

2.7.6.10 生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤 [非最終製剤]）
（090 試験；5.3.1.2.1）[外国試験]

2 歳未満小児に対する主要製剤として、更に 2 歳以上 6 歳未満小児に対するチュアブル錠（CT）の代替製剤として開発した細粒剤と CT の生物学的同等性を、健康成人を対象として検討した。また、細粒剤は食物とともに投与することも想定しているため、小児用の柔らかい食物（アップルソース）が 4 mg 細粒剤投与後の薬物動態に与える影響を検討した [5.3.1.2.1]。試験方法を表 2.7.6.10 に示す。

表 2.7.6.10 生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤 [非最終製剤]）[外国試験] の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の目的	1) 空腹時における、モンテルカスト 4 mg 細粒剤と 4 mg CT の生物学的同等性を検証する。 2) 空腹時におけるモンテルカスト細粒剤の血漿中薬物濃度推移を、アップルソースとともに投与した場合と、モンテルカスト単独で投与した場合とで比較する。 3) モンテルカスト 4 mg 細粒剤の単回投与時の忍容性を評価する。
治験の種類	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験
対象疾患	健康成人男女 選択基準 1) 18 歳以上 45 歳以下の健康で喫煙しない、男性又は妊娠していない女性。妊娠可能な女性の場合は、治験開始前来院時の血清β-hCG 検査で妊娠していないことを確認する。また、少なくとも治験開始 14 日前から最終来院の 14 日後までの間、適切な二重障壁避妊法を用いることに同意した被験者。 2) 体重が、年齢及び身長に対する理想体重の±20%以内であり、かつ 50 kg 以上 90 kg 以下である被験者。 3) 既往歴、理学的検査及びスクリーニング臨床検査に基づき、健康と判断された被験者。 4) 治験手順を理解し、治験への参加に同意した被験者。 5) 治験期間及びフォローアップ期間を通じて、激しい運動（例えば、激しい又は普段行わないウエイトリフティング、ランニング、サイクリング等）を避けることに同意した被験者。 除外基準 1) 法的な同意年齢を下回る、又は精神的、法的に不適格な被験者。 2) 喫煙者。ただし、過去に喫煙歴があっても治験前 1 年以上禁煙していた場合は組入れ可能とする。 3) 治験開始前来院の前 14 日以内に、医師による処方の有無にかかわらず、薬物を使用した被験者。又は薬物、アルコール濫用（気晴らしで不法薬物、筋肉増強剤を使用した場合も含まれる）の既往歴のある被験者。 4) 治験開始前来院の前 30 日以内に、チトクローム P450 による代謝を阻害又は誘導する薬物又は食物（例えば、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、エリスロマイシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、ケトコナゾール又は他のアゾール類、グレープフルーツジュース）を摂取した被験者。 5) 治験開始前来院の前 90 日以内に、半減期が非常に長い薬物（例えばアステミゾール）を使用した被験者。 6) 心疾患、血管障害、肺疾患、重大な消化器異常／消化性潰瘍、肝疾患、神経疾患、内分泌疾患、腎疾患、又は重大な泌尿生殖器疾患の既往歴がある被験者。 7) 治験開始前 2 週間以内に実施された診察又は臨床検査において、臨床的に重大な異常があった被験者。 8) 精神疾患の既往歴がある被験者。 9) 薬物又は食物に対して、多くの及び／又は重症のアレルギーの既往歴がある被験者。

表 2.7.6.10 生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤〔非最終製剤〕）〔外国試験〕の方法（その2）

項 目	内 容																																																																																																																																																																
対象疾患 （続き）	10) 治験開始前 8 週間以内に、治験薬を服用する他の臨床試験に参加した被験者。 11) 治験開始前 4 週間以内に献血を実施した被験者。 12) 1 日にカフェイン含有飲料を 6 杯以上摂取している被験者。 13) 異常又は極端な食事習慣がある被験者。 14) 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被験者。 15) 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被験者。 16) 経口避妊薬又はホルモン補充療法を受けている被験者。																																																																																																																																																																
組入れ症例数	24 例（男性：9 例、女性：15 例）																																																																																																																																																																
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤又はモンテルカスト 4 mg 含有 CT																																																																																																																																																																
用法・用量	治療 A：モンテルカスト 4 mg 細粒剤、治療 B：モンテルカスト 4 mg 細粒剤＋アップルソース、治療 C：モンテルカスト 4 mg CT 空腹時に、治療 A、B、C のいずれかを 1 回ずつ、合計 3 回服用した。各服用の間には少なくとも 96 時間の休薬期間を設けた。なお、治療 B では、細粒剤をスプーン 2 杯のアップルソースとともに服用した。それぞれの治験薬服用後に 250 mL の水を飲んだ。																																																																																																																																																																
検査・観察項目	理学的検査、12 誘導心電図、臨床検査 [血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画；血液生化学検査：ALT、アルブミン、ALP、AST、重炭酸塩、総ビリルビン、（異常がある場合は直接／間接ビリルビンを含む）、空腹時血糖、Ca、クレアチニン、P、K、総蛋白、Na、尿素；尿検査：円柱、上皮細胞、糖、顕微鏡検査（赤血球数、白血球数）、pH、蛋白]、血清β-hCG、尿中β-hCG、バイタルサイン [血圧、心拍数、呼吸数、体温（口腔）]、血漿中薬物濃度																																																																																																																																																																
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="3"></th><th rowspan="3">治 験 前</th><th colspan="13">期間 1～3</th></tr><tr><th rowspan="2">治験薬 投与前</th><th colspan="12">投与後（時間）</th></tr><tr><th>0.5</th><th>1</th><th>1.5</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12</th><th>16</th><th>24</th></tr><tr><td>既往歴</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>理学的検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2}</td></tr><tr><td>12 誘導心電図</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2}</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2}</td></tr><tr><td>血清β-hCG^{*1}</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2,3}</td></tr><tr><td>尿中β-hCG^{*1}</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2,3}</td></tr><tr><td>バイタルサイン</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○^{*4}</td><td></td><td>○^{*4}</td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*4}</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血漿中薬物濃度</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table> ^{*1} 女性のみ、^{*2} 期間 3 のみ、^{*3} 治験終了 7～10 日後は血清β-hCG、治験終了 14 日後は尿中β-hCG、 ^{*4} 体温測定は実施しなかった。		治 験 前	期間 1～3													治験薬 投与前	投与後（時間）												0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	既往歴	○														理学的検査	○													○ ^{*2}	12 誘導心電図	○													○ ^{*2}	臨床検査	○													○ ^{*2}	血清β-hCG ^{*1}	○													○ ^{*2,3}	尿中β-hCG ^{*1}		○												○ ^{*2,3}	バイタルサイン	○	○		○ ^{*4}		○ ^{*4}				○ ^{*4}				○	血漿中薬物濃度		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	治 験 前			期間 1～3																																																																																																																																																													
				治験薬 投与前	投与後（時間）																																																																																																																																																												
		0.5	1		1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24																																																																																																																																																			
既往歴	○																																																																																																																																																																
理学的検査	○													○ ^{*2}																																																																																																																																																			
12 誘導心電図	○													○ ^{*2}																																																																																																																																																			
臨床検査	○													○ ^{*2}																																																																																																																																																			
血清β-hCG ^{*1}	○													○ ^{*2,3}																																																																																																																																																			
尿中β-hCG ^{*1}		○												○ ^{*2,3}																																																																																																																																																			
バイタルサイン	○	○		○ ^{*4}		○ ^{*4}				○ ^{*4}				○																																																																																																																																																			
血漿中薬物濃度		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																			
評価方法（項目） 及び評価基準	薬物動態 モンテルカスト 4 mg 細粒剤、4 mg 細粒剤＋アップルソース（この群については t _{1/2} は算出せず）、4 mg CT の空腹時における単回経口投与後の薬物動態パラメータ [血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC _{0-∞} ）、最高血漿中濃度（C _{max} ）、最高血漿中濃度到達時間（T _{max} ）、消失半減期（t _{1/2} ）] を症例ごとに算出した。 安全性 有害事象、基準値から逸脱した臨床検査値の有意な異常変動に基づき、モンテルカスト 2 製剤の安全性及び忍容性を評価した。																																																																																																																																																																

表 2. 7. 6. 10 生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤 [非最終製剤]）[外国試験] の方法（その 3）

項 目	内 容
解析方法	薬物動態 3 期クロスオーバー試験に適した分散分析（ANOVA）モデルを用いて、4 mg 細粒剤と 4 mg CT の単回経口投与後の薬物動態パラメータを比較した。ANOVA モデルの因子は、被験者、時期、投与群である。持越し効果は有意でなかったため、ANOVA モデルに含めなかった。AUC _{0-∞} 及び C _{max} データは対数変換を行った。細粒剤と CT の生物学的同等性を評価するために、AUC _{0-∞} 及び C _{max} の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。この信頼区間があらかじめ規定した区間（0.80, 1.25）内に含まれるとき、細粒剤と CT が生物学的に同等と結論することとした。副次的には、モンテルカスト 4 mg 細粒剤単独又はアップルソースとともに 4 mg 細粒剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。AUC _{0-∞} 及び C _{max} の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出した。この比較については、臨床的同等性を示すためにあらかじめ規定した区間は（0.5, 2.0）とした。
実施施設	
実施国	米国
治験期間	平成 年 月～平成 年 月

2. 7. 6. 10. 1 症例の内訳

本試験の組入れ症例は 24 例で、全症例が試験を完了した。本試験において治験実施計画書からの逸脱はなく、24 例すべてを評価対象とした。

2. 7. 6. 10. 2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 35.1 歳（24～44 歳）、平均体重は 69.1 kg（50.0～89.0 kg）、性別は男性 9 例、女性 15 例、人種は白人 1 例、ヒスパニック 22 例、黒人 1 例であった。

2. 7. 6. 10. 3 薬物動態

4 mg 細粒剤又は 4 mg CT を空腹時単回経口投与したときの薬物動態は類似していた。AUC_{0-∞}と C_{max} の幾何平均比（細粒剤／CT）及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.01（0.92, 1.11）及び 0.99（0.86, 1.13）であり、4 mg 細粒剤は 4 mg CT と生物学的に同等であると判断した。薬物動態の詳細は、090 試験；5. 3. 1. 2. 1（2. 7. 1. 2. 2. 1）に記載した。

