム（アトロベント）吸入剤が度々投与され、吸入酸素、プレドニゾロン（プレロン）（20 mg 1 日 2 回）、フルチカゾン（フロベント）（88 μg を 1 日 2 回；EZ スペーサー®を使用）、鼻腔洗浄用生理食塩水、及びアジスロマイシン（ジスロマック）（180 mg／日）が投与された。その後、喘息の増悪は回復し、1026 日目に退院した。治験担当医師は、「この患者では、秋季及び冬季に喘息の増悪が発現するため、フルチカゾンの投与量をそれらの時期には 176 μg から 220 μg に増量することになる」と報告した。治験担当医師は、この患者における喘息の増悪について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 3）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
237	女	4 歳	喘息	4	218 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された鼻副鼻腔炎を有する 4 歳女児で、モンテルカスト投与中に、喘息の増悪が生じ、入院したことが医師から報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、二重盲検下で、治験薬が無作為に割り付けられた。患者は、割付後 80 日目には、同試験の延長試験に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬には、アルブテロール 0.5 mg（喘息治療のため、用時）（1 日投与量は不明）が含まれていた。 割付後 208 日目に、急性の喘息の増悪、咳嗽、喘鳴音及び息切れが見られた。患者の父親（患者又は患者の保護者と共に生活してなかった）が患者用のネブライザーを所持したまま旅行に出かけてしまっていたため、患者は、アルブテロール投与を受けていなかった。患者には、上気道感染、発熱、およびその他疾患の既往歴はなかった。また、その他薬剤の併用もなかった。酸素飽和度は 88%、呼吸数は 40 回／分であり、陥没呼吸が認められた。患者の肺機能については、呼気性喘鳴を伴う換気機能の低下が認められた。患者に対しては、ネブライザーによる治療が 1 回施行されたが、3 時間以内に低酸素症（酸素飽和度：88%）を伴う症状の再発がみられた。割付後 208 日目に、患者は、経過観察のために一泊入院し、プレドニゾロン（15 mg 1 日 2 回経口投与）及びアルブテロール（24 時間の最初は 0.25 cc／時、その後は、0.25 cc／3 時間）の投与を受けた。酸素吸入量は、割付後 208 日目の 19 時から割付後 209 日目の 1 時 30 分までの間、毎分 2 L から毎分 1.25 L に減量された。その後、割付後 209 日目の 10 時 15 分までは、自然呼吸を行い、割付後 209 日目の 10 時 15 分からは、毎分 0.25 L の酸素吸入が 45 分間にわたって行われた。その後は、再度、自然呼吸に移行した。割付後 209 日目には、午前 0 時及び午前 6 時の 2 回にわたって、ソルメドロール（20 mg）が静脈内投与された。また、割付後 209 日目には、肺炎の除外診断を目的として、胸部 X 線検査が実施された（本報の作成時点においては、X 線検査結果は得られていない）。急性の喘息の増悪からの回復が認められ、割付後 209 日目に、患者は退院して帰宅した。退院時の処方内容は、次の通りであった：プレドニゾロン（15 mg×1 日 2 回×4 日間）、アルブテロール（2.5 mg／3～4 時間）、生理食塩水による鼻腔洗浄（1 日 2 回）、及びモンテルカスト（4 mg 就寝前投与；継続）。その後の経過観察のために、割付後 212 日目の電話追跡調査では、患者の保護者から、患者の退院前にネブライザーを購入し、また、患者の容態が良好であることが確認された。患者は、割付後 219 日目に、治験施設に来院予定であった。報告医は、喘息の増悪について、モンテルカストとの因果関係は「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 4）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
238	女	4 歳	喘息	4	192 日	3 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、及び鼻出血を有する 5 歳女児において、モンテルカスト投与中に、喘息の増悪が生じたことが医師から報告された。来院 1 は、割付 23 日前であった。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、喘息治療のためモンテルカスト群（4 mg／日）又はプラセボ群に割り付けられた。患者はアルブテロールを併用していた。 90 日目に、患者は、モンテルカスト錠（4 mg／日）の非盲検延長試験に登録された。192 日目の午前 3 時に、喘息の増悪が生じたため、患者の母親がアルブテロールのネブライザー投与を行ったが、改善はみられなかった。同日の午前 4 時頃、患者は救急治療室に搬入され、アルブテロールのネブライザー投与がその日のうちに 3 回行われた。原因不明の軽度の発熱も発現していた。192 日目の午後 11 時 30 分に患者は入院し、アルブテロール（ネブライザー）の持続投与（10 mg／時）と、4 時間間隔での臭化イプラトロピウム（アトロベント；500μg／回）の投与が行われた。192 日目の午後 5 時にプレドニゾン 20 mg が、午後 10 時にプレドニゾン 10 mg が投与された。193 日目の午前 1 時から午前 8 時にかけて、酸素マスクを用いて酸素の投与が行われたが、その後は自然呼吸に移行した。ウイルス感染によって誘発された喘息の増悪は持続していた。プレドニゾン（10 mg×1 日 2 回）による治療が開始された。193 日目の午前 11 時に、アルブテロール（ネブライザー）の投与は中止された。193 日目の午後 2 時の時点で、患者は入院中であった。その後、患者の症状は回復し、194 日目に、「ウイルス感染によって誘発された喘息の増悪」との診断を受けて、患者は退院した。治験薬の投与は、中止されることなく継続された。退院時には、プレドニゾン（10 mg×1 日 2 回）（最終投与日は 196 日目）、アルブテロール（ネブライザー；2.5 mg×4 時間に 1 回）、およびベクロメタゾン（定量式噴霧剤［MDI］）（吸入剤；2 回噴霧×1 日 2 回；スペーサーを使用）による治療が行われていた。報告医は、この患者における喘息の増悪と、治験薬との因果関係は「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 5）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
239	男	2 歳	喘息	-	469 日	4 日	重度	なし	なし	回復
			上気道感染	-	469 日	4 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録され、後鼻漏を有する 3 歳男児において、モンテルカスト投与中に、上気道感染と喘息の増悪が報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、同患者は、喘息治療のため、モンテルカスト群（チュアブル錠；4 mg×1 日 1 回就寝前投与）に割り付けられた。患者は、アルブテロールを併用していた。患者は、コア試験を完了後、87 日目に最初の延長試験に登録され、モンテルカスト群に割り付けられた。また、365 日目には、患者は、2 回目の延長試験に登録された。 467 日目に、患者は、ウイルス性上気道感染（URI）の症状（発熱、咳嗽、胸部うっ血など）を示した。469 日目に、患者は、治験担当医師による診察を受け、肺炎疑い及び喘息の増悪のため入院した。患者の体温は 102°F であり、脈拍は 147、呼吸数は 44、酸素飽和度は 90%であった。患者は嗜眠状態にあった。469 日目に実施された臨床検査（全血球計算［CBC］、尿検査、及び代謝パネル血液検査）の結果は、以下の検査値を除き、正常範囲内にあった：カリウム値　3.4 meq/L（正常範囲　3.6～5.0）；血糖値　121 mg/dL（正常範囲　70～110）；クレアチニン値　0.5 mg/dL（正常範囲　0.7～1.5）；赤血球数　4.47 mil/cmm（正常範囲　4.6～6.2）；単球 13.0%；リンパ球　8.0%；並びに、分節核好中球　77.0%。469 日目には、酸素吸入（2 L／分）、メチルプレドニゾロン（30 mg）、アセトアミノフェン（200 mg；頓用）、及び塩酸レバルブテロール（ゾペネックス）吸入剤（0.625 mg；　3～6 時間間隔で頓用）による治療が開始された。モンテルカスト投与は、469 日目に中止された（最終投与日は 468 日目であった）。470 日目に実施された胸部 X 線検査では、異常所見は認められなかった。470 日目には、メチルプレドニゾロンの用量が 60 mg に増量され、さらに、アモキシシリン／クラブラン酸（アウグメチン）（700 mg）による治療が追加された。アセトアミノフェンの投与は、470 日目を最後に中止された。471 日目には、メチルプレドニゾロンの用量が 15 mg に減量され、アモキシシリン／クラブラン酸の用量も 600 mg／日に減量され、プレドニゾロン（プレロン）15 mg の投与が開始された。吸入酸素による治療は、472 日目をもって中止された。患者は、472 日目に退院した。475 日目には、患者は完全に回復しており、モンテルカスト投与が再開された。476 日目には、散在性の蕁麻疹の発生のため、アモキシシリン／クラブラン酸の投与が中止された。また、塩酸レバルブテロール及びプレドニゾロンの投与も、476 日目に中止された。治験担当医師は、この患者において発生したウイルス性 URI 及び喘息の増悪について、モンテルカスト投与との関連性は「ない」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 6）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
