

2.7.6.15 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4）[外国試験]

6 ヶ月以上 2 歳未満小児二重盲検比較試験（176 試験；5.3.5.1.3（2.7.6.13））を完了した小児及び 176 試験；5.3.5.1.3 に参加しなかった 6 ヶ月以上 1 歳未満の小児を対象に長期投与試験を実施し、本剤を長期間（最長 60 週間）投与した場合の安全性及び忍容性を検討した [5.3.5.1.4]。試験方法を表 2.7.6.15.1 に示す。

表 2.7.6.15.1 6 ヶ月以上 32 ヶ月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) 小児（乳幼児）にモンテルカスト細粒剤を 1 日 1 回、夕方に投与した際の安全性及び忍容性データを収集する。 2) 小児（乳幼児）にモンテルカストを 52 週間投与した際の有効性を、探索的評価項目を用いて、標準治療と比較する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、比較試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 1. 176 試験；5.3.5.1.3 に参加した小児 1) 176 試験；5.3.5.1.3 を完了し、保護者が喘息カレンダーを正確に記載できる患者。 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。 2. 176 試験；5.3.5.1.3 に参加しなかった小児 1) 6 ヶ月以上 12 ヶ月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、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。 4) 保護者が喘息カレンダーを正確に記載することができる。 5) 既往歴、身体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。 6) 1 ヶ月以上固形食を与えられた患者。 7) 治験実施計画書の付録に記載された柔らかい食物のうち、1 種類以上を摂取できる患者。 8) 保護者が喘息カレンダーを読み、理解できる。 9) 生後 8 週以降治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。 10) 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. 176 試験；5.3.5.1.3 に参加した小児 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、法的に不適格であると判断された保護者を持つ患者。 2) 入院患者。 3) 重篤又は臨床的に重大な有害事象を発現し、治験開始前来院時までに回復していない患者。 4) 治験開始前来院の 8 週間以内に治験薬、市販薬又はワクチンを使用した臨床試験（176 試験；5.3.5.1.3 以外）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) リンゴ又はアップルソースにアレルギーがある患者。 7) 喘息以外に、既往歴又は身体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) 176 試験；5.3.5.1.3 の最終来院以降に、挿管又は機械的人工呼吸を必要とした患者。

表 2.7.6.15.1 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕の方法（その2）

項 目	内 容
対象疾患 （続き）	9) 治験開始前来院の 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) 治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症の患者。 13) 即座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 ヶ月以内に治療された新生物）、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) 治験前の身体検査、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、経口又は非経口副腎皮質ステロイド薬を使用した患者。 16) 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作動薬を使用した患者。 17) 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。 18) 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の投与量を変えたか又は新規に使用した患者。 19) 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の投与量を変えたか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、吸入／噴霧のクロモリン、又は吸入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、治験開始から 3 ヶ月（来院 5 まで）は一定とした。来院 5 以降は、治験担当医師の判断により、吸入／噴霧の副腎皮質ステロイド薬、吸入／噴霧のクロモリン、又は吸入ネドクロミルの投与量を調整することとした。 20) 治験担当医師により、治験への適格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。 21) 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。 2.176 試験；5.3.5.1.3 に参加しなかった小児 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、法的に不適格であると判断された保護者を持つ患者。 2) 入院患者。 3) 治験開始前来院の 8 週間以内に治験薬、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) 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。 5) 治験実施計画書の付録に記載された食物にアレルギーを有するか、摂取できない患者。 6) 早産であった患者（妊娠 28 週未満）。 7) 喘息以外に、既往歴又は身体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) 外科手術時を除いて、過去に挿管又は機械的人工呼吸を必要とした患者。 9) 治験開始前来院の 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) 治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。