AUC_{0-∞}と C_{max} の幾何平均比（細粒剤＋アップルソース／細粒剤）及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.00（0.92, 1.10）及び 0.92（0.80, 1.06）であり、臨床的同等性の基準として規定した区間（0.5, 2.0）内であった。したがって、4 mg 細粒剤の薬物動態は、アップルソースの有無により臨床的に問題となるような影響は受けないと判断した。4 mg 細粒剤をアップルソースとともに単回経口投与したときの T_{max} は、4 mg 細粒剤単独投与後に比べて約 1 時間遅延した。薬物動態の詳細は、2. 7. 1. 2. 3. 1 アップルソースの影響に記載した。

2.7.6.10.4 安全性*

2.7.6.10.4.1 臨床上の有害事象

臨床上の有害事象は24例中4例に5件報告された。その内訳は、4 mg 細粒剤投与時の傾眠及び背部痛各1件、4 mg CT 投与時の背部痛、咳嗽及び頭痛各1件であった。これらのうち4 mg 細粒剤投与時の傾眠は、副作用と判定された。すべての有害事象は、処置なく回復した。

2.7.6.10.4.2 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の有害事象は4 mg CT を投与された1例に2件報告された。その内訳はALT 及びAST 増加各1件であり、副作用と判定されたが、いずれも処置なく回復した。4 mg 細粒剤投与時に臨床検査値異常変動はなかった。

2.7.6.10.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.10.4.4 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

2.7.6.10.5 結論

空腹時におけるモンテルカスト細粒剤及びCT 投与は生物学的に同等であった。また、細粒剤をアップルソースとともに投与した際に、モンテルカストの薬物動態は臨床上有意味のある影響を受けなかった。更に、モンテルカスト細粒剤及びCT を成人に投与した際の忍容性は良好であった。

本試験の薬物動態及び安全性成績より、細粒剤は今後の成人及び小児試験に適する剤型と考えた。

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

モンテルカスト細粒剤の用量相関性を検討した [5.3.1.1.3]。試験方法を表 2.7.6.11 に示す。

表 2.7.6.11 用量相関性試験 [外国試験] の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の目的	1) モンテルカスト 2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤を単回経口投与した場合の血漿中薬物濃度推移を評価する。 2) モンテルカスト 2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤を単回経口投与した場合の用量相関性を評価する。 3) モンテルカスト 2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤の単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。
治験の種類	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験
対象疾患	健康成人男女 選択基準 1) 18 歳以上 45 歳以下の男性又は妊娠していない女性。妊娠可能な女性の場合は、治験開始前来院時の血清β-hCG 検査で妊娠していないことを確認する。また、少なくとも治験開始 14 日前から最終来院の 14 日後までの間、適切な二重障壁避妊法を用いることに同意した被験者。 2) 体重が、年齢及び身長に対する理想体重の±20%以内であり、かつ 50 kg 以上 90 kg 以下である被験者。 3) 既往歴、理学的検査及びスクリーニング臨床検査に基づき、健康と判断された被験者。 4) 治験手順を理解し、治験への参加に同意した被験者。 5) 治験期間及びフォローアップ期間を通じて、激しい運動（例えば、激しい又は普段行わないウエイトリフティング、ランニング、サイクリング等）を避けることに同意した被験者。 除外基準 1) 法的な同意年齢を下回る、又は精神的、法的に不適格な被験者。 2) 喫煙者。ただし、過去に喫煙歴があっても治験前 1 年以上禁煙していた場合は組入れ可能とする。 3) 治験開始前来院の前 14 日以内に、医師による処方の有無にかかわらず、定期的に薬物を使用した被験者、又は薬物、アルコール濫用（気晴らしで不法薬物、筋肉増強剤を使用した場合も含まれる）の既往歴のある被験者。更に、チトクローム P450 による代謝に影響を与えることが知られている薬物又は食物（特に、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、エリスロマイシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、ケトコナゾール又は他のアゾール類、グレープフルーツジュース）を避ける。 4) 心疾患、血管障害、肺疾患、重大な消化器異常／消化性潰瘍、肝疾患、神経疾患、内分泌疾患、腎疾患、又は重大な泌尿生殖器疾患の既往歴がある被験者。 5) 治験薬投与前 2 週間以内に実施された診察及び／又は臨床検査において、臨床的に重大な異常があった被験者。 6) 精神疾患の既往歴がある被験者。 7) 薬物又は食物に対して、多くの及び／又は重症のアレルギーの既往歴がある被験者。 8) モンテルカスト又はその添加物に対し過敏症の被験者。 9) 治験開始前 4 週間以内に、治験薬を服用する他の臨床試験に参加した被験者。 10) 治験開始前 4 週間以内に 500 mL 以上の失血又は献血をした被験者。 11) 1 日にカフェイン含有飲料を 6 杯以上摂取している被験者。 12) 異常又は極端な食事習慣がある被験者。 13) 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被験者。 14) 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被験者。 15) 経口避妊薬又はホルモン補充療法を受けている被験者。

表 2.7.6.11 用量相関性試験〔外国試験〕の方法（その2）

項 目	内 容																																																																																																																																																																																																																																																
組入れ症例数	16 例（男性：10 例、女性：6 例）																																																																																																																																																																																																																																																
使用薬剤	モンテルカスト 2 mg 、 4 mg 及び 6 mg 含有細粒剤																																																																																																																																																																																																																																																
用法・用量	治療 A：モンテルカスト 2 mg 細粒剤、治療 B：モンテルカスト 4 mg 細粒剤、治療 C：モンテルカスト 6 mg 細粒剤 空腹時に、治療 A、B、C のいずれかを 1 回ずつ、合計 3 回服用した。各服用の間には少なくとも 96 時間の休薬期間を設けた。それぞれの治験薬服用後に 250 mL の水を飲んだ。																																																																																																																																																																																																																																																
検査・観察項目	理学的検査、12 誘導心電図、バイタルサイン [血圧、心拍数、呼吸数、体温（口内又は鼓膜）]、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、血清β-hCG、尿中β-hCG、血漿中薬物濃度																																																																																																																																																																																																																																																
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="3"></th><th rowspan="3">治 験 前</th><th colspan="14">期間 1～3</th><th rowspan="3">投与 後^{*1}</th></tr><tr><th rowspan="2">投 与 前</th><th colspan="14">投与後時間</th></tr><tr><th>0.5</th><th>1</th><th>1.5</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12</th><th>16</th><th>24</th></tr><tr><td>既往歴／ 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><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>理学的検査</td><td>○^{*2}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>12 誘導心電図</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>○^{*3}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血清β-hCG</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*4}</td></tr><tr><td>尿中β-hCG</td><td></td><td>○^{*5}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*4}</td></tr><tr><td>バイタルサイン^{*6}</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>薬物／ アルコール検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血漿中薬物濃度^{*7}</td><td></td><td>○^{*8}</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td></tr><tr><td>食事／ジュース</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*9}</td><td></td><td>○^{*10}</td><td></td><td></td><td>○^{*10}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> ^{*1} 期間 3 の 7～14 日後実施、^{*2} 身長・体重を含む、^{*3} 期間 1 のみ、^{*4} 血清β-hCG（投与後 7～14 日）又は尿中β-hCG（投与後 14 日以降）のどちらか、^{*5} 投与 48 時間前までに実施、^{*6} 血圧、心拍数、呼吸数、体温、^{*7} 血漿 3 mL 以上採取するため 7 mL 採血、^{*8} 投与 3 時間前までに採取、^{*9} 採血後に 250 mL のアップルジュース、^{*10} 採血後に食事。																		治 験 前	期間 1～3														投与 後 ^{*1}	投 与 前	投与後時間														0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	既往歴／ 同意取得	○																	理学的検査	○ ^{*2}																○	12 誘導心電図	○																○	臨床検査	○	○ ^{*3}															○	血清β-hCG	○																○ ^{*4}	尿中β-hCG		○ ^{*5}															○ ^{*4}	バイタルサイン ^{*6}	○	○				○										○	○	薬物／ アルコール検査	○																	血漿中薬物濃度 ^{*7}		○ ^{*8}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			食事／ジュース						○ ^{*9}		○ ^{*10}			○ ^{*10}						
	治 験 前	期間 1～3														投与 後 ^{*1}																																																																																																																																																																																																																																	
		投 与 前	投与後時間																																																																																																																																																																																																																																														
			0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24																																																																																																																																																																																																																																			
既往歴／ 同意取得	○																																																																																																																																																																																																																																																
理学的検査	○ ^{*2}																○																																																																																																																																																																																																																																
12 誘導心電図	○																○																																																																																																																																																																																																																																
臨床検査	○	○ ^{*3}															○																																																																																																																																																																																																																																
血清β-hCG	○																○ ^{*4}																																																																																																																																																																																																																																
尿中β-hCG		○ ^{*5}															○ ^{*4}																																																																																																																																																																																																																																
バイタルサイン ^{*6}	○	○				○										○	○																																																																																																																																																																																																																																
薬物／ アルコール検査	○																																																																																																																																																																																																																																																
血漿中薬物濃度 ^{*7}		○ ^{*8}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																		
食事／ジュース						○ ^{*9}		○ ^{*10}			○ ^{*10}																																																																																																																																																																																																																																						
評価方法（項目） 及び評価基準	薬物動態 モンテルカスト 2 mg 、 4 mg 及び 6 mg 細粒剤の空腹時における単回経口投与後の薬物動態パラメータ [血漿中濃度—時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（t_{1/2}）] を症例ごとに算出した。 安全性 有害事象の集計、基準値から逸脱した臨床検査値の有意な異常変動に基づき、モンテルカスト 2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤の安全性及び忍容性を評価した。																																																																																																																																																																																																																																																
解析方法	3 期クロスオーバー試験に適した分散分析（ANOVA）モデルを用いて、2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤投与後の AUC _{0-∞} 及び C _{max} を用量 4 mg に標準化し比較した。ANOVA モデルの因子は、被験者、時期、投与群である。用量相関性を評価するため、用量を 4 mg に標準化した AUC _{0-∞} 及び C _{max} の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出し、あらかじめ規定した区間（0.70, 1.43）と比較した。																																																																																																																																																																																																																																																
実施施設																																																																																																																																																																																																																																																	
実施国	米国																																																																																																																																																																																																																																																
治験期間	平成 年 月																																																																																																																																																																																																																																																

2.7.6.11.1 症例の内訳

本試験の組入れ症例は 16 例で、15 例は治験を完了し、1 例は家庭の事情により同意を撤回したため中止した。安全性の評価は組入れ症例の全例を対象とし、薬物動態の評価は、中止例 1 例及び治験薬を適切に服用していない可能性のある 1 例を除外した 14 例を対象とした。