240	男	3 歳	肺炎	4	232 日	6 日	重度	なし	なし	回復
			喘息	4	232 日	3 日	重度	なし	中止	回復
			低酸素血症	-	233 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、4 歳男児で、モンテルカスト投与中の、肺炎、喘息増悪、および低酸素症が、医師により報告された。患者は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト群（4 mg／日）又はプラセボ群に割り付けられた。患者はこのコア試験を完了した後、86 日目に、同試験の非盲検延長試験に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。患者は、アルブテロール及びトリアムシノロンアセトニド（アズマコート）を併用していた。 232 日目に、患者の保護者が、患者の喘息の増悪が認められる旨を治験参加施設に連絡した。担当医は、電話相談の内容に基づいて、プレドニゾロン（プレロン）の投与開始を指示した。232 日目にモンテルカスト投与は中止された。その後、喘息症状の改善がみられなかったため、233 日目に、患者は診療所で診察を受けた。低酸素症の徴候が認められたことから、胸部 X 線検査が実施され、肺炎と診断された。同日に、患者は肺炎の治療のため入院した。入院後、患者は、吸入酸素、アルブテロール、臭化イプラトロピウム（アトロベント）、及びクラリスロマイシン（バイアキシン）治療を受けた。233 日目に、患者は治験参加を中止した。患者は、234 日目に退院した。退院時にはまだ回復していなかったが、完全に回復すると予想されていた。その後の経過が、医師より報告されている。234 日目に、喘息の増悪および低酸素症は消失した。アルブテロール及びイプラトロピウムの投与は、234 日目の投与を最後に中止された。237 日目には、肺炎が消失した。プレドニゾロン（プレロン）の投与は、238 日目に中止された。239 日目の経過観察のための来院時には、完全に回復したと判断された。クラリスロマイシン投与は、242 日目の最終投与をもって中止された。報告医は、この患者において発生した肺炎、喘息の増悪及び低酸素症について、モンテルカスト投与と関連性は「ない」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
241	女	4 歳	喘息	4	165 日	6 日	重度	なし	なし	回復
			ウイルス性肺炎	4	165 日	6 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、アレルギー性鼻炎の既往歴を有する 5 歳女児に関する情報が、医師から報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、モンテルカスト群（4 mg／日）又はプラセボ群に割り付けられた。85 日目に、患者は、非盲検延長試験に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。患者は、クロモリン及びアルブテロールを併用していた。 165 日目に、乾性咳嗽が 1 週間、息切れ、喘鳴が 1 日、さらに発熱（前額部体温）が 2 日間持続していたため、患者は救急治療室に搬入された。救急治療室における診察では、著明な鼻汁と、咽頭痛の訴えがあった。胸部 X 線検査では、左下葉に肺炎が認められ、ウイルス性肺炎及び喘息の増悪と診断された。同日中に、患者は、集中治療室に移され、アミノフィリン（静脈内投与；初期用量 145 mg を 30 分間にわたって投与した後、維持用量 25 mg／時に減量）、アンピシリン（静脈内投与；1 g を 6 時間間隔で投与）、テルブタリン（0.1 mg／kg／時）（同剤の投与は 166 日目に中止された）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソルメドロール）（12 mg を 6 時間間隔で投与）、臭化イプラトロピウム（アトロベント；吸入剤；500 mg を 6 時間間隔で投与）、アルブテロール（吸入剤；20 mg を頓用）による治療を受けた。164 日目に、モンテルカスト投与は中止された。その後、喘息の増悪については回復が認められたが、ウイルス性肺炎は持続していた。報告医は、この患者に発現した喘息の増悪が生命を脅かすものであったが、喘息の増悪及びウイルス性肺炎のいずれもモンテルカスト投与の関連性は「ない」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 7）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
242	男	2 歳	無呼吸	4	525 日	2 日	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、喘息、耳感染、扁桃肥大、及び過敏症を有する白人男児に関する情報が、治験担当医師から報告された。患者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた（投与期間は未報告）。患者は、フルチカゾン、アジスロマイシン、およびアルブテロールを併用していた。割付後 438 日目に、患者は、無呼吸により入院した。入院後、一晩経過観察が行われ、夜間の無呼吸の原因となっている扁桃肥大に対して、扁桃摘出術が施行された。モンテルカスト投与は継続された。その後、患者は無呼吸から回復した。治験担当医師は、この患者における無呼吸について、モンテルカスト投与の関連性は「ない」と判断した。無呼吸は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
243	女	2 歳	肺炎	4	233 日	5 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
2〜5 歳の喘息患者において、モンテルカストとプラセボの安全性及び探索的な有効性の比較を行うことを目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間試験に登録された、37 ヵ月女児に関する情報を入手した。患者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト群又は対照薬群に割り付けられた。85 日目に、非盲検延長期間でモンテルカスト投与を開始した。来院 14 において、両側性の耳感染が認められ、クラリスロマイシンが処方された。クラリスロマイシンは、230 日目を最終投与日として 7 日間にわたって投与された。232 日目には、発熱及び咳嗽を発現した。アセトアミノフェンが投与されたが、発熱は持続した。233 日目に、患者は、気管支肺炎の診断を受けて入院した。血液検査と X 線検査が実施された。患者は、アンピシシリン（静脈内投与）、アモキシシリン、ジクロフェナク及びサルブタモールによる治療を受けた。その後、患者は、気管支肺炎から回復した。治験薬の投与に関しては、特に処置はなかった。報告医は、この患者に発現した気管支肺炎について、治験薬（モンテルカスト又は対照薬）との関連性は「ない」と判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 8）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
244	女	4 歳	腹痛	-	171 日	3 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
2～5 歳の喘息患者において、モンテルカストとプラセボの安全性及び探索的な有効性の比較を行うことを目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間試験に登録された、4 歳女児に関する情報を入手した。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト錠又は対照薬の治療が開始され、84 日目まで継続された。 85 日目に、患者は、非盲検延長試験に登録され、モンテルカスト投与を受けた。 170 日目の夜間に、患者は 39℃の発熱を発現した。171 日目に、患者の母親は、患者に対してアセトアミノフェンを 1 回投与した。患者がさらにびまん性腹痛を訴えたため、母親は治験担当医師に電話連絡した。治験担当医師は、この患者を[redacted]病院に紹介し、患者は 171 日目に入院した。患者は[redacted]病院での診察を受け、症状は、おそらくは虫垂炎に伴うものと推測されたが、同病院の外科医らはこの点について確信が持てなかった。このため、同病院の外科医らは、患者を救急治療室に入室させ、輸液療法を施行し、経口摂取を中止した。171 日目に、血液検査及び尿検査が実施された。172 日目には、腹部 X 線検査が実施された。外科医らは、患者の診察を再度行い、腹痛が消失していたことから、患者を退院させることとした。白血球数 18,600、桿状核好中球 5%という検査結果が得られた。腹部 X 線検査では、腹部膨満が認められた。172 日目の午後の時点で、患者は依然として気分不良であり、腹痛および嘔吐が認められた。このため、患者の母親が治験担当医師に電話連絡したところ、治験担当医師は、[redacted]病院への再訪を勧めた。患者は再入院し、外科医による診察において、服痛、腹部膨満及び軽度脱水が認められた。経口摂取を絶ち、経鼻胃管による経管栄養と輸液治療が行われた。患者は 1 日集中治療室に入室し、173 日目には、腹痛が再び消失した。同日の午後、経鼻胃管が抜去され、経口摂取が再開された。経口摂取に対する患者の忍容性は良好であった。この時点で、患者は、副鼻腔炎の症状を呈していたことから、外科医らは、患者に対して、「副鼻腔炎に起因するリンパ線症に伴う腹痛」との診断を下した上で退院させた。抗生物質が処方され、現時点での患者の臨床状態は良好である。治験薬投与は、入院中（171 日目及び 172 日目）は中断されていた。治験担当医師は、本症状について治験薬の投与との関連性は「ない」と判断した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