表 2.7.6.15.1 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕の方法（その 3）

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症の患者。 13) 即座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 ヶ月以内に治療された新生物）、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) 治験前の身体検査、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、経口又は非経口副腎皮質ステロイド薬を使用した患者。 16) 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作動薬を使用した患者。 17) 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。 18) 治験開始前来院の 2 週間以内に、吸入／噴霧クロモリン又はネドクロミルの投与量を変えたか又は新規に使用した患者。 19) 治験開始前来院の 2 週間以内に吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬の投与量を変えたか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／噴霧副腎皮質ステロイド薬、吸入／噴霧クロモリン、又は吸入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、治験開始から 3 ヶ月（来院 5 まで）は一定とした。来院 5 以降は、治験担当医師の判断により、吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬、吸入／噴霧クロモリン、又は吸入ネドクロミルの投与量を調整することとした。 20) 治験担当医師により、治験への適格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。 21) 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：158 例、標準治療群：32 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤、標準治療薬（吸入／噴霧クロモリン、ネドクロミル又は吸入／噴霧副腎皮質ステロイド薬）
用法・用量	モンテルカスト群：モンテルカスト 4 mg を 1 日 1 回夕方に、スプーン 1 杯の柔らかい食物とともに投与した。 標準治療群：標準治療薬を投与した。
投与期間	最長 60 週間（1.2 年間）
併用薬及び療法	併用可能薬／併用可能療法 176 試験；5.3.5.1.3 と同じ（表 2.7.6.13.1）。ただし、治験開始から 3 ヶ月以降は、副腎皮質ステロイド薬、吸入／噴霧クロモリン、又は吸入ネドクロミルの投与量を調整できることとした。 併用禁止気道治療薬 176 試験；5.3.5.1.3 と同じ（表 2.7.6.13.1）。 喘息が悪化した際の治療薬 176 試験；5.3.5.1.3 と同じ（表 2.7.6.13.1）。 その他の薬物療法 1) β刺激薬（経口、吸入、又は噴霧）は必要に応じて使用可能とした。 2) アレルギー性鼻炎の治療のための点鼻クロモリン又は点鼻副腎皮質ステロイド薬は、必要に応じて使用可能とした。 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。
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、Cl、クレアチニン、血糖、K、Na、総ビリルビン、総蛋白（アルブミン）〕

表 2.7.6.15.1 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕の方法（その 4）

項 目	内 容										
検査・観察時期		観察期	治 療 期								
	週	-2	0	4	8	12	20	28	36	44	52
	来院回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	同意取得	○									
	バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身長／体重	○				○		○			○
	血圧	○				○		○			○
	臨床検査	○				○		○			○
	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 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。 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	27 施設										
実施国	アフリカ、ヨーロッパ、北米及び南米の計 12 ヶ国										
治験期間	平成 年 月～平成 年 月										

2.7.6.15.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.15.2 に示す。本試験の組入れ症例 190 例のうち 176 試験；5.3.5.1.3 に参加した症例は 113 例、176 試験；5.3.5.1.3 に参加しなかった症例は 77 例であった。組入れ症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、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：3 例、標準治療群：1 例）を末梢血中好酸球数の解析から除外した。

組入れ症例 190 例			
モンテルカスト群 158 例	標準治療群 32 例		
安全性評価対象例 190 例			
モンテルカスト群 158 例	標準治療群 32 例		
	探索的有効性評価除外例		
	評価項目	モンテルカスト群	標準治療群
	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	3 例	1 例
探索的有効性評価対象例			
評価項目	モンテルカスト群	標準治療群	
喘息カレンダーに基づく評価項目	157 例	32 例	
末梢血中好酸球数	155 例	31 例	

図 2.7.6.15.2 6 ヶ月以上 32 ヶ月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 2.7.6.15.3 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 20 例（12.7%）、標準治療群が 4 例（12.5%）であった。臨
床上の有害事象による中止例は、すべてモンテルカスト群の 6 例（3.8%）であった。

表 2.7.6.15.3 6 ヶ月以上 32 ヶ月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		158	32	190
中止例数		72 (45.6)	15 (46.9)	87 (45.8)
中止理由	臨床上的有害事象	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (3.2)
	来院せず	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (2.1)
	患者の転居	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
	同意の撤回	1 (0.6)	1 (3.1)	2 (1.1)
	治験実施計画書からの逸脱	5 (3.2)	2 (6.3)	7 (3.7)
	その他	3 (1.9)	1 (3.1)	4 (2.1)
	治験期間終了による治験の打ち切り	52 (32.9)	11 (34.4)	63 (33.2)