2.7.6.11.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 34 歳 (20～45 歳)、平均体重は 72.6 kg (51.3～88.9 kg)、性別は男性 10 例、女性 6 例、人種はヒスパニック 15 例、黒人 1 例であった。

2.7.6.11.3 薬物動態

モンテルカスト細粒剤 2 mg、4 mg 及び 6 mg を空腹時単回経口投与し、各用量で得られた $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を用量 4 mg に標準化して比較したところ、用量間で有意な差はなく、また $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量に比例して増加した。薬物動態の詳細は、127 試験；5.3.1.1.3 (2.7.1.2.4) に記載した。

2.7.6.11.4 安全性*

2.7.6.11.4.1 臨床上の有害事象

臨床上の有害事象は、2 mg 細粒剤を投与された 1 例に軽度の浮動性めまい 1 件が報告され、副作用と判定された。細粒剤 4 mg 及び 6 mg 投与時に有害事象はなかった。また、有害事象による中止はなかった。

2.7.6.11.4.2 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動はなかった。

2.7.6.11.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.11.4.4 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

2.7.6.11.5 結論

空腹時におけるモンテルカスト細粒剤投与後の薬物動態 ($AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}) は、2～6 mg の範囲で線形性が示された。また、モンテルカスト 2 mg、4 mg 及び 6 mg 細粒剤の単回投与における安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.12 6ヵ月以上2歳未満小児単回投与試験（136/138 試験；5.3.3.5.2）[外国試験]

6ヵ月以上2歳未満の小児用量（4 mg）の適切性を確認するため、6ヵ月以上2歳未満の小児気管支喘息患者を対象に、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の単回投与試験を実施した [5.3.3.5.2]。試験方法を表 2.7.6.12.1 に示す。

表 2.7.6.12.1 6ヵ月以上2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) モンテルカスト 4 mg 細粒剤投与後の 6 ヶ月以上 12 ヶ月（1 歳）未満、1 歳及び 6 ヶ月以上 2 歳未満小児の血漿中モンテルカスト濃度推移及び薬物動態パラメータをモンテルカスト 10 mg フィルムコーティング錠（FCT）投与後の成人の既存データと比較し評価する。 2) モンテルカスト 4 mg 細粒剤投与後の血漿中モンテルカスト濃度推移及び薬物動態パラメータを 6 ヶ月以上 1 歳未満及び 1 歳小児で比較し評価する。 3) 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児に 4 mg 細粒剤を単回投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。
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) 治験薬投与時に 6 ヶ月以上 2 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 6 kg 以上 15 kg 以下、かつ体重に対する身長が 5 から 95 パーセンタイル値以内の患者。 5) 1 ヶ月以上固形食を与えられた患者。 6) 医師によって喘息と診断された既往歴がある患者（すなわち、生後 8 週以降に、7 日間以上の間隔をおいて 3 回以上の喘鳴がある）。 注：細気管支炎の既往歴がある患者で、喘息様症状の既往歴がある場合は、以下の基準に基づき、組入れを可能とする。 「咳、喘鳴及び息切れを含むがこれらに限定されない、医師の診断による喘息又は喘息様症状の既往歴があり、喘息のコントロール薬を必要とする 6 ヶ月以上 2 歳未満の男児又は女児の患者。」 除外基準 1) 以下の既往歴が一つでも認められる患者。 嚢胞性線維症、結核、異物誤嚥、気管支肺異形成症、気管軟化症、気管食道瘻、胃食道逆流、百日咳、先天性心疾患 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（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、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) 市販薬又は治験薬のいずれかの投与に関連した、重篤で臨床的に重大な有害事象（血管浮腫、アナフィラキシー等）の既往歴がある患者。 8) 治験薬投与前 8 週間以内に、外科手術を受けたか、あるいは他の臨床試験に参加した患者。

表 2.7.6.12.1 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験〔外国試験〕の方法（その 2）

項 目	内 容																																																																																																									
対象疾患 （続き）	9) 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。 10) 治験薬投与前 14 日以内に、許可された喘息の薬物療法以外の薬剤を使用した患者。 11) アステミゾールを治験薬投与前 3 ヶ月以内に、又はテルフェナジン、ロラタジン、経口又は非経口副腎皮質ステロイド薬を治験薬投与前 10 日以内に使用した患者。 12) 治験薬投与前 10 日間以内に、テオフィリンを服用した患者。 13) 治験薬投与前 24 時間以内に、経口β刺激薬を服用した患者。																																																																																																									
組入れ症例数	32 例（6 ヶ月以上 1 歳未満：14 例、1 歳：18 例）																																																																																																									
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤																																																																																																									
用法・用量	モンテルカスト 4 mg 細粒剤をスプーン 1 杯のアップルソースに混ぜ、可能な限り速やかにかつ完全に服用した。																																																																																																									
検査・観察項目	理学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔又は鼓膜における体温）、臨床検査（血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画；血液生化学検査：AST、ALT、重炭酸塩、ビリルビン、BUN、Ca、Cl、クレアチニン、血糖、K、Na、総蛋白）、血漿中薬物濃度																																																																																																									
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="3"></th><th rowspan="3">治験薬 投与前</th><th colspan="6">1 日目</th><th>2 日目</th><th rowspan="3">投与 3～5 日後</th></tr><tr><th colspan="8">投与後時間</th></tr><tr><th>0</th><th>2.5</th><th>3</th><th>5</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>既往歴</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>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>臨床検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○^{*2}</td><td>○</td></tr><tr><td>治験薬投与</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^{*1}</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^{*1}</td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td></tr></table> ^{*1} 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。 ^{*2} スケジュール A の症例では投与 12 時間後に実施したこともある。		治験薬 投与前	1 日目						2 日目	投与 3～5 日後	投与後時間								0	2.5	3	5	8	12	24	同意取得	○									既往歴	○									理学的検査	○								○	バイタルサイン	○		○		○	○		○	○	臨床検査	○							○ ^{*2}	○	治験薬投与		○								血漿中薬物濃度測定 スケジュール A ^{*1}	○		○		○		○			血漿中薬物濃度測定 スケジュール B ^{*1}	○			○		○		○	
	治験薬 投与前			1 日目						2 日目		投与 3～5 日後																																																																																														
				投与後時間																																																																																																						
		0	2.5	3	5	8	12	24																																																																																																		
同意取得	○																																																																																																									
既往歴	○																																																																																																									
理学的検査	○								○																																																																																																	
バイタルサイン	○		○		○	○		○	○																																																																																																	
臨床検査	○							○ ^{*2}	○																																																																																																	
治験薬投与		○																																																																																																								
血漿中薬物濃度測定 スケジュール A ^{*1}	○		○		○		○																																																																																																			
血漿中薬物濃度測定 スケジュール B ^{*1}	○			○		○		○																																																																																																		
評価方法（項目） 及び評価基準	薬物動態 6 ヶ月以上 2 歳未満小児患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ〔血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{pop}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、見かけの消失半減期（t_{1/2}）〕を母集団薬物動態解析により算出した。t_{1/2} と投与 24 時間後の血中濃度（C_{24hr}）以外のすべてのパラメータは非線形混合効果モデルを用いて算出した。t_{1/2} の算出には線形混合効果モデルを用いた。C_{24hr} は投与 24 時間後の採血点を含む採血スケジュール（スケジュール B）に無作為に割り付けた 12 例の患者の測定値を平均して算出した。また、クリアランス（CI/F）も母集団薬物動態解析により算出した。主要な比較として、6 ヶ月以上 2 歳未満小児患者の 4 mg 細粒剤投与後の AUC_{pop} と、成人被験者の 10 mg FCT 投与後の AUC_{pop}（既存データ：034 試験；5.4.8 承認時概要 321 頁）の比較を実施した。 安全性及び忍容性 有害事象の集計、基準値から逸脱した臨床検査値の臨床的重要性の評価、バイタルサイン及び理学的検査より判断した。																																																																																																									

表 2.7.6.12.1 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験〔外国試験〕の方法（その 3）

項 目	内 容
解析方法	薬物動態 136 試験（米国）及び 138 試験（米国以外の複数国）；5.3.3.5.2 の患者データの統計解析を実施した。患者は 2 つの採血スケジュール（スケジュール A 又は B）のうちのいずれかに無作為に割り付けた。モンテルカストの血漿中薬物濃度推移の検討は母集団薬物動態解析により行った。血漿中薬物濃度推移のフィッティングには 1 次吸収及び消失を仮定した 1-コンパートメントモデル（PK モデル）を用いた。本解析で算出した AUC _{pop} は、同様に解析した成人の 10 mg FCT 投与時の AUC _{pop} （既存データ：034 試験；5.4.8 承認時概要 321 頁）と比較した。中間解析を実施したため、AUC _{pop} の比はすべて 90%信頼区間（CIs）ではなく、95%CI を用いた。AUC _{pop} 比（小児／成人）の 95%CI はあらかじめ設定した区間（0.50, 2.00）で評価した。モンテルカストの治療域は広いことから、同等性の区間としてこの区間を選択したことは妥当と考えた。各パラメータについて要約統計量を算出した。年齢別のサブグループ解析を実施した。 安全性及び忍容性 安全性と忍容性を有害事象のまとめと臨床検査値の臨床的な検討により評価した。
実施施設	他、計 5 施設（米国 1 施設、米国外 4 施設）
実施国	米国、チリ、ペルー、コロンビア、ブラジル
治験期間	平成 年 月～平成 年 月

2.7.6.12.1 用法・用量の設定根拠

成人（036 試験；5.4.8 承認時概要 322 頁）、6 歳以上小児（036 試験；5.4.8 承認時概要 322 頁及び 039 試験；5.4.8 承認時概要 322 頁）及び 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験（066 試験；5.3.3.5.1（2.7.6.7））成績を用いて血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）と体重の関係を回帰分析した。得られた関係式を利用して 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児の標準体重範囲での AUC_{0-∞}が成人に臨床推奨用量（10 mg FCT）を投与した際の AUC_{0-∞}に最も近づく用量を推定したところ、4 mg と算出された。そこで、本用量 4 mg を用いて薬物動態データを収集し、用量 4 mg の妥当性を確認するため本試験を実施した。