245	男	3 歳	虫垂炎	-	291 日	3 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
下痢を発現した 4 歳男児に関する情報を入手した。この患者は、2～5 歳の喘息患者において、モンテルカストとプラセボの安全性及び探索的な有効性の比較を行うことを目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間試験に登録された。患者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にモンテルカスト群又は対照薬群に割り付けられた。本治療は、87 日目まで継続された。患者は、87 日目にモンテルカスト群に割り付けられた。併用薬には、アセトアミノフェンが含まれていた。 288 日目に、患者は下痢を発現した。3 回にわたってアセトアミノフェンが投与された結果、患者の自覚症状は改善した。291 日目の午前に、患者は腹痛を発現したため、アセトアミノフェンが 1 回投与された。本事象は治験担当医師に連絡され、患者は、[redacted]病院に紹介された。患者は、急性虫垂炎を発現して入院した。同日に、白血球数及び桿状核好中球の測定が行われた結果、白血球数は 16,500 c/mm、桿状核好中球は 8%であった。同日の夜、虫垂切除術が施行された。鎮静にはハロタンが用いられた。その後、患者は急性虫垂炎から回復した。292 日目には、患者の気分は良好であった。患者の参加していた試験は、第 III 期（来院 6）にあった。患者が発熱を発現したため、担当の外科医は、発熱のコントロールのために 24 時間にわたって治験治療を中止させることとした。この患者において発生した下痢は、虫垂炎に関連したものではないと判断された。報告医は、この患者に発生した急性虫垂炎について、治験薬（モンテルカストナトリウム又は対照薬）投与との関連性は「ない」と判断した。患者は、293 日目に退院した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 9）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
246	男	3 歳	ウイルス感染	-	592 日	4 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072 試験（2～5 歳の慢性喘息患者を対象とするモンテルカストのプラセボ比較試験）の非盲検延長試験に登録された 4 歳男児のデータが報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。 割付後 257 日目に、患者は、発熱（39℃）および嘔吐発作を発現した。患者は、ウイルス性脳炎疑いにより入院した。腰椎穿刺、全血球計算値の測定及び血清化学検査によるスクリーニングでは、異常を示す結果は得られなかった。入院から 18 時間後に、患者はウイルス性疾患の診断を受けて退院した（退院日は割付後 258 日目）。入院中には、イブプロフェン（10 cc；割付後 257 日目）、ラニチジン（30 mg；静脈内投与；割付後 257 日目）、ニメスリド（50 mg；割付後 257 日目）、及び生理食塩水（1,000 mL）の輸液（割付後 257 日目に開始され、割付後 258 日目に中止された）による治療が行われた。モンテルカスト投与は、割付後 257 日目のみ中止された。その後、患者はウイルス性疾患から回復した。報告医は、この患者に発生したウイルス性疾患について、モンテルカスト投与との関連性は「ない」と判断した。ウイルス感染は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
247	男	3 歳	髄膜炎	-	887 日	4 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、喘息の 5 歳男児に関するデータが、治験担当医師から報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は、喘息治療のためにモンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬はベクロメタゾン（100 μg×1 日 2 回；適応は喘息）であった。 割付後 803 日目に、患者は頭痛を発現した。同日の夜間には、頭痛は増悪し、39℃の発熱と嘔吐が認められた。患者の母親は、頭痛及び発熱の治療のために、メタミゾール（300 mg）を患者に投与した。割付後 804 日目の午前に、患者は救急治療室に搬入され、脊椎穿刺、培養脊髄液、全血球数の測定及び血液培養検査が実施された。脊椎穿刺の検査では、タンパク　0.22 g/%、グルコース　0.54 g/%、及び白血球　37 mm^3（グラム染色で菌は検出されなかった）の結果が得られた。血液培養検査の結果は陰性であった。全血球数の測定ではリンパ球　14%及び分節核好中球　77%との結果であった。患者は、ウイルス性髄膜炎と診断され、割付後 804 日目に入院した。モンテルカスト投与は、割付後 804 日目に発現した嘔吐により中止し、割付後 805 日目に再開された。ベクロメタゾンの投与は中止されなかった。患者は入院中に、ラニチジン 30 mg（静脈内投与；1 日 3 回）及びイブプロフェン 300 mg（静脈内投与；1 回）を投与された。患者は、割付後 806 日目に良好な臨床状態で退院した。自宅では、7 日間、床上安静して、イブプロフェン 300 mg を用時（38.5℃を超える発熱時）投与した。治験担当医師は、この患者で発現したウイルス性髄膜炎について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。修正報告（割付後 808 日目）：退院の日付が追記された。モンテルカスト投与中止日が割付後 804 日目に修正された。報告書に在宅治療が追記された。髄膜炎は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
248	女	3 歳	脱水	4	628 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、5 歳女児に関するデータが報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者は喘息治療のためにモンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。 628 日目に、患者は、嘔吐に起因する脱水を発現し、経過観察のために入院した。治験薬の投与は中止されなかった。集中治療室では、生理食塩水（1,000 mL）の輸液点滴が施行された。モンテルカストに対する処置はなかった。その後、患者は脱水から回復した。報告医は、この患者に発現した脱水について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。脱水は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 10）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
249	男	2 歳	眼瞼感染	4	606 日	6 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、4 歳男児に関するデータが報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者はモンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬は、アルブテロールであった。 割付後 522 日目に、患者は、顔面（主に右側の眼瞼）に蕁麻疹が発現した。割付後 524 日目に、眼窩周囲浮腫が発現し、眼窩蜂巣炎（右眼）と診断された。割付後 524 日目に、ジクロキサシリン及びクロルフェニラミンの投与が開始された。割付後 525 日目には、眼窩周囲の浮腫が増悪し、また、右側の眼瞼に化膿性の分泌物が認められ、患者は入院した。同日にモンテルカスト投与は中止され、割付後 526 日目に再開された。患者は、割付後 529 日目に退院したが、ジクロキサシリンの投与は継続された。割付後 542 日目にジクロキサシリンの投与は中止された。報告医は、本事象について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。眼瞼感染は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