例数（%）：（ ）内は発現率

投与期間別の症例数を表 2.7.6.15.4 に示す。6 ヶ月間以上モンテルカストを投与した症例は 146 例、9 ヶ月間以上は 109 例、12 ヶ月間以上は 43 例であった。

表 2.7.6.15.4 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕における投与期間別
症例数

投与期間（月）		<3	≥3～<6	≥6～<9	≥9～<12	≥12	合計	範囲（日）	平均（日）
モンテルカスト群		4 [*]	8	37	66	43	158	1～420	300.9
モンテルカスト 4 mg		4	8	37	66	43	158	1～420	300.8
モンテルカスト 8 mg		8 [§]	0	0	0	0	8	1～ 2	1.2
標準 治療 群	プロピオン酸ベクロメタゾン	0	0	2	4	1	7	196～376	296.1
	ブデソニド	2	2	2	1	2	9	4～382	209.7
	クロモリン	2	0	1	3	1	7	86～409	264.7
	プロピオン酸フルチカゾン	1	0	3	7	2	13	86～388	280.7

^{*} 例数
[§] 7 例は誤って 4 mg 2 包を投与した。他の 1 例が 8 mg を投与した理由は不明。8 mg 投与により、有害事象が発現したとの報告はない。

2.7.6.15.2 患者背景

安全性評価対象例 190 例の患者背景を表 2.7.6.15.5、喘息の重症度を表 2.7.6.15.6 に示す。平均月齢は 16.5 ヶ月（6～31 ヶ月）で、69 例（36.3%）が 12 ヶ月未満であった。モンテルカスト群及び標準治療群の患者背景に大きな差はなかった。

保育園等を欠席した日数、保育園等での活動に喘息が影響を与えた日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、標準治療群よりモンテルカスト群に重症例が多かった。

表 2.7.6.15.5 6 ヶ月以上 32 ヶ月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		158	32
年齢（月）	12 ヶ月未満	59（37.3）	10（31.3）
	12 ヶ月以上	99（62.7）	22（68.8）
	平均±標準偏差	16.45±7.41	16.69±7.22
	中央値	15.00	16.00
	範囲	6.00～31.00	6.00～29.00
体重（kg）	平均±標準偏差	10.98±2.21	11.07±1.97
	中央値	10.70	11.17
	範囲	6.36～19.30	7.26～15.20
身長（cm）	平均±標準偏差	79.21±7.58	78.81±7.03
	中央値	78.00	80.00
	範囲	63.50～96.90	64.50～93.10
性別	男児	113（71.5）	21（65.6）
	女児	45（28.5）	11（34.4）
人種	黒人	7（4.4）	0（0.0）
	ヒスパニック	49（31.0）	8（25.0）
	白人	80（50.6）	19（59.4）
	その他	22（13.9）	5（15.6）
併用薬	なし	63（39.9）	14（43.8）
	クロモリン	9（5.7）	1（3.1）
	吸入副腎皮質ステロイド薬	86（54.4）	17（53.1）

例数（％）：（ ）内は割合

表 2.7.6.15.6 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕の観察期における喘息の重症度

	モンテルカスト群		標準治療群	
	N	平均	N	平均
過去 1 年間に保育園等を欠席した日数（日）	87	25.18	18	15.14
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）	87	35.00	18	20.53
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）	158	1.26	32	1.19
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）	158	6.26	32	6.22
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）	157	4.38	31	4.06
過去 1 年間に喘息悪化のため救急室を受診した回数（回）	158	1.68	31	1.35
過去 1 年間に喘息悪化のため病院を受診した回数（回）	158	0.46	32	0.25

N：症例数

2.7.6.15.3 安全性

2.7.6.15.3.1 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 2.7.6.15.7 及び 8 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 98.7%（156/158 例）、標準治療群が 96.9%（31/32 例）であった。モンテルカスト群において 15%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 51.9%、