2.7.6.12.2 症例の内訳

本試験の組入れ症例は 32 例で、6 ヶ月以上 1 歳未満が 14 例、1 歳が 18 例であった。薬物動態の評価は、32 例中 26 例を対象とした。薬物動態の評価対象から除外した 6 例の内訳は、本剤全量を服用できなかった 1 例、本剤服用後 10 分以内にアップルソースを吐き出したため中止した 1 例、12 時間後の血液検体が得られなかった 2 例、PK モデルによる数値計算ができなかった 2 例であった。安全性の評価は、32 例すべてを対象とした。ただし、1 例については、すべての採血スケジュールを終了したが安全性の最終評価時に来院しなかったため、薬物動態及び安全性の評価には含めたが、試験終了後の安全性の評価から除外した。

2.7.6.12.3 患者背景

本試験に組み入れられた症例の平均月齢は 14 ヶ月（6～23 ヶ月）、平均体重は 10.4 kg（7.9～13.4 kg）、性別は男児 14 例、女児 18 例、人種は白人 10 例、ヒスパニック 9 例、黒人 5 例、混血 8 例であった。

2.7.6.12.4 薬物動態

成人に 10 mg FCT を投与したときの AUC_{pop}（既存データを母集団薬物動態解析法により再解析）に対する 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を空腹時単回経口投与したときの AUC_{pop} の平均比は 1.26、95%信頼区間は（1.02, 1.54）であり、あらかじめ規定した区間（0.50, 2.00）の範囲内であった。また、6 ヶ月以上 1 歳未満と 1 歳小児喘息患者の AUC_{pop} はほぼ同様であった。年齢又は体重と PK モデルを用いて推定した AUC_{pop} との間に関係はなかった。薬物動態の詳細は、136/138 試験；5.3.3.5.2 に記載した。

2.7.6.12.5 安全性

2.7.6.12.5.1 臨床上の有害事象

臨床上の有害事象を表 2.7.6.12.2 に示す。臨床上の有害事象は 32 例中 13 例に 22 件報告された。これらのうち傾眠 2 例及び下痢 3 例は副作用と判定されたが、いずれも軽度であった。有害事象による中止は、本剤服用後 10 分以内に嘔吐が発現した 1 例で、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.6.12.2 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験〔外国試験〕における臨床上の有害事象

安全性評価対象例数	32	
有害事象発現例数（%）	13（40.6）	
	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害		
鼻咽喉炎	3	9.4
インフルエンザ様疾患	2	6.3
挫傷	1	3.1
脱水	1	3.1
コクサッキーウイルス感染	1	3.1
化膿性分泌物	1	3.1
消化管障害		
下痢	6	18.8
嘔吐	2	6.3
悪心	1	3.1
神経系障害		
傾眠	2	6.3
呼吸器系障害		
喘息	1	3.1
気管支炎	1	3.1

日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.6.12.5.2 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の有害事象は3例に4件報告された。その内訳は血中尿素増加、好中球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少各1件で、いずれも本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.12.5.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.12.5.4 重篤な有害事象

臨床上の重篤な有害事象を表2.7.6.12.3及び表2.7.6.12.4に示す。臨床上の重篤な有害事象は1例に1件報告されたが、治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.12.3 6ヵ月以上2歳未満小児単回投与試験〔外国試験〕における臨床上の重篤な有害事象

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	発現日	持続日数	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
279	男	20ヵ月	脱水	7日	2日	中等度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.6.12.4 6ヵ月以上2歳未満小児単回投与試験〔外国試験〕における臨床上の重篤な有害事象の詳細

症例番号	性別	年齢	重篤な有害事象	発現日	持続日数	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
279	男	20ヵ月	脱水	7日	2日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（279）は、20ヵ月齢の男児で、喘息、中耳炎、感染性クループ、肺炎、水痘、毛包炎、上気道感染、ウイルス感染後疲労症候群の病歴があった。患者は治療期開始7日目（20■年■月■日）に脱水で入院した。電解質と乳酸ナトリウムにより治療を行い、翌日（20■年■月■日）回復した。脱水の程度は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験は継続された。治験担当医師は、脱水は軽度の悪心と嘔吐によるもので、この悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は「なし」と判定した。継続治療には、喘息に対する治療としてフルチカゾン及びアルブテロールを投与した。									

2.7.6.12.6 結論

6ヵ月以上2歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を単回経口投与したときの AUC_{pop} は、成人に 10 mg FCT を単回経口投与したときの AUC_{pop} の 1.26 倍であり、その

95%信頼区間（1.02, 1.54）はあらかじめ規定した範囲内（0.50, 2.00）であった。また、安全性に関して、本剤に関連した重大な臨床上の有害事象や臨床検査値異常変動はなかった。

以上より、6 ヶ月以上 2 歳未満の小児気管支喘息患者の用量は、モンテルカスト 4 mg が妥当であると判断した。

2.7.6.13 6ヵ月以上2歳未満小児二重盲検比較試験（176試験；5.3.5.1.3）〔外国試験〕

6ヵ月以上2歳未満の小児気管支喘息患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施し、モンテルカスト 4 mg の安全性及び忍容性をプラセボと比較した〔5.3.5.1.3〕。試験方法を表 2.7.6.13.1 に示す。

表 2.7.6.13.1 6ヵ月以上2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
試験の目的	1) 6ヵ月以上2歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカストを6週間投与した際の安全性及び忍容性を、プラセボと比較する。 2) 6ヵ月以上2歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカストを6週間投与した際の有効性を、探索的評価項目を用いて、プラセボと比較する。
試験の種類	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) 6ヵ月以上2歳未満の男児又は女児の患者。 2) 身長及び体重がその年齢の5～95パーセンタイル値以内の患者。 3) 保護者より文書による同意が得られ、保護者が試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。 4) 既往歴、理学的検査及び通常の臨床検査結果に基づき、良好かつ安定した健康状態であると判断された患者。 5) 1ヵ月以上固形食を与えられた患者。 6) 試験開始前来院の前に、1週間以上アップルソース又はリンゴを含んだ食物を与えられた患者。 7) 保護者が喘息カレンダーを読み、理解できる。 8) 生後8週以降試験開始前来院の前までに、3回以上の喘息又は喘息様症状（咳嗽、喘鳴音、息切れ等、ただしこれらに限定されない）があった患者。 9) GINA ガイドラインの Step 2 以上の喘息症状があった患者。 除外基準 1) 試験担当医師により、文書による同意を得ることが精神的、法的に不適格であると判断された保護者を持つ患者。 2) 入院患者。 3) 試験開始前来院の8週間以内に試験薬、市販薬又はワクチンを使用した臨床試験に参加した患者。 4) 試験開始前来院の4週間以内に、何らかの大手術を受けた患者。 5) リンゴ又はアップルソースにアレルギーがある患者。 6) 早産であった患者（妊娠28週未満）。 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) 過去に挿管又は機械的人工呼吸を必要とした患者。 9) 試験開始前来院の2週間以内に、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) 試験開始前来院の際に、上気道又は下気道感染の徴候・症状が消失していない患者。 11) 嚢胞性線維症、結核、異物誤嚥、気管支肺異形成症、気管軟化症、気管食道瘻、胃食道逆流、百日咳及び先天性心疾患の既往歴がある患者。 12) 市販薬又は試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試験薬に対して過敏症の患者。 13) 直ちに生命を脅かす可能性がある疾患又は先天的障害（例えば、不整脈、先天性心疾患、不安定型糖尿病、治癒していない又は過去3ヵ月以内に治療された新生物）、試験への参加又は試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。

表 2. 7. 6. 13. 1 6 ヶ月以上 2 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）	14) 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。 15) 治験開始前来院の 2 週間以内に、チトクローム P450 の代謝を阻害又は誘導することが知られている薬剤（フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピン、エリスロマイシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、ケトコナゾール[又は他のアゾール類]）を使用した患者。 16) 治験開始前来院の 3 ヶ月以内にアステミゾールを服用した患者、又は 2 週間以内に、テルフェナジン、ケトチフェン、抗コリン薬、ロラタジンを使用した患者。 17) 治験開始前来院の 2 週間以内に、経口又は非経口副腎皮質ステロイド薬を使用した患者。 18) 治験開始前来院の 2 週間以内に、テオフィリン又は抗コリン薬を使用した患者。 19) 治験開始前来院の 2 週間以内に、抗ロイコトリエン薬を使用した患者。 20) 治験開始前来院の 2 週間以内に、吸入／噴霧のクロモリン又はネドクロミルを増量又は新規に使用した患者。 21) 治験開始前来院の 2 週間以内に吸入／噴霧の副腎皮質ステロイド薬を増量又は新規に使用した患者。 注：治験開始前来院の 2 週間以上前に、一定の 1 日投与量での吸入／噴霧の副腎皮質ステロイド薬又は吸入／噴霧のクロモリン、又はネドクロミルの使用を開始している患者には、継続使用を許可した。投与量は期間中一定とした。 22) 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。 23) 喘息カレンダーへの適切なデータの記録など、決められた試験手順を遵守することができない、又は了解しない患者及び保護者。
組入れ症例数	モンテルカスト群：175 例、プラセボ群：81 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤、プラセボ細粒剤
用法・用量	モンテルカスト 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕方、スプーン 1 杯のアップルソースとともに投与した。
投与期間	観察期：1 週間、治療期：6 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使用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：治験参加前から吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬を使用中の患者の治験への参加は可能とした。用量は、治験開始前来院の 2 週間以上前から治験期間中は一定とした。 3) 吸入／噴霧クロモリン及びネドクロミル：治験参加前から吸入／噴霧クロモリン又はネドクロミルを使用中の患者の治験への参加は可能とした。用量は、治験開始前来院の 2 週間以上前から治験期間中は一定とした。 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、又は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、ネドクロミル（前記の規定以外）、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）を含む市販薬又は処方薬。 喘息が悪化した際の治療薬 喘息が悪化した場合の緊急処置として、下記経口副腎皮質ステロイド薬の使用は可能とした：プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン。 その他の薬物療法 その他の併用薬（抗生物質を含む）は以下の例外及び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及びエリスロマイシンの使用は禁止した。 2) チトクローム P450 の代謝を阻害又は誘導することが知られている薬剤（ケトコナゾール又は他のアゾール類、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピン）は禁止した。更に、アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬に過敏症であるか又は使用歴のない患者に、これらの薬剤の使用は禁止した。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。

表 2.7.6.13.1 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験〔外国試験〕の方法（その 3）