-：投薬せず

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 11）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
250	女	2 歳	脱水	-	855 日	3 日	重度	なし	なし	回復
			細菌性胃腸炎	-	855 日	3 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、喘息及びアレルギー性鼻炎を有する 5 歳女児に関するデータが報告された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、患者はモンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬は、アルブテロールであった。 割付後 778 日目に、患者は、頭痛及び嘔吐を発現したため、治験実施施設に来院した。理学的検査では発熱が認められ、高血圧も認められた。この後間もなく、患者は下痢を発現して、全身状態が悪化した。患者は、検査及び輸液点滴のため集中治療室に搬入され、その後、搬出された。しかし、割付後 779 日目の夜間に、発熱（40.1℃）及び感覚障害が認められたため、患者は再び集中治療室に搬入された。患者は、胃腸炎及び脱水と診断され、入院した。下痢は割付後 779 日目まで続いた。治療としては、割付後 779～780 日目に、輸液並びにセフトリアキソン及びアミカシンが静脈内投与された。発熱、下痢、嘔吐及び感覚障害は、胃腸炎及び脱水に関連したものであった。臨床検査では、胃腸炎による、血清中のカリウム、ナトリウム及びクロライド濃度の低下が認められた。割付後 770 日目に、患者は、下痢及び脱水から回復し、退院した。治験担当医師は、この患者において発現した胃腸炎及び脱水について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。モンテルカストに対する処置はなかった。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
251	女	3 歳	喘息	4	190 日	39 日	中等度	なし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録された、接触性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎がある 4 歳女児に関するデータが報告された。患者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、同試験の非盲検延長期間に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬は、サルブタモール（定量式噴霧剤［MDI］；100 μg；適応は喘息、用時投与）であった。 割付後 107 日目に、外来診療で、急性気管支炎及び喘息増悪と診断され、サルブタモール（2 噴霧を 4 時間間隔で投与）及びアモキシシリン／クラブラン酸（400 mg を 12 時間ごとに投与）が 14 日間、投与された。患者は、割付後 114 日目に 2 回目の喘息増悪を発現し、急性気管支炎の症状が持続したため、外来診療でサルブタモール（2 噴霧を 4 時間間隔で投与）及びプレドニゾン（30 mg）が 2 日間投与され、さらにその後 4 日間、プレドニゾン（15 mg）が投与された。アモキシシリン／クラブラン酸は、14 日間にわたって継続して投与された。割付後 121 日目に、喘息の増悪に伴う発熱及び膿性痰が認められたために、患者は予定外で治験実施施設に来院した。割付後 121 日目に実施された X 線検査では、左下肺葉に無気肺（肺拡張不全）が認められた。医師は、サルブタモール（2 噴霧を 2 時間間隔で投与）及びアジスロマイシン（180 mg）を 3 日間投与した後、プレドニゾン 30 mg を 2 日間投与し、さらに、その後プレドニゾン 15 mg を 4 日間投与した。割付後 124 日目に、治験薬（モンテルカストナトリウム又はプラセボ）の投与は中止された。割付後 125 日目に、喘息の増悪が認められ、患者は入院した。割付後 126 日目には、胸部 X 線検査が実施されて、両側下葉の無気肺（肺拡張不全）が認められ、副鼻腔の X 線検査では、上顎洞炎も認められた。割付後 130 日目に、患者は退院した。喘息の増悪は、割付後 145 日目に回復した。報告医は、この患者において発現した喘息の増悪について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 12）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
252	男	4 歳	細菌性胃腸炎	4	160 日	19 日	重度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
5 歳男児に関するデータが報告された。この患者は、無害性心雑音（割付 4 年前）、右下肢の間欠性疼痛（割付 4 年前）、間欠性腹痛（割付 4 年前から）、四肢の湿疹（割付 4 年前）、蕁麻疹（割付 3 年前）、アレルギー性結膜炎（割付同年）、ネコ由来アレルゲンに対するアレルギー性鼻炎（割付同年）、魚に対するアレルギー、ペニシリン及びサルファ剤による発疹（割付 4 年前）、間欠性の中耳炎（割付 4 年前から）、及び間欠性頭痛（割付 2 年前）の既往があった。また、この患者は、肺炎（割付 7 ヶ月前）、成長遅延（割付 2 年 9 ヶ月前）、神経疾患（割付 5 ヶ月前）、耳の手術（割付 3 年前）、膀胱感染症（割付 4 年前及び割付 3 年前）、クループ（割付 2 年前）、逆流性胃炎（割付 4 年前）、両側性の膀胱尿管逆流（割付 4 年前）、及び多発性の齲歯（割付 4 年前）の既往歴があった。この患者は、072 試験（2～5 歳の喘息患者において、モンテルカストをプラセボと比較する多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間安全性比較試験、及び探索的有効性試験）に、割付 20 日前に登録された。患者は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト群又はプラセボ群に、無作為に割り付けられた。85 日目に、患者は、非盲検延長試験に登録され、モンテルカスト群（4 mg／日）に割り付けられた。併用薬は、フルチカゾン（吸入剤）、ジメタップ、アセトアミノフェン及びサルブタモールであった。 患者は、以前から頭痛があったが、132 日目には、頭痛の増悪（中等度から重度）が認められた。136 日目に、患者は重度の胃痛を発現し、140 日目に一般開業医を受診した。141 日目には、頭痛は軽快したが、胃痛は持続していた。161 日目に、患者の母親から、胃痛が悪化して 147 日目までに重度の腹痛を発現していたこと、及び頭痛は 148 日目までに消失したことが報告された。160 日目に、腹痛に加えて、頻回（＞10 回／日）の血便の排出が認められ、一般開業医を受診したところ、便培養検査が実施された。便培養検査の結果は *Clostraidium difficile* 陽性であったため、消化管の細菌感染の治療のために、メトロニダゾール（75 mg を 1 日 3 回）が処方された。162 日目に、患者は、一般開業医を受診したが、追加治療はなかった。安全性確認のために 162 日目に実施された臨床検査では、異常値は認められなかった（ヘモグロビン 7.7 mmol/L；ヘマトクリット値 0.367；白血球数 8.0 GI/L；血小板数 349 GI/L；血清 AST 24 U/L；及び血清 ALT 10 U/L）。腹痛及び頻回の血便は、164 日目まで持続した。177 日目に、患者は、経過観察のために一般開業医を受診したが、この時の臨床状態は安定していた。182 日目に患者の診察を行った報告医は、患者が通常の臨床状態に戻ったことを確認した。報告医は、この患者において発現した頻回の血便を伴う重度の腹痛、及び *Clostraidium difficile* 感染症について、モンテルカスト投与との関連性は「たぶんなし」と判断した。細菌性胃腸炎は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 13）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
253	女	3 歳	痙攣 痙攣	- 4	290 日 291 日	1 日 4 日	重度 中等度	たぶんなし たぶんなし	なし なし	回復 回復
重篤な有害事象の詳細										