標準治療群 46.9%) [以下同様]、喘息 (49.4%、56.2%)、咽頭炎 (36.7%、43.8%)、中耳炎 (otitis media) (24.7%、21.9%)、下痢 (19.0%、25.0%) 及び発熱 (16.5%、21.9%) であった。副作用はモンテルカスト群の 8 例 (5.1%) に 9 件発現した。モンテルカスト群において 1%以上の頻度で発現した副作用は運動過多 4 件 (2.5%) であった。

表 2.7.6.15.7 6ヵ月以上32ヵ月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	158		32	
有害事象発現例数 (%)	156 (98.7)		31 (96.9)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不特定全身障害	117	74.1	22	68.8
腹痛	2	1.3	1	3.1
細菌感染	5	3.2	2	6.2
熱傷	2	1.3	0	
カンジダ症	1	0.6	0	
挫傷	1	0.6	0	
嚢胞	1	0.6	0	
脱水	2	1.3	0	
蟯虫症	1	0.6	0	
遺尿	1	0.6	0	
成長障害	1	0.6	0	
発熱	26	16.5	7	21.9
瘰孔	1	0.6	0	
食中毒	1	0.6	0	
異物による損傷	1	0.6	0	
人による咬傷	1	0.6	1	3.1
インフルエンザ様疾患	20	12.7	2	6.2
裂傷	1	0.6	0	
倦怠感	1	0.6	1	3.1
寄生虫感染	5	3.2	1	3.1
猩紅熱	0		1	3.1
損傷	3	1.9	1	3.1
上気道感染	82	51.9	15	46.9
ウイルス感染 [viral infection]	17	10.8	9	28.1
ウイルス感染 [viral syndrome]	2	1.3	0	
心・血管障害	2	1.3	0	
血腫	2	1.3	0	
消化管障害	59	37.3	12	37.5
胃食道逆流性疾患	1	0.6	0	
アフタ性口内炎	1	0.6	0	
便習慣変化	1	0.6	0	
口唇炎	1	0.6	0	
大腸炎	2	1.3	0	
便秘	3	1.9	1	3.1
下痢	30	19.0	8	25.0
小腸炎	2	1.3	0	
心窩部不快感	1	0.6	0	
便培養陽性	1	0.6	0	
胃炎	1	0.6	0	
胃腸炎	10	6.3	2	6.2
歯肉炎	1	0.6	0	
細菌性胃腸炎	4	2.5	0	
口腔内損傷	1	0.6	0	
口腔カンジダ症	2	1.3	0	
口腔内潰瘍形成	0		1	3.1
耳下腺炎	1	0.6	0	
口内炎	4	2.5	1	3.1
嘔吐	10	6.3	3	9.4