項 目	内 容																																																																		
検査・観察項目	有害事象、理学的検査、バイタルサイン、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、重炭酸塩、BUN、Ca、Na、K、Cl、クレアチニン、血糖、総蛋白（アルブミン）、総ビリルビン〕、喘息カレンダー* による観察（経口ステロイド薬の使用、予定外の来院、β刺激薬の使用）、末梢血中好酸球数																																																																		
検査・観察時期	<table><tr><th></th><th>観察期</th><th colspan="4">治療期</th></tr><tr><th>週</th><th>-1</th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th></tr><tr><td>来院回数</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>同意取得</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></tr><tr><td>身長／体重</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血圧</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></tr><tr><td>血漿中薬物濃度測定</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>喘息カレンダー（交付）</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>喘息カレンダー（回収）</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>		観察期	治療期				週	-1	0	2	4	6	来院回数	1	2	3	4	5	同意取得	○					バイタルサイン	○	○	○	○	○	身長／体重	○				○	血圧	○				○	臨床検査	○				○	血漿中薬物濃度測定					○	喘息カレンダー（交付）	○	○	○	○		喘息カレンダー（回収）		○	○	○	○
	観察期	治療期																																																																	
週	-1	0	2	4	6																																																														
来院回数	1	2	3	4	5																																																														
同意取得	○																																																																		
バイタルサイン	○	○	○	○	○																																																														
身長／体重	○				○																																																														
血圧	○				○																																																														
臨床検査	○				○																																																														
血漿中薬物濃度測定					○																																																														
喘息カレンダー（交付）	○	○	○	○																																																															
喘息カレンダー（回収）		○	○	○	○																																																														
評価方法（項目） 及び評価基準	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。 探索的有効性 1) 喘息カレンダー* に基づく評価 （1）β刺激薬を使用しなかった日数の割合：治療期間中にβ刺激薬を使用しなかった日数を治療日数で割った割合。 （2）1 日のβ刺激薬使用回数：治療期間中にβ刺激薬を使用した回数の合計を治療日数で割った回数。 （3）喘息悪化により来院した患者の割合：喘息症状悪化のため、予定された来院日以外に 1 回以上来院した患者の割合。 （4）緊急用ステロイド薬を使用した患者の割合：喘息症状悪化の救急処置として、経口副腎皮質ステロイド薬を 1 回以上使用した患者の割合。 （5）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割合。喘息発作とは、喘息症状悪化のため何らかの健康管理施設を利用した場合（例えば、治験担当医師以外の医師、救急室又は救急病院の受診）、又は経口副腎皮質ステロイド薬を使用した場合を指す。 （6）喘息悪化による治験の中止率：喘息症状が悪化したために治験を中止した患者の割合。 2) その他の評価 末梢血中好酸球数：ベースラインからの変化量。																																																																		
解析方法	安全性 有害事象発現率については、Fisher の直接確率法により群間比較を行った。 探索的有効性 連続量の評価項目については、治療群、治験実施国、年齢群（1 歳未満、1 歳以上）及び併用薬剤を因子とする分散分析又は共分散分析により解析した。離散量の評価項目については、Fisher の直接確率法により解析した。																																																																		
実施施設	65 施設（米国 29 施設、その他 36 施設）																																																																		
実施国	アフリカ、アジア、ヨーロッパ、北米及び南米の計 22 ヶ国																																																																		
治験期間	平成 年 月～平成 年 月																																																																		

* 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児を対象とした試験用に作成された喘息日記

2.7.6.13.1 用法・用量の設定根拠

6 ヶ月以上 2 歳未満小児における薬物動態試験（136/138 試験；5.3.3.5.2（2.7.6.12））の 25 例を対象とした中間解析結果において、母集団薬物動態解析により得られたモンテルカスト 4 mg 投与後の AUC_{pop} は成人に 10 mg を投与した際の 1.3 倍（95%信頼区間：1.01, 1.66）であり、あらかじめ臨床上許容できると規定した範囲内（0.50, 2.00）であったことから、本試験の用量を 4 mg とした。また、食事摂取によって、モンテルカストの薬物動態は臨床的に問題となるような影響を受けない（5.4.8 承認時概要 321、322 頁及び 090 試験；2.7.1.2.3.1）ことから、食事のタイミングにかかわらず、スプーン 1 杯のアップルソースとともに投与した。更に、喘息症状が最も発現しやすい早朝の時間帯に、モンテルカストの血漿中濃度を最大にするため、夕方投与とした。

2.7.6.13.2 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.13.2 に示す。組入れ症例 256 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、治療期の喘息カレンダーのデータが欠落している症例（モンテルカスト群：1 例）を喘息カレンダーに基づく評価から除外し、観察期又は治療期の末梢血中好酸球数のデータがない患者（モンテルカスト群：16 例、プラセボ群：10 例）を末梢血中好酸球数の解析から除外した。

組入れ症例 256 例			
モンテルカスト群 175 例		プラセボ群 81 例	
安全性評価対象例 256 例			
モンテルカスト群 175 例		プラセボ群 81 例	
探索的有効性評価除外例			
評価項目		モンテルカスト群	プラセボ群
喘息カレンダーに基づく評価項目		1 例	0 例
末梢血中好酸球数		16 例	10 例
探索的有効性評価対象例			
評価項目	モンテルカスト群	プラセボ群	合計
喘息カレンダーに基づく評価項目	174 例	81 例	255 例
末梢血中好酸球数	159 例	71 例	230 例

図 2.7.6.13.2 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験〔外国試験〕の症例の内訳

本試験における中止例を表 2.7.6.13.3 に示す。中止例は 13 例（5.1%）で、その内訳はモンテルカスト群が 6 例（3.4%）、プラセボ群が 7 例（8.6%）であった。有害事象の発現による中止は、モンテルカスト群及びプラセボ群とも 3 例（それぞれ 1.7%及び 3.7%）であった。

表 2.7.6.13.3 6 ヶ月以上 2 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		175	81	256
中止例数		6 (3.4)	7 (8.6)	13 (5.1)
中止理由	有害事象の発現	3 (1.7)	3 (3.7)	6 (2.3)
	治験実施計画書からの逸脱	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.2)
	来院せず	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
	患者の転居	0	1 (1.2)	1 (0.4)
	同意の撤回	0	1 (1.2)	1 (0.4)

例数（%）：（ ）内は発現率

2.7.6.13.3 患者背景

安全性評価対象例 256 例の患者背景を表 2.7.6.13.4 に、喘息の重症度を表 2.7.6.13.5 に示す。平均月齢は 14.6 ヶ月で、84 例（32.8%）が 1 歳未満であった。モンテルカスト群及びプラセボ群の患者背景に、投与群間で大きな差はなかった。喘息の重症度は、保育園等での活動に喘息が影響を与えた日数、経口副腎皮質ステロイド薬を使用したコース数、及び喘息悪化のため救急室を受診した回数から判断すると、プラセボ群よりモンテルカスト群に重症例が多かった。

表 2.7.6.13.4 6 ヲ月以上 2 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		175	81
年齢（月）	6 ヲ月以上 1 歳未満	51（29.1）	33（40.7）
	1 歳以上 2 歳未満	124（70.9）	48（59.3）
	平均±標準偏差	14.90±4.70	14.05±5.22
	中央値	15.00	13.00
	範囲	6.00～24.00	6.00～24.00
体重（kg）	平均±標準偏差	10.85±1.76	10.62±1.91
	中央値	10.80	10.43
	範囲	6.86～17.01	7.50～14.29
身長（cm）	平均±標準偏差	78.42±5.75	77.70±6.62
	中央値	78.00	78.00
	範囲	65.00～90.60	65.00～91.44
性別	男児	116（66.3）	59（72.8）
	女児	59（33.7）	22（27.2）
人種	黒人	10（ 5.7）	5（ 6.2）
	ヒスパニック	31（17.7）	17（21.0）
	その他	34（19.4）	12（14.8）
	白人	100（57.1）	47（58.0）
併用薬	なし	72（41.1）	31（38.3）
	吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬	87（49.7）	41（50.6）
	クロモリン	16（ 9.1）	9（11.1）

例数（％）：（ ）内は割合

表 2.7.6.13.5 6 ヲ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験〔外国試験〕の観察期における喘息の重症度

	M 群		P 群	
	N	平均	N	平均
過去 1 年間に保育園等を欠席した日数（日）	75	20.97	39	20.42
過去 1 年間に保育園等での活動に喘息が影響を与えた日数（日）	74	28.82	39	19.92
過去 1 年間に経口副腎皮質ステロイド薬を使用したコース数（コース）	175	1.57	80	1.45
過去 1 年間に経口副腎皮質ステロイド薬を使用した日数（日）	174	7.52	79	7.37
過去 1 年間に喘息悪化のため予定外に健康管理者を訪問した回数（回）	173	6.51	80	6.53
過去 1 年間に喘息悪化のため救急室を受診した回数（回）	175	1.98	80	1.60
過去 1 年間に喘息悪化のため病院を受診した回数（回）	175	0.68	80	0.69

M 群：モンテルカスト群 P 群：プラセボ群 N：症例数

2.7.6.13.4 安全性

2.7.6.13.4.1 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 2.7.6.13.6 及び 7 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 75.4%（132/175 例）、プラセボ群が 76.5%（62/81 例）、副作用発現率は、モンテルカスト群が 8.6%（15/175 例）、プラセボ群が 7.4%（6/81 例）で、いずれもほぼ同様であ

り、両群間に差はなかった。

10%以上の頻度で発現した有害事象は、上気道感染（モンテルカスト群：32.0%、プラセボ群：21.0%）[以下同様]、喘息（18.9%、22.2%）、発熱（13.1%、13.6%）、下痢（10.9%、12.3%）及び嘔吐（8.6%、11.1%）であった。また、1.0%以上の頻度で発現した副作用は、下痢（モンテルカスト群：1.7%、プラセボ群：1.2%）[以下同様]、運動過多（1.1%、0.0%）、喘息（1.1%、0.0%）、湿疹（1.1%、0.0%）、発疹[rash]（1.1%、0.0%）、睡眠障害（0.6%、2.5%）、不眠症（0.0%、2.5%）、無力症（0.0%、1.2%）及び発疹[exanthema]（0.0%、1.2%）であった。

有害事象による中止例は、モンテルカスト群が3例（1.7%）、プラセボ群が3例（3.7%）であった。このうち、モンテルカスト群の3例（1.7%）、プラセボ群の2例（2.5%）は副作用による中止例であった。