アレルギー性鼻炎及び結膜炎（割付 1 年前）、慢性尿路感染症（割付 1 年前）、回帰熱（割付 1 年前）、耳の感染症（割付 2 年前）に罹患し、さらに両側の鼻涙管閉塞（割付 3 年 1 ヶ月前）、耳裏側の湿疹（割付 1 年前）、痙攣（熱性及び無熱性の痙攣）。割付 2 年 2 ヶ月前から割付 1 年前までに 5 回の痙攣を起こし、うち 3 回が熱性、2 回が無熱性）、両側の涙管の探針手術（割付 2 年前）の病歴を有する 47 ヵ月女児に関するフォローアップ情報を入手した。患者は、2 歳から 5 歳の気管支喘息患者におけるモンテルカストの安全性及び探索的有効性を検討した、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（072 試験）に組み入れられた。割付 22 日前、患者はプラセボ投与期間に入り、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日にモンテルカスト又はプラセボに無作為に割り付けられ、治療が開始された。84 日目、非盲検延長期間に移行し、モンテルカスト 4mg 錠 1 日 1 回投与を行った。併用治療薬として、ベクロメタゾン、アセトアミノフェン、アモキシリン、ペディアプレッド、サルブタモール、フェキソフェナジンなどが投与された。 290 日目の午前 7 時ごろ、患者は胃痛と頭痛を訴えた。体温が上昇しており（華氏 104 度）、アセトアミノフェン（240 mg）を服用した。同日の午前 10 時ごろ、4-5 分にわたり生命を脅かす無熱性の痙攣が発現し、病院に搬送された。病院到着後さらに発作が発現し、挿管、アトロピン（静注）及びセフォタキシム（静注）により治療された。モンテルカストは投与されなかった。 入院中、293 日目に CT スキャン、胸部 X 線検査、腰椎穿刺、EEG を実施した。 1- CT スキャンの結果は正常であった。 2- 胸部 X 線検査の結果、肺門周囲部に斑点が若干増加していたが、基本的には正常であった。 3- 腰椎穿刺からの培養検査は陰性であった。 4- 尿検査の結果は陰性であった。 5- 咽喉培養の結果 β 連鎖球菌について陰性であった。 6- EEG には若干の異常が見られ、覚醒状態において脳の右裏側に断続的な徐波化が検出された。これは発作後の変化と矛盾していないと考えられる。 290 日目、血液学検査の結果から、リンパ球数（2.42×10^9/L）及び好酸球数（0.0×10^9/L）の減少、単球数の増加（1.81×10^9/L）が見られた。当該患者は熱性及び無熱性の痙攣の既往歴を有しているため、てんかんと診断された。その後、てんかん性無熱性痙攣から回復し、294 日目には安定した状態で退院した。退院後の 295 日目、カルバマゼピン 100 mg を処方した。患者の発作を抑えるため、カルバマゼピンは、304 日目に 400 mg に、392 日目には最終的に 500 mg に増量した。その他に入院はなく、風邪、中耳炎、膀胱の感染症などの熱の再発を伴うウイルス性感染症に頻繁に罹患していたが、全体的な健康状態は良好であった。本情報を更新した際、患者は治験継続中であり臨床試験の第 3 期の延長期に進むことが計画されていた。報告医は、患者の入院の原因となったてんかん性無熱性痙攣について、モンテルカスト投与と関連性は「なし」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 14）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
254	男	4 歳	喘息	4	117 日	18 時間	中等度	たぶんなし	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
喘息及びアレルギー性鼻炎に罹患する 4 歳男児の情報を入手した。患者は、2 歳から 5 歳の気管支喘息患者におけるモンテルカストの安全性及び探索的有効性を検討した、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験に組み入れられた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、モンテルカスト又はプラセボの投与が開始された。患者に、”モンテルカストナトリウム錠”の第Ⅲ相試験の治療が開始され、77 日目の開始日から 118 日目の終了日まで 1 日 4 mg が投与された。併用治療薬としてサルブタモールの投与が行われた。 113 日目、鼻漏、鼻閉及びくしゃみが発現した。116 日目、1 日複数回の咳嗽、息切れ、喘鳴が発現し、サルブタモールを 1 日 8 回投与したが回復しなかった。117 日目、症状は継続し、吸入サルブタモールを 3 回、アミノフィリン静注（投与量不明）を 2 回投与した。118 日目、喘息症状は継続し、吸入サルブタモール 100 mg を 3 回、メチルプレドニゾロンを最初は 15 mg、2 回目には 12 mg 静注した。モンテルカスト又はプラセボによる治療は中止された。その後患者は喘息発作から回復した。報告医は、喘息発作について、モンテルカスト又はプラセボ投与との関連性は「たぶんなし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
256	男	4 歳	気管支痙攣	4	331 日	11 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
心雑音の症状があり、睾丸の水腫、副鼻腔炎、リンパ節症の病歴を有する 5 歳男児に関する情報を入手した。患者は 2 歳から 5 歳の気管支喘息患者におけるモンテルカストの安全性及び探索的有効性を検討したプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験に組み入れられた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は、モンテルカストチュアブル錠（4 mg／日）が投与された。 投与後 247 日目、気管支痙攣が発現し、入院した。サルブタモール吸入、コルチコステロイド（経口プレドニゾン）投与及び酸素吸入が実施された。モンテルカストナトリウムは投与されなかった。投与後 250 日目、気管支痙攣は回復し、退院した。報告医は、気管支痙攣について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。気管支痙攣は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
257	女	3 歳	先天性泌尿生殖器異常	5	228 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
			胃食道逆流性疾患	-	900 日	3 日	重度	なし	なし	回復
			腹部感染	-	996 日	42 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
072EXT 試験に登録され、モンテルカスト投与中、胃食道逆流が悪化した 6 歳女児に関する情報を治験責任医師より入手した。患者は胃食道逆流（症）に罹患している。患者は 2 歳から 5 歳の気管支喘息患者におけるモンテルカストの安全性及び探索的有効性を検討した、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験に組み入れられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 3 期の非盲検延長期間が開始され、モンテルカストチュアブル錠（5 mg／日）が投与された。 投与後 168 日目、患者は胃食道逆流で入院した。モンテルカスト投与は中止され、胃底部皺襞形成術が施行された。患者は回復し、投与後 170 日目に退院した。モンテルカスト投与は投与後 169 日目に再開された。報告者である治験担当医師は、胃食道逆流症の悪化について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細-過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 15）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
258	女	3 歳	損傷	5	85 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