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 2.7.6.15.7 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔外国試験〕における臨床上的有害事象
(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	158		32	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
眼、耳、鼻、咽頭障害	118	74.7	23	71.9
アレルギー性結膜炎	1	0.6	0	
アレルギー性鼻炎	19	12.0	1	3.1
眼瞼炎	1	0.6	0	
結膜炎	15	9.5	3	9.4
鼻出血	3	1.9	1	3.1
麦粒腫	1	0.6	1	3.1
涙器障害	1	0.6	0	
喉頭炎	9	5.7	1	3.1
乗物酔い	1	0.6	0	
鼻閉	0		1	3.1
鼻漏	3	1.9	0	
上咽頭障害〔nasopharyngeal disorder〕	12	7.6	1	3.1
上咽頭障害〔pharyngeal disorder〕	1	0.6	0	
耳痛	1	0.6	0	
耳感染	1	0.6	3	9.4
中耳炎〔otitis media〕	39	24.7	7	21.9
中耳炎〔serous otitis media〕	1	0.6	1	3.1
眼窩周囲蜂巣炎	1	0.6	0	
咽頭炎	58	36.7	14	43.8
鼻炎	18	11.4	3	9.4
副鼻腔炎	11	7.0	2	6.2
レンサ球菌性咽頭炎	0		1	3.1
扁桃障害	3	1.9	0	
扁桃炎	10	6.3	1	3.1
鼓膜障害	0		1	3.1
ウイルス性結膜炎	1	0.6	0	
声帯障害	0		1	3.1
血液リンパ障害	7	4.4	0	
貧血	5	3.2	0	
リンパ節症	1	0.6	0	
小球性貧血	1	0.6	0	
免疫障害	3	1.9	0	
食物アレルギー	1	0.6	0	
節足動物咬傷アレルギー	2	1.3	0	
代謝／栄養障害	7	4.4	1	3.1
食欲不振	1	0.6	0	
食欲減退	4	2.5	0	
肥満	1	0.6	0	
過少体重	1	0.6	0	
体重減少	0		1	3.1
筋骨格系障害	4	2.5	1	3.1
関節捻挫〔arm sprain〕	0		1	3.1
関節捻挫〔finger sprain〕	1	0.6	0	
関節脱臼	2	1.3	0	
筋痛	1	0.6	0	
神経系障害	8	5.1	1	3.1
異常な夢	2	1.3	0	
熱性痙攣	0		1	3.1
運動過多	4	2.5	0	
痙攣	1	0.6	0	
睡眠障害	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 2.7.6.15.7 6ヵ月以上32ヵ月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	158		32	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神系障害	2	1.3	0	
感情障害	1	0.6	0	
神経過敏	1	0.6	0	
呼吸器系障害	104	65.8	22	68.8
喘息	78	49.4	18	56.2
気管支炎	22	13.9	7	21.9
咳嗽	7	4.4	0	
呼吸困難	1	0.6	0	
喉頭気管炎	3	1.9	0	
下気道感染	1	0.6	1	3.1
慢性気管支炎	3	1.9	0	
肺炎	12	7.6	1	3.1
肺うっ血	1	0.6	0	
気道感染	9	5.7	1	3.1
いびき	1	0.6	0	
喘鳴	0		1	3.1
気管炎	1	0.6	1	3.1
閉塞性気道障害	2	1.3	0	
喘鳴音	1	0.6	0	
皮膚／皮膚付属器官障害	56	35.4	13	40.6
接触性皮膚炎	1	0.6	2	6.2
皮膚カンジダ	6	3.8	3	9.4
皮膚真菌感染	2	1.3	1	3.1
おむつ皮膚炎	2	1.3	0	
皮膚乾燥	1	0.6	0	
湿疹	12	7.6	4	12.5
せつ	1	0.6	0	
単純ヘルペス	1	0.6	0	
膿痂疹	7	4.4	1	3.1
蒼白	1	0.6	0	
膿皮症	3	1.9	1	3.1
発疹	5	3.2	1	3.1
風疹	2	1.3	0	
疥癬寄生	3	1.9	1	3.1
瘢痕	0		1	3.1
脂漏性皮膚炎	1	0.6	0	
紅斑	1	0.6	1	3.1
皮膚感染	1	0.6	1	3.1
皮膚病変 [skin lesion]	1	0.6	0	
皮膚病変 [skin or skin appendage condition]	5	3.2	0	
股部白癬	1	0.6	0	
足部白癬	0		1	3.1
蕁麻疹	3	1.9	0	
水痘	9	5.7	3	9.4
ウイルス性発疹	1	0.6	0	
泌尿生殖器系障害	6	3.8	0	
亀頭炎	2	1.3	0	
血尿	1	0.6	0	
精巣捻転	1	0.6	0	
尿路感染	2	1.3	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 2.7.6.15.8 6ヵ月以上 32ヵ月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	158		32	
副作用発現例数（%）	8（5.1）		0（0.0）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
不特定全身障害	1	0.6	0	
成長障害	1	0.6	0	
消化器障害	2	1.3	0	
便習慣変化	1	0.6	0	
嘔吐	1	0.6	0	
神経系障害	6	3.8	0	
異常な夢	1	0.6	0	
運動過多	4	2.5	0	
睡眠障害	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。