表 2.7.6.13.6 6ヵ月以上2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	175		81	
有害事象発現例数（%）	132（75.4）		62（76.5）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	72	41.1	28	34.6
無力症	0		1	1.2
挫傷	1	0.6	1	1.2
脱水	1	0.6	0	
過量投与	1	0.6	0	
発熱	23	13.1	11	13.6
真菌感染	0		1	1.2
人による咬傷	1	0.6	0	
感染	0		1	1.2
インフルエンザ様疾患	0		3	3.7
単径ヘルニア	1	0.6	0	
裂傷	1	0.6	0	
損傷	2	1.1	0	
上気道感染	56	32.0	17	21.0
ウイルス感染	1	0.6	2	2.5
心・血管系障害	0		1	1.2
斑状出血	0		1	1.2
消化管障害	38	21.7	22	27.2
大腸炎	1	0.6	0	
便秘	1	0.6	1	1.2
歯の障害	1	0.6	0	
下痢	19	10.9	10	12.3
鼓腸	0		1	1.2
胃炎	0		1	1.2
胃腸炎	3	1.7	3	3.7
胃腸障害	1	0.6	0	
細菌性胃腸炎	1	0.6	1	1.2
悪心	0		1	1.2
口腔カンジダ症	2	1.1	1	1.2
口腔内軟組織障害	1	0.6	0	
麻痺性イレウス	0		1	1.2
嘔吐	15	8.6	9	11.1
眼、耳、鼻、咽頭障害	52	29.7	26	32.1
アレルギー性結膜炎	1	0.6	0	
アレルギー性鼻炎	5	2.9	2	2.5
細菌性結膜炎	0		1	1.2
結膜炎	4	2.3	5	6.2
鼻出血	1	0.6	1	1.2
鼻閉	2	1.1	1	1.2
鼻漏	3	1.7	0	
上咽頭障害	0		1	1.2
耳感染	5	2.9	3	3.7
中耳炎〔otitis media〕	15	8.6	5	6.2
咽頭炎	14	8.0	6	7.4
鼻炎	8	4.6	3	3.7
中耳炎〔Serous otitis media〕	1	0.6	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 2.7.6.13.6 6ヵ月以上2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	175		81	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
眼、耳、鼻、咽頭障害（続き）				
副鼻腔炎	3	1.7	2	2.5
扁桃炎	4	2.3	0	
ウイルス性結膜炎	0		1	1.2
免疫障害	3	1.7	0	
過敏症〔allergy〕	1	0.6	0	
食物アレルギー	1	0.6	0	
過敏症〔hypersensitivity reaction〕	1	0.6	0	
代謝／栄養障害	3	1.7	2	2.5
アシドーシス	0		1	1.2
食欲不振	1	0.6	1	1.2
食欲障害	2	1.1	0	
神経系障害	4	2.3	4	4.9
アカシジア	1	0.6	0	
運動過多	2	1.1	0	
不眠症	1	0.6	2	2.5
睡眠障害	1	0.6	2	2.5
精神障害	2	1.1	0	
易刺激性	2	1.1	0	
呼吸器系障害	57	32.6	26	32.1
吸引	1	0.6	0	
喘息	33	18.9	18	22.2
細気管支炎	0		1	1.2
気管支炎	7	4.0	5	6.2
気管支痙攣	1	0.6	0	
咳嗽	8	4.6	2	2.5
下気道感染	2	1.1	1	1.2
慢性気管支炎	1	0.6	0	
肺炎	1	0.6	0	
肺うっ血	1	0.6	0	
気道感染	2	1.1	1	1.2
頻呼吸	1	0.6	0	
気管炎	0		1	1.2
気管気管支炎	1	0.6	1	1.2
閉塞性気道障害	1	0.6	0	
喘鳴音	5	2.9	1	1.2
皮膚／皮膚付属器官障害	22	12.6	11	13.6
接触性皮膚炎	1	0.6	0	
皮膚カンジダ	1	0.6	0	
おむつ皮膚炎	0		1	1.2
湿疹	3	1.7	1	1.2
発疹〔exanthema〕	0		1	1.2
膿皮症	1	0.6	0	
発疹〔rash〕	9	5.1	5	6.2
ばら疹	0		1	1.2

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 2.7.6.13.6 6ヵ月以上2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	175		81	
	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）				
皮膚病変	6	3.4	0	
癩風	1	0.6	0	
蕁麻疹	1	0.6	0	
水痘	1	0.6	0	
有毒性咬傷	0		1	1.2
ウイルス性発疹	0		1	1.2
泌尿生殖器系障害	1	0.6	0	
尿路感染	1	0.6	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 2.7.6.13.7 6ヵ月以上2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	175		81	
副作用発現例数 (%)	15 (8.6)		6 (7.4)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不特定全身障害	0		1	1.2
無力症	0		1	1.2
消化管障害	5	2.9	1	1.2
便秘	1	0.6	0	
下痢	3	1.7	1	1.2
嘔吐	1	0.6	0	
代謝／栄養障害	1	0.6	0	
食欲不振	1	0.6	0	
神経系障害	4	2.3	4	4.9
アカシジア	1	0.6	0	
運動過多	2	1.1	0	
不眠症	0		2	2.5
睡眠障害	1	0.6	2	2.5
精神障害	1	0.6	0	
易刺激性	1	0.6	0	
呼吸器系障害	2	1.1	0	
喘息	2	1.1	0	
皮膚／皮膚付属器官障害	5	2.9	1	1.2
湿疹	2	1.1	0	
発疹 [exanthema]	0		1	1.2
発疹 [rash]	2	1.1	0	
蕁麻疹	1	0.6	0	

日本語版 MedDRA ver. 6.1

2.7.6.13.4.2 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 2.7.6.13.8 及び表 2.7.6.13.9 に示す。組入れ症例 256 例のうち、組入れ後に臨床検査を 1 回以上実施した 249 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 4.1% (7/170 例)、プラセボ群が 1.3% (1/79 例) で、投与群間に有意差はなかった。副作用発現率はモンテルカスト群が 2.4% (4/170 例) で、プラセボ群では副作用は発現しなかった。

有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.6.13.8 6ヵ月以上2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	170		79	
有害事象発現例数（%）	7（4.1）		1（1.3）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液生化学検査	5/169	3.0	0/78	
ALT 増加	2/168	1.2	0/75	
AST 増加	3/169	1.8	0/75	
高血糖	1/165	0.6	0/75	
低血糖症	1/165	0.6	0/75	
血中アルブミン増加	1/169	0.6	0/75	
血中クレアチニン増加	2/169	1.2	0/77	
総蛋白増加	1/169	0.6	0/76	
血液学的検査	5/163	3.1	1/74	1.4
白血球数減少	2/163	1.2	0/73	
白血球数増加	1/163	0.6	0/73	
リンパ球数減少	1/163	0.6	0/74	
好中球数減少	1/163	0.6	1/74	1.4
血小板数減少	2/155	1.3	0/71	
血小板数増加	1/155	0.6	0/71	

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 2.7.6.13.9 6ヵ月以上2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	170		79	
副作用発現例数（%）	4（2.4）		0	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液生化学検査	4/169	2.4	0/78	
ALT 増加	2/168	1.2	0/75	
AST 増加	3/169	1.8	0/75	
低血糖症	1/165	0.6	0/75	
血中アルブミン増加	1/169	0.6	0/75	
血中クレアチニン増加	1/169	0.6	0/77	
総蛋白増加	1/169	0.6	0/76	
血液学的検査	3/163	1.8	0/74	
白血球数減少	2/163	1.2	0/73	
リンパ球数減少	1/163	0.6	0/74	
好中球数減少	1/163	0.6	0/74	
血小板数減少	2/155	1.3	0/71	

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

2.7.6.13.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.13.4.4 重篤な有害事象

臨床上の重篤な有害事象を表 2.7.6.13.10 及び表 2.7.6.13.11 に示す。臨床上の重篤な有害事象はモンテルカスト群の 7 例（4.0%）及びプラセボ群の 1 例（1.2%）に、計 9 件報告されたが、いずれも治験担当医師により薬剤との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなく、また、重篤な有害事象による中止例もなかった。

表 2.7.6.13.10 6 ヲ月以上 2 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

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	1 日投与 量（mg）	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との因 果関係	処置	転帰
モンテルカスト群										
280	女	8	過量投与	8	36 日	1 時間	軽度	なし	なし	回復
281	男	18	吸引	-	37 日	2 日	中等度	なし	休薬	回復
282	男	7	下痢 脱水	4	12 日	6 日	中等度	なし	なし	回復
				-	16 日	2 日	中等度	なし	休薬	回復
283	女	10	尿路感染	4	24 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
284	女	11	喘息	-	53 日	5 日	重度	たぶんなし	なし	回復
285	男	13	臍径ヘルニア	4	23 日	継続	中等度	なし	なし	未回復
286	男	18	肺炎	4	11 日	4 日	重度	たぶんなし	なし	回復
プラセボ群										
287	男	17	細気管支炎	-	30 日	3 日	中等度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1 - : 投薬せず

表 2.7.6.13.11 6 ヲ月以上 2 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（その 1）

モンテルカスト群										
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	1 日投与 量 (mg)	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
280	女	8	過量投与	8	36 日	1 時間	軽度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（280）は、8 ヲ月齢の女児で、喘息の病歴があった。患者は 20 年 月 日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 36 日目に 4 mg 細粒剤の 2 倍量である 8 mg を服用した。治療期開始 44 日目の定期来院時には、症状の発現は認められなかった。過量投与の程度は軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。患者は 44 日間で治験を終了した。										
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	1 日投与 量 (mg)	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
281	男	18	吸引	-	37 日	2 日	中等度	なし	休薬	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（281）は、18 ヲ月齢の男児で、喘息の病歴があった。患者は 20 年 月 日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 36 日目にクルミをのどに詰まらせて入院した。当日、気管支鏡により異物は除去された。治験薬投与は、その日のみ中止された。本事象の程度は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。患者は 47 日間で治験を終了した。										
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	1 日投与 量 (mg)	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
282	男	7	下痢	4	12 日	6 日	中等度	なし	なし	回復
			脱水	-	16 日	2 日	中等度	なし		休薬
重篤な有害事象の詳細										
本症例（282）は、7 ヲ月齢の男児で、喘息、湿疹、アレルギー性鼻炎、貧血、下痢の病歴があった。患者は 20 年 月 日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 11 日目に下痢と発熱を発現した。治療期開始 13 日目に脱水症状を示し、15 日目に脱水により入院した。便培養の結果、本事象は赤痢によるものであることが確認された。治験薬投与は、入院初日のみ中止された。下痢と脱水は重篤で、その程度は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治療期開始 16 日目に回復し、翌日退院した。患者は 38 日間で治験を終了した。										

-：投薬せず

表 2.7.6.13.11 6 ヶ月以上 2 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（その 2）