2 歳から 5 歳の喘息患者を対象とした、モンテルカストのプラセボ対照多施設共同二重盲検無作為化並行群間安全性試験及び有効性探索的試験に参加した、アトピー及び湿疹を合併する、43 ヵ月女児について情報が得られた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、モンテルカスト又はプラセボによる治療が開始され、82 日目には、非盲検下で安全性延長試験が始まり、1 日 4 mg のモンテルカスト錠の投与が開始された。サルブタモール吸入による併用治療が行われた。 85 日目、患者が両親と共に動物園にいた時に、牛が偶然患者の腹部をまたいだ際に腹部に外傷を負い入院した。モンテルカスト投与は中止されなかった。後に腹部の外傷は回復した。報告医は、腹部の外傷について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。損傷は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
259	女	4 歳	脳振盪	5	821 日	2 日	重度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
治験担当医師より、072EXT 試験に参加した喘息及びアレルギー症状を合併する白人女性に関して情報が得られた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカスト錠（4 mg／日）の投与が開始された。541 日目にモンテルカストの 1 日量が 4 mg から 5 mg に変更された。フルチカゾン及び塩酸セチリジン（ジルテック）による併用療法が行われた。821 日目、患者が自転車に乗っていた際に転落し、脳振盪を起こし入院した。モンテルカスト投与は継続された。その後、脳振盪は回復した。報告した治験担当医師は、脳振盪について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。脳振盪は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
260	女	3 歳	喘息	-	901 日	5 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
喘息を有するスペイン系アメリカ人の 6 歳女児に関する情報が、担当医師から得られた。本症例は、2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象にモンテルカストとプラセボを比較する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照並行群間安全性比較試験及び探索的有効性試験に登録された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、モンテルカストのプラセボ群に無作為に割り付けられた。併用療法は、アルブテロールであった。83 日目、非盲検延長試験に移行し、モンテルカスト 4 mg 群（1 日 1 回投与）が投与された。721 日目、モンテルカスト 5 mg 投与へ切替えられた（6 歳に達したため）。 901 日目、喘息発作により入院した。モンテルカスト 5 mg による治療法は継続され、メチルプレドニゾロン及び β_2 刺激薬ネブライザー吸入が併用された。その後、患者は回復した。治験担当医師は、喘息発作について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。喘息は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 16）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
261	女	4 歳	喘息	5	321 日	8 日	中等度	なし	なし	回復
			喘息	5	766 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
喘息の病歴を持つ 5 歳女児に関する情報が担当医師より得られた。本症例は、2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象にモンテルカストとプラセボを比較する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照並行群間安全性比較試験及び探索的有効性試験に登録された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に非盲検延長試験に移行し、モンテルカスト 4 mg 錠（1 日 1 回）が投与された（投与期間は不明）。喘息治療の併用薬は、ベクロメタゾン吸入薬 1 回 2 パフを 1 日 2 回（投与期間は不明）、及びサルブタモール（吸入薬）1 回 2 パフを必要に応じて吸入した（投与期間は不明）。その他の併用薬は、プレドニゾロン及びサルブタモールのネブライザー吸入、アモキシシリンが使用された。 投与 240 日目、喘息発作により入院した。治験薬は継続された。その後、患者は回復した。報告医は、喘息発作について、モンテルカスト投与との関連性は「なし」と判断した。投与 260 日目、モンテルカスト 5 mg の投与へ切替えられた（6 歳に達したため）。投与 683 日目、喘息発作により、入院した。メチルプレドニゾロン及び β_2 刺激薬ネブライザー吸入による治療を受けた。モンテルカスト 5 mg 投与は継続された。その後、患者は回復し、投与 686 日目に退院した。報告医は、喘息発作とモンテルカスト 5 mg との因果関係は「ない」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
228	男	4 歳	過量投与（吸入ｱﾙﾌﾞﾃﾛｰﾙ）	-	603 日	5 分	重度	なし	中止	回復
			頭痛	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
			蒼白	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
			頻脈	-	603 日	2 日	重度	なし	なし	回復
			嘔吐	-	603 日	3 時間	中等度	なし	なし	回復
			低カリウム血症	-	603 日	2 日	重度	なし	なし	回復
			振戦	-	603 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
季節性アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、昆虫アレルギー及び風疹の病歴を持つ 6 歳男児に関する情報が得られた。本症例は、2 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者を対象にモンテルカストとプラセボを比較する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照並行群間安全性比較試験及び探索的有効性試験に登録された。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、モンテルカスト 4 mg 又はプラセボ（1 日 1 回）に無作為に割り付けられ、割付後 97 日目まで継続した。割付後 98 日目、同試験の非盲検延長試験に移行し、モンテルカスト 4 mg（1 日 1 回）が投与され、割付後 598 日目まで継続した。割付後 599 日目、モンテルカストの用量は 5 mg（1 日 1 回）に増量された。開始時から、併用薬としてサルブタモール 100 μg／パフが必要に応じて使用された。その他の併用薬として、ジクロキサシリンとムピロシンが使用された。モンテルカストの最終服用日は、割付後 616 日目であった。 割付後 617 日目、スペーサーを用いてサルブタモールを 100 パフ以上吸入した結果、過量投与、振戦、嘔吐、頭痛、蒼白及び頻脈を発現した。この日以降、患者はサルブタモールを吸入しなかった。身体的検査による脈拍数は 196 回／分、心電図は正常、臨床検査による血清中カリウム濃度は 1.7 mEq/L であった。患者は入院し、ジクロキサシリンの投与は中止された。同日、試験も中断された。割付後 618 日目、患者の状態は改善し、身体的検査による脈拍数は 120 回／分、臨床検査の結果は 4.5 mEq/L であった。割付後 620 日目、試験中止のために来院した。患者は、過量投与、振戦、嘔吐、頭痛、蒼白及び頻脈から回復した。報告医は、過量投与、振戦、嘔吐、頭痛、蒼白及び頻脈と、モンテルカストとの因果関係は「なし」と判断した。これらの重篤な有害事象は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。									