2.7.6.15.3.2 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を表 2.7.6.15.9 に示す。組入れ症例 190 例のうち、組入れ後に臨床検査を1回以上実施した 186 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 4.5%（7/155 例）、標準治療群が 6.5%（2/31 例）であった。いずれの有害事象も治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.6.15.9 6ヵ月以上 32ヵ月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	155		31	
有害事象発現例数（%）	7（4.5）		2（6.5）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
血液生化学検査	0/155		1/31	3.2
ALT 増加	0/155		1/31	3.2
AST 増加	0/154		1/31	3.2
免疫学的検査	2/3	66.7	1/1	100.0
血中免疫グロブリン G 減少	2/3	66.7	1/1	100.0
細菌学的検査	1/5	20.0	0/2	
便培養陽性	1/2	50.0	0/1	
血液学的検査	5/155	3.2	1/31	3.2
貧血	1/155	0.6	0/31	
リンパ球形態異常	1/2	50.0	—	
白血球数増加	0/155		1/31	3.2
リンパ球数増加	0/155		1/31	3.2
リンパ球減少症	1/155	0.6	0/31	
血小板数増加	0/155		1/31	3.2
血中鉄減少	2/5	40.0	—	

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／検査実施例数 —：実施例なし

2.7.6.15.3.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.15.3.4 重篤な有害事象

臨床上の重篤な有害事象を表 2.7.6.15.10 及び 11 に示す。

臨床上の重篤な有害事象は、モンテルカスト群に 15 例（9.5%）24 件及び標準治療群に 1 例（3.1%）1 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かった。

表 2.7.6.15.10 6ヵ月以上 32ヵ月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

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	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									
303	男	28	胃腸炎	184 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
304	女	29	扁桃障害	86 日	2 日	中等度	なし	なし	回復
305	男	7	喘息	213 日	10 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭炎	213 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭気管炎	216 日	10 日	中等度	なし	なし	回復
306	女	8	小腸炎	75 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
			扁桃障害	125 日	3 日	軽度	なし	なし	回復
307	男	23	痙攣	90 日	30 分	中等度	なし	なし	回復
			痙攣	149 日	30 分	中等度	たぶんなし	中止	回復
308	男	11	脱水	10 日	2 日	中等度	たぶんなし	休薬	回復
309	男	7	喘息	15 日	3 日	重度	なし	なし	回復
310	女	17	細菌感染	176 日	5 日	中等度	なし	休薬	回復
311	男	11	肺炎	64 日	8 日	重度	なし	なし	回復
312	男	22	気管支炎	167 日	12 日	重度	なし	なし	回復
			咽頭炎	167 日	12 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	167 日	12 日	重度	なし	なし	回復
313	男	7	耳下腺炎	170 日	9 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	170 日	9 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	225 日	8 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭炎	263 日	5 日	重度	なし	なし	回復
314	男	6	細菌感染	18 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
315	男	9	扁桃炎	190 日	16 日	重度	なし	休薬	回復
316	男	9	細菌感染	69 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
317	男	27	喘息	64 日	2 日	重度	なし	休薬	回復
標準治療群									
318	女	12	下痢	73 日	8 日	中等度	なし	なし	回復