モンテルカスト群（続き）										
症例 番号	性別	月齢	重篤な有害事象	1 日投与 量（mg）	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
283	女	10	尿路感染	4	24 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（283）は、10 ヶ月齢の女児で、喘息、耳感染、胃腸逆流の病歴があった。患者は 20■■年■■月■■日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 10 日前に尿路感染とそれに伴う発熱、熱性痙攣を発現した。尿路感染は 14 日間持続した。治療期開始 14 日目に別の尿路感染を発現、23 日目に症状が悪化し、翌日（治療期開始 24 日目）入院した。セフトリアキソンとセフォタキシム静注により治療された（治療期開始 24～26 日目）。尿路感染は重篤で、その程度は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治療期開始 26 日目に回復し、退院した。患者は 37 日間で治験を終了した。なお、治験終了後の臨床検査の結果、臨床検査値の有害事象（白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が報告された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は「否定できない」と判定された。12 日後の検査の結果、白血球数、血小板数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは、いずれも正常範囲内にあり、好中球数減少も改善傾向にあった。なお、臨床検査実施時には、併用薬としてアモキシシリンを服用していた。										
症例 番号	性別	月齢	重篤な有害事象	1 日投与 量（mg）	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
284	女	11	喘息	-	53 日	5 日	重度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（284）は、11 ヶ月齢の女児で、喘息、湿疹、鎌状赤血球形成傾向、季節性鼻炎の病歴があった。患者は 20■■年■■月■■日に、モンテルカスト群に割り付けられた。患者は 49 日間で治験を終了した。治療期開始 52 日目（治験薬投与終了から 4 日目）に、喘息悪化により入院した。喘息悪化の程度は重度で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定された。入院翌日（治療期開始 53 日目）に退院した。										
症例 番号	性別	月齢	重篤な有害事象	1 日投与 量（mg）	発現日	持続 日数	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
285	男	13	臈径ヘルニア	4	23 日	継続	中等度	なし	なし	未回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（285）は、13 ヶ月齢の男児で、喘息、伝染性単核症、ウイルス性肺炎、上気道感染、貧血の病歴があった。患者は 20■■年■■月■■日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 22 日目に、閉塞性臈径ヘルニアにより入院した。臈径ヘルニアは先天性のものであった。治験薬は中止することなく服用された。ヘルニアの程度は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治療期開始 25 日目に症状の回復なく退院したが、外科手術を行う予定であった。患者は 44 日間で治験を終了した。										

-：投薬せず

表 2.7.6.13.11 6 ヲ月以上 2 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（その 3）

モンテルカスト群（続き）										
症例番号	性別	月齡	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続日数	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
286	男	18	肺炎	4	11 日	4 日	重度	たぶんなし	なし	回復
重篤な有害事象の詳細										
本症例（286）は、18 ヲ月齡の男児で、喘息、喉頭気管気管支炎、ラ音の病歴があった。患者は 20 年 月 日に、モンテルカスト群に割り付けられた。治療期開始 10 日目に、喘鳴音を伴う肺炎により入院した。治験薬投与は、入院中の 2 日間中止した。肺炎は、重篤で、その程度は重度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定された。喘鳴音は、非重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判定された。両事象とも治療期開始 13 日目に回復し、翌日退院した。患者は 50 日間で治験を終了した。										
プラセボ群										
症例番号	性別	月齡	重篤な有害事象	1 日投与量（mg）	発現日	持続日数	重症度	治験薬との因果関係	処置	転帰
287	男	17	細気管支炎	-	30 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（287）は、17 ヲ月齡の男児で、喘息の病歴があった。患者は 20 年 月 日に、プラセボ群に割り付けられた。治療期開始 30 日目に、細気管支炎により入院し、治験は中止された。治療期開始 32 日目に退院した。細気管支炎は、重篤で、その程度は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治療期開始 32 日目に回復した。										

-：投薬せず

2.7.6.13.5 探索的有効性

探索的に検討した有効性の結果を表 2.7.6.13.12 に示す。本試験は有効性の評価を主目的としておらず、有効性評価項目について治療群間の差を検出するデザインではなかった。

すべての評価項目において、投与群間に有意差はなかった。しかし、β刺激薬を使用しなかった日数の割合、1 日のβ刺激薬使用回数及び喘息悪化による来院した患者の割合において、モンテルカスト群は数値的にプラセボ群より優っていた。モンテルカスト群の治療期開始前の喘息症状の重症度はプラセボ群より重症であり、副腎皮質ステロイド薬の使用回数が多かったこと、モンテルカスト 4 mg の治療効果によりβ刺激薬の使用頻度が減少したこと、また、β刺激薬の使用頻度に関する結果が 2 歳以上 6 歳未満の小児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果（072 試験；5.3.5.1.1（2.7.6.8））と類似していたことから、モンテルカストが 6 ヲ月以上 2 歳未満の小児に対しても有用であることが示唆された。

表 2.7.6.13.12 6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験〔外国試験〕における探索的有効性のまとめ

有効性評価項目	モンテルカスト群	プラセボ群
評価対象例数	174	81
β刺激薬を使用しなかった日数の割合（％）	66.52	59.53
1 日のβ刺激薬使用回数（回）	0.75	0.87
喘息悪化により来院した患者の割合（％）	9.77	14.81
緊急用ステロイド薬使用患者の割合（％）	14.94	7.41
喘息発作を起こした患者の割合（％）	16.67	18.52
喘息悪化による治験中止率（％）	1.15	2.47
末梢血中好酸球数*（1000/μL）	-0.00 ^a	-0.01 ^b

* 観察期からの変化量 ^a 評価対象例数 159 例 ^b 評価対象例数 71 例

2.7.6.13.6 結論

6 ヶ月以上 2 歳未満の小児喘息患者に、モンテルカスト 4 mg 細粒剤又はプラセボを 1 日 1 回夕方に 6 週間投与し、モンテルカストの良好な忍容性を確認した。

自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常変動に関する副作用発現率は、モンテルカスト群でそれぞれ 8.6%及び 2.4%、プラセボ群でそれぞれ 7.4%及び 0.0%であり、投与群間に有意差はなく、モンテルカストは良好な忍容性を示した。また、安全性及び忍容性のプロファイルは、成人及び年長の小児喘息患者と類似していた。

有効性に関しては、探索的な評価ではあるが、いくつかの項目において、プラセボと比較して数値的に上回った。

以上より、モンテルカストが喘息の管理に有用であることが示唆された。

2.7.6.14 生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤 [最終製剤]）（183 試験；5.3.1.2.2）[外国試験]

モンテルカスト 4 mg 細粒剤と 4 mg CT の生物学的同等性を検討した。4 mg CT は既に市販されている 5 mg CT と同一処方である。また同時に、洋食（高脂肪食）を用いて、細粒剤を投与したときの薬物動態への食事の影響を検討した [5.3.1.2.2]。試験方法を表 2.7.6.14.1 に示す。

表 2.7.6.14.1 生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤 [最終製剤]）[外国試験] の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の目的	1) 空腹時における、モンテルカスト細粒剤と CT の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC _{0-∞} ）を比較し、生物学的同等性を検証する。 2) 空腹時における、モンテルカスト細粒剤と CT の最高血漿中濃度（Cmax）を比較する。 3) 空腹時における、モンテルカスト細粒剤と CT の最高血漿中濃度到達時間（Tmax）及び消失半減期（t _{1/2} ）を評価する。 4) 食後及び空腹時におけるモンテルカスト細粒剤の血漿中薬物濃度推移を評価する。 5) モンテルカスト細粒剤と CT の安全性及び忍容性を評価する。
治験の種類	非盲検、無作為化、3×3 クロスオーバー試験
対象疾患	健康成人男女 選択基準 1) 18 歳以上 45 歳以下の健康で喫煙しない、男性又は妊娠していない女性。妊娠可能な女性の場合は、治験開始前来院時の血清β-hCG 検査で妊娠していないことを確認する。また、少なくとも治験開始 14 日前から最終来院の 14 日後までの間、適切な二重障壁避妊法を用いることに同意した被験者。 2) 体重が、年齢及び身長に対する理想体重の±20%以内であり、かつ 50 kg 以上 90 kg 以下である被験者。 3) 既往歴、理学的検査及びスクリーニング検査に基づき、健康と判断された被験者。 4) 治験手順を理解し、治験への参加に同意した被験者。 5) 治験期間及びフォローアップ期間を通じて、激しい運動（例えば、激しい又は普段行わないウエイトリフティング、ランニング、サイクリング等）を避けることに同意した被験者。 除外基準 1) 法的な同意年齢を下回る、又は精神的、法的に不適格な被験者。 2) 喫煙者。ただし、過去に喫煙歴があっても治験前 1 年以上禁煙していた場合は組入れ可能とする。 3) 治験開始前来院の前 4 週以内に、医師による処方の有無にかかわらず、薬物を使用した被験者。又は薬物、アルコール濫用（気晴らしで不法薬物、筋肉増強剤を使用した場合も含まれる）の既往歴のある被験者。更に、チトクローム P450 の代謝に影響を与えることが知られている薬物又は食物（特に、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピン、エリスロマイシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、ケトコナゾール又は他のアゾール類、セント・ジョーンズ・ワート、グレープフルーツジュース）は避ける。 4) 心疾患、血管障害、肺疾患、重大な消化器異常／消化性潰瘍、肝疾患、神経疾患、内分泌疾患、腎疾患、又は重大な泌尿生殖器疾患の既往歴がある被験者。 5) 治験開始前 2 週間以内に実施された診察又は臨床検査において、臨床的に重大な異常があった被験者。 6) 精神疾患の既往歴がある被験者。 7) 薬物又は食物に対して、多くの及び／又は重度のアレルギーの既往歴がある被験者。 8) モンテルカスト又はその添加物に対し過敏症の被験者。 9) 治験開始前 4 週間以内に、治験薬を服用する他の臨床試験に参加した被験者。