表 2.7.6.9.15　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床上の重篤な有害事象の詳細−過量投与及び過量投与に関連する重篤な有害事象以外（モンテルカスト群）（その 17）

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
262	女	4 歳	肺炎	5	698 日	7 日	重度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
2 歳から 5 歳の慢性喘息患者を対象としたモンテルカストとプラセボ比較の、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間試験に参加した、気管支肺炎、鼻炎及び耳炎の病歴を有する 6 歳女児に関する報告である。併用薬はペニシリンとアモキシシリンなどであった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に患者は肺炎、胸水及び副鼻腔炎を発症し、入院した。モンテルカスト投与は中止しなかった。報告医は肺炎、胸水及び副鼻腔炎の発症とモンテルカストとの因果関係はないと判断した。肺炎及び副鼻腔炎は未回復であった。 追加報告：25 日後 患者が入院中の治療薬はペニシリン及びアモキシシリンであると治験責任医師からの報告があった。入院 7 日目に肺炎及び胸水の症状が改善したため退院した。肺炎は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続時間	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
233	男	4 歳	気管支痙攣	5	356 日	8 日	中等度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
2 歳から 5 歳の喘息患者を対象としたモンテルカストとプラセボ比較の、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間の安全性及び探索的有効性試験に参加した喘息、アレルギー性結膜炎、鼻炎を合併し、麻疹及び水痘の病歴を有する 5 歳男児に関する報告である。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に患者へのモンテルカスト 4 mg 錠 1 日 1 回投与開始。 投与 274 日目に呼吸困難及び喘鳴が認められた。患者は救急治療室に運ばれ、気管支痙攣と診断され、サルブタモール吸入及びプレドニゾン 20 mg が投与された。入院初日に、患者には 1 時間ごとにサルブタモールが投与され、プレドニゾンの投与量は 40 mg まで増量された。X 線診断で感染の兆候は見られなかった。患者は病棟に移され、同様の治療が継続された。投与 275 日目、症状が改善したため退院した。モンテルカストに対する処置はなかった。報告医は気管支痙攣とモンテルカストとの因果関係はないと判断した。気管支痙攣は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

-：投薬せず
症例番号 255 は標準治療薬を投与されていたため、重篤な有害事象の詳細の記載を省略した。

表 2.7.6.9.16　2 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験［外国試験］における臨床検査値異常変動の重篤な副作用の詳細

症例番号	性別	年齢	1 日投与量	発現日	有害事象	ALP 値	基準値	因果関係	処置	転帰
278	女性	2 歳	4 mg	277 日	ALP 増加	1446.0 U/L	50.0～270.0 U/L	たぶんあり	中止	回復
重篤な有害事象の詳細										
本情報は、2 歳から 5 歳の患者においてモンテルカストとプラセボを比較する、慢性喘息患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間試験に参加した 43 ヵ月女児に関して得られた。19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に患者は本治験に参加し、二重盲検下でモンテルカスト又はプラセボの投与を受け、これに加えて患者の通常の喘息治療としてプロピオン酸ベクロメタゾンを 1 日 500 µg＋硫酸アルブテロール 200 µg/PRN の治療を受けた。治験参加 103 日目に喘息治療として非盲検下のモンテルカストナトリウム 1 日 1 回 4 mg の投与を開始した。プロピオン酸ベクロメタゾン及び硫酸アルブテロールによる併用療法が行われた。 治験参加 275 日目に腹痛（非重篤）を認めた。患者の母親は患者の顔色が青白く疲労が認められると報告した。治験参加 295 日目、アルカリホスファターゼの増加（1446 IU/L－検査値は CTC 中央測定機関より提供－正常範囲：60-415）が認められた。治験参加 301 日目にモンテルカストナトリウムの投与が中止され、血清アルカリフォスファターゼを治験参加 302 日目（4234 IU/L－正常範囲：120-390）、治験参加 306 日目（8541 IU/L－正常範囲：100-270）、治験参加 316 日目（2264 IU/L－正常範囲：100-800）にそれぞれ測定した。さらにアルカリホスファターゼ上昇の由来（骨又は肝臓）を調査するため、治験参加 306 日目に実施された分画試験の結果は以下の通りであった：肝臓割合＝1%（正常範囲：30-40）及び骨の割合：99 %（正常範囲：60-70）で、骨型アルカリホスファターゼは 879 µg/l（正常範囲：5-20）であった。くる病素因の疑いを診断するため、治験参加 310 日目に手首のＸ線撮影が施行された：異常所見なし（骨塩量正常）。検査ではビタミン D 及び副甲状腺ホルモン投与量も正常であった（ビタミン D：28.9 ng/ml – 正常範囲：7-45 及び PTH：12.7 pg/ml – 正常範囲：11-62）、尿中カルシウムとクレアチニン比 は 0.16 であった。治験参加 302 日目に腹痛は回復した。治験参加 358 日目、患者の血清アルカリホスファターゼは 291 IU/L（正常範囲：100-800 IU/L）であった。報告医は血清アルカリホスファターゼの増加について、医学的見地から重篤で、かつモンテルカスト投与との関連性が「たぶんあり」と判断した。腹痛については関連性が「なし」と判断した。ALP 増加は回復したため、米国メルク社はその後の追跡調査を不要であると判断した。										

2.7.6.9.4.5　有害事象による中止

有害事象のため治験を中止した症例の内訳を**表 2.7.6.9.17** に示す。

臨床上の有害事象による中止例は 23 例（モンテルカスト群：18 例；4.9%、標準治療群：5 例；3.2%）で、このうち、副作用による中止例はモンテルカスト群の 2 例（0.5%）（過量投与及び蕁麻疹各 1 例）であった。

臨床検査値異常変動の有害事象による中止例はモンテルカスト群の 4 例（1.1%）で、すべて副作用であった。このうちモンテルカスト群の 1 例（0.3%）（ALP 増加）は重篤であった。

表 2.7.6.9.17　有害事象による中止例

投与群	モンテルカスト群	標準治療群
安全性評価対象例数	364	157
臨床上の有害事象による中止例数（%）†	18 (4.9)	5 (3.2)
過量投与‡	3 (0.8)	0
過量投与（吸入アルブテロール）	1 (0.3)	0
喘息	9 (2.5)	5 (3.2)
細菌性胃腸炎	1 (0.3)	0
肝炎	1 (0.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0
蕁麻疹§	2 (0.5)	0
臨床検査値異常変動の有害事象による中止例数（%）	4 (1.1)	0
ALP 増加	1 (0.3)	
AST 増加	1 (0.3)	
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	
白血球数減少	1 (0.3)	

† モンテルカスト群の 9 例及び標準治療群の 1 例は重篤な有害事象による中止例であった。
‡ 過量投与の 1 例は副作用と判定された。
§ 蕁麻疹の 1 例は副作用と判定された。

2.7.6.9.5　結論

2 歳以上 6 歳未満小児二重盲検比較試験（**072 試験**；5.3.5.1.1）の延長試験である本試験において、モンテルカスト 4 mg CT を 1 日 1 回 1 錠就寝前に最長 1023 日間（2.8 年間）投与した結果、探索的な有効性評価項目であるが、保護者による喘息 QOL の成績において、標準治療群（吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬又は吸入／噴霧クロモリン）と差はなかった。安全性に関しては、モンテルカスト群と標準治療群で、臨床上及び臨床検査値異常変動の有害事象及び副作用の発現率に差はなく、また、モンテルカストに特異的な有害事象はなかった。

以上の結果より、モンテルカスト CT は 2 歳以上 6 歳未満の慢性小児気管支喘息患者に対し、1 日 1 回 4 mg の用法・用量で、長期間（最長 2.8 年間）投与した場合も良好な安全性及び忍容性を有する喘息治療薬であることが示された。