表 2.7.6.14.1 生物学的同等性試験（CT vs. 細粒剤〔最終製剤〕）〔外国試験〕の方法（その2）

項 目	内 容																																																																																																																																																																																																														
対象疾患 （続き）	10) 治験開始前 4 週間以内に、100 mL 以上の失血又は献血をした被験者。 11) 1 日にカフェイン含有飲料を 4 杯以上摂取している被験者。 12) 異常又は極端な食事習慣がある被験者。 13) 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がある疾患の既往歴があると判断された被験者。 14) 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被験者。 15) フェニルケトン尿症の既往歴がある被験者。																																																																																																																																																																																																														
組入れ症例数	31 例（男性：20 例、女性：11 例）																																																																																																																																																																																																														
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤（最終製剤）及び CT（市販製剤）																																																																																																																																																																																																														
用法・用量	治療 A：モンテルカスト 4 mg CT（空腹時）、治療 B：モンテルカスト 4 mg 細粒剤（空腹時）、治療 C：モンテルカスト 4 mg 細粒剤（食後） 治験薬を各期 1 回、合計 3 回服用した。各服用の間には少なくとも 96 時間の休薬期間を設けた。それぞれの治験薬服用後に 250 mL の水を飲んだ。																																																																																																																																																																																																														
検査・観察項目	血漿中薬物濃度、理学的検査、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、血清及び尿中β-hCG（女性）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）																																																																																																																																																																																																														
検査・観察時期	<table><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">スクリーニング*</th><th colspan="13">期間 1～3</th><th rowspan="2">治験薬投与後*1</th></tr><tr><th>治験薬投与前</th><th colspan="13">投与後時間</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>0.5</td><td>1</td><td>1.5</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td><td>12</td><td>16</td><td>24</td><td></td></tr><tr><td>既往歴</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>理学的検査</td><td>○*2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>12 誘導心電図</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td>○*3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血清β-hCG*4</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○*5</td></tr><tr><td>尿β-hCG*4</td><td></td><td>○*6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○*5</td></tr><tr><td>バイタルサイン*7</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>薬物／アルコール検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血漿中薬物濃度*8</td><td></td><td>○*9</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>食事／ジュース</td><td></td><td>○*11</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○*10</td><td></td><td></td><td>○*10</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> *1 期間 3 終了後の 7～14 日に実施。*2 身長、体重測定を含む。*3 期間 1 のみ。*4 女性のみ。 *5 期間 3 終了後 7～14 日の場合は血清β-hCG、14 日以降の場合は尿β-hCG。 *6 治験薬投与 48 時間前までに実施。投与前までに結果を評価。*7 血圧、心拍数、呼吸数、体温。 *8 採血量は 7 mL。*9 治験薬投与 3 時間前までに採血。*10 採血後に食事。 *11 食事の影響を検討するときのみ摂取。		スクリーニング*	期間 1～3													治験薬投与後*1	治験薬投与前	投与後時間																0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24		既往歴	○															理学的検査	○*2														○	12 誘導心電図	○														○	臨床検査	○	○*3													○	血清β-hCG*4	○														○*5	尿β-hCG*4		○*6													○*5	バイタルサイン*7	○	○				○								○	○	薬物／アルコール検査	○															血漿中薬物濃度*8		○*9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		食事／ジュース		○*11						○*10			○*10				
	スクリーニング*			期間 1～3														治験薬投与後*1																																																																																																																																																																																													
		治験薬投与前	投与後時間																																																																																																																																																																																																												
			0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24																																																																																																																																																																																																	
既往歴	○																																																																																																																																																																																																														
理学的検査	○*2														○																																																																																																																																																																																																
12 誘導心電図	○														○																																																																																																																																																																																																
臨床検査	○	○*3													○																																																																																																																																																																																																
血清β-hCG*4	○														○*5																																																																																																																																																																																																
尿β-hCG*4		○*6													○*5																																																																																																																																																																																																
バイタルサイン*7	○	○				○								○	○																																																																																																																																																																																																
薬物／アルコール検査	○																																																																																																																																																																																																														
血漿中薬物濃度*8		○*9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																	
食事／ジュース		○*11						○*10			○*10																																																																																																																																																																																																				
評価方法（項目） 及び評価基準	薬物動態 モンテルカスト 4 mg CT（空腹時）及び 4 mg 細粒剤（空腹時及び食後）の単回経口投与後の薬物動態パラメータ（AUC _{0-∞} 、Cmax、Tmax、t _{1/2} ）を症例ごとに算出した。 安全性 有害事象の集計、基準値から逸脱した臨床検査値の有意な異常変動に基づき、モンテルカスト 4 mg CT（空腹時）及び 4 mg 細粒剤（空腹時及び食後）の安全性及び忍容性を評価した。																																																																																																																																																																																																														
解析方法	薬物動態 3 期クロスオーバー試験に適した分散分析（ANOVA）モデルを用いて、モンテルカスト 4 mg CT（空腹時）及び 4 mg 細粒剤（空腹時及び食後）の単回経口投与後の薬物動態パラメータを比較した。空腹時にモンテルカスト 4 mg 細粒剤を投与したときの CT を投与したときに対する AUC _{0-∞} 及び Cmax の比の 90%信頼区間を算出し、この信頼区間があらかじめ規定した範囲内（0.80, 1.25）に含まれるとき、生物学的に同等とした。																																																																																																																																																																																																														
実施施設																																																																																																																																																																																																															
実施国	米国																																																																																																																																																																																																														
治験期間	平成 年 月～平成 年 月																																																																																																																																																																																																														

2.7.6.14.1 症例の内訳

本試験の組入れ症例数は 31 例であった。そのうち、30 例は試験を完了し、1 例は採血が困難であったため中止した。薬物動態の評価は本試験を完了した 30 例、安全性の評価は本試験に組み入れられた 31 例を対象に実施した。

2.7.6.14.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 28 歳（19～44 歳）、平均体重は 72.6 kg（51.3～90.5 kg）、性別は男性 20 例、女性 11 例、人種は白人 22 例、黒人 6 例、ヒスパニック 3 例であった。

2.7.6.14.3 薬物動態

モンテルカスト 4 mg 細粒剤又は 4 mg CT を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態は類似していた。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（細粒剤／CT）及び幾何平均比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.95（0.91, 0.99）及び 0.92（0.84, 1.01）であり、4 mg 細粒剤と 4 mg CT は生物学的に同等であった。薬物動態成績の詳細は、183 試験；5.3.1.2.2（2.7.1.2.2.2）に記載した。

モンテルカスト 4 mg 細粒剤を洋食（高脂肪食）摂取後に単回経口投与したときの C_{max} は、空腹時に比べ 36%低下し、 T_{max} は約 4 時間遅延したが、 $AUC_{0-\infty}$ は食後投与と空腹時投与で有意差はなく、幾何平均比（食後／空腹時）は 1.04、比の 90%信頼区間は（0.99, 1.09）であり、曝露量は変化しなかった。薬物動態の詳細は、2.7.1.2.3.3 食事の影響（高脂肪食）に記載した。

2.7.6.14.4 安全性

2.7.6.14.4.1 臨床上的有害事象

臨床上的有害事象を表 2.7.6.14.2 に示す。臨床上的有害事象は安全性評価対象例 31 例のうち、15 例（48.4%）に 33 件報告された。このうち 6 例（19.4%）9 件が副作用と判定された。最も発現頻度の高い副作用は頭痛の 5 例 6 件で、その程度は中等度 2 件及び軽度 4 件であった。

表 2.7.6.14.2 生物学的同等性試験〔外国試験〕における臨床上的有害事象

症例 番号	年齢 (歳)	性別	発現時の 用量	発現時期 (日) [†]	有害事象	重症度	治験薬との 因果関係	転帰
不特定全身障害								
288	19	男	A	1	腫脹	軽度	たぶんなし	回復
			A	1	静脈穿刺部位疼痛	軽度	たぶんなし	回復
289	19	男	C	1	静脈穿刺部位疼痛	軽度	たぶんなし	回復
290	21	女	B	8	静脈穿刺部位反応	中等度	なし	回復
			B	8	静脈穿刺部位疼痛	軽度	なし	回復
			B	8	腫脹	軽度	なし	回復
291	20	男	B	1	静脈穿刺部位疼痛	軽度	たぶんなし	回復
			B	1	静脈穿刺部位疼痛	軽度	たぶんなし	回復
292	23	女	投与前	1	失神	中等度	なし	回復
			投与前	1	失神	中等度	なし	回復
			投与前	1	浮動性めまい	中等度	なし	回復
293	27	男	C	15	無力症	軽度	なし	回復
294	35	女	A	8	無力症	軽度	たぶんあり	回復
295	37	男	-	2	静脈穿刺部位反応	軽度	なし	回復
296	35	女	B	1	静脈穿刺部位疼痛	中等度	なし	回復
心・血管系障害								
288	19	男	A	1	斑状出血	軽度	なし	回復
290	21	女	B	8	斑状出血	軽度	なし	回復
295	37	男	-	7	斑状出血	軽度	なし	回復
消化管障害								
297	25	女	B	1	消化不良	軽度	たぶんなし	回復
筋骨格系障害								
298	24	男	-	13	背部痛 [low back pain]	軽度	なし	回復
299	36	女	B	1	背部痛 [back pain]	軽度	たぶんなし	回復
292	23	女	A	1	筋力低下	軽度	たぶんなし	回復
神経系障害								
300	44	女	C	8	頭痛	軽度	たぶんあり	回復
301	22	女	A	1	頭痛	中等度	たぶんあり	回復
			A	1	頭痛	軽度	たぶんあり	回復
302	35	女	C	1	頭痛	軽度	たぶんあり	回復
299	36	女	B	1	傾眠	軽度	たぶんあり	回復
			A	8	頭痛	軽度	たぶんあり	回復
			A	8	傾眠	軽度	たぶんあり	回復
292	23	女	A	1	傾眠	軽度	たぶんなし	回復
295	37	男	C	1	頭痛	中等度	たぶんあり	回復
精神系障害								
301	22	女	C	15	不安	軽度	たぶんなし	回復
泌尿生殖器系障害								
290	21	女	-	7	月経困難症	中等度	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

A：モンテルカスト 4 mg CT（空腹時）、B：モンテルカスト 4 mg 細粒剤（空腹時）、C：モンテルカスト 4 mg 細粒剤（食後）、-：投薬せず

[†] 無作為化後の日数

2.7.6.14.4.2 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動はなかった。

2.7.6.14.4.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.14.4.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.14.5 結論

空腹時におけるモンテルカスト細粒剤及び CT 投与は生物学的に同等であった。

食事の影響に関しては、モンテルカスト細粒剤は洋食（高脂肪食）摂取により **C_{max}** が低下し、**T_{max}** は遅延したが、**AUC_{0-∞}**はほぼ同様であり、食事の摂取にかかわらず投与できることが示された。

安全性に関しては、モンテルカスト細粒剤の単回投与（空腹時及び高脂肪食摂取後）及び CT の単回投与（空腹時）の良好な忍容性が示された。