日本語版 MedDRA ver. 6.1

表 2.7.6.15.11 6 ヲ月以上 32 ヲ月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（モンテルカスト群）（その 1）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
303	男	28	胃腸炎	184 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（割付番号 303）は、28 ヲ月齢の男児で、喘息、鼻炎、咽頭炎、肺炎、アデノイド切除、膀胱炎の病歴があった。患者は、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてはフルカチゾン服用していた。治療期開始 184 日目に、胃腸炎により入院した。入院中は、ブドウ糖の静注により治療され、治験薬投与は継続していた。翌日、症状は回復し、退院した。胃腸炎は 2 日間持続した。胃腸炎は、重篤で、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、治験を完了した。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
304	女	29	扁桃障害	86 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（割付番号 304）は、29 ヲ月齢の女児で、喘息、アレルギー性鼻炎及びアデノイド切除の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。併用薬としてはフルチカゾン、クロモグリク酸ナトリウム及びセチリジンを服用していた。治療期開始 86 日目、扁桃障害（アデノイド肥大）と診断され入院し、翌日手術を受けた。治験薬投与は継続していた。合併症を発症することなく回復し、治療期開始 88 日目に退院した。扁桃障害は 2 日間持続した。扁桃障害は、重篤で、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、治験を完了した。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
305	男	7	喘息	213 日	10 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭炎	213 日	3 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭気管炎	216 日	10 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 305）は、7 ヲ月齢の男児で、喘息、湿疹、貧血、ウイルス感染、及び中耳炎の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。併用薬として鉄分を使用していたが、詳細不明である。治療期開始 213 日目、喉頭炎と喘息を発症し、翌日入院した。セフロキシム、プレドニゾン及びセチリジンにより治療された。喉頭炎は 3 日間、喘息は 10 日間持続した。治験薬投与は 1 日中断した。治療期開始 216 日目（入院中）に、喉頭気管炎が発現し、メチルプレドニゾン、クラリスロマイシン、アミノピリン及びアンブロキソール吸入薬により治療された。喉頭気管炎は 10 日間持続した。さらに、湿疹、ウイルス感染及び咽頭炎を合併したが、治験薬投与は継続された。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 308 日目に、最終投薬となり終了した。湿疹、ウイルス感染及び咽頭炎は非重篤、喉頭炎、喘息の悪化及び喉頭気管炎は重篤で、いずれも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。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
306	女	8	小腸炎	75 日	4 日	中等度	なし	なし	回復
			扁桃障害	125 日	3 日	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 306）は、8 ヲ月齢の女児で、喘息、小腸炎及び脱水の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。治療期開始 75 日目、小腸炎が発現し、重篤と判定された。小腸炎は 4 日間持続した。ミネラル（詳細不明）の静注により治療を受け回復し、4 日後に退院した。治験薬投与は継続していた。また、治療期開始 125 日目に扁桃障害を発現し、入院してアデノイド切除を受けた。入院期間中に併用薬の投与はなく、治験薬投与も継続していた。合併症もなく回復し、翌日に退院した。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 256 日目に、最終投薬となり終了した。小腸炎及び扁桃障害は、重篤で、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。									

表 2.7.6.15.11 6 ヲ月以上 32 ヲ月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（モンテルカスト群）（その 2）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
307	男	23	痙攣 痙攣	90 日 149 日	30 分 30 分	中等度 中等度	なし たぶんなし	なし 中止	回復 回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（割付番号 307）は、23 ヲ月齢の男児で、喘息及び新生児低酸素症（妊娠 28 週目で早産）の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。併用薬としてサルブタモールを服用していた。治療期開始 90 日目、痙攣を発現し（痙攣はこの患者で初めて発現）、受診したが経過観察のみで入院はしなかった。痙攣は 30 分間持続した。脳波と CAT（computerized axial tomography）スキャンはいずれも正常であり、症状が安定した後、帰宅した。治験薬投与は継続していた。治療期開始 149 日目、痙攣が再発し 30 分間持続した。治療のためバルプロ酸ナトリウムが投与された。治験薬投与は継続することとしたが、治療期開始 159 日目に中止された。最初に発現した痙攣は、早産の後遺症であるとし、治験担当医師は治験薬との因果関係は「なし」と判定した。再発した痙攣は、治験担当医師は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	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
308	男	11	脱水	10 日	2 日	中等度	たぶんなし	休薬	回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（割付番号 308）は、11 ヲ月齢の男児で、喘息、アレルギー性鼻炎及び湿疹の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてはアルブテロールを服用していた。治療期開始 10 日目、脱水を発現し、重篤な有害事象と判定された。同時に発熱とヘルペス性口内炎を発現し、脱水の原因と判定された。入院し、塩化ナトリウムとアセトアミノフェンの静注により治療された。脱水は 2 日間、発熱は 3 日間、ヘルペス性口内炎は 9 日間持続した。有害事象は回復し、治療期開始 13 日目に退院した。治験薬投与は入院期間中に中断されたが、退院後再開された。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 199 日目に最終投薬となり終了した。発熱及びヘルペス性口内炎は非重篤、脱水は重篤で、いずれも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。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
309	男	7	喘息	15 日	3 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 309）は、7 ヲ月齢の男児で、喘息、中耳炎、副鼻腔炎、上気道感染、湿疹、血小板減少症、高ビリルビン血症の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてはアルブテロール及びブデソニドを服用していた。治療期開始 5 日目、喘息を発現し、10 日間持続した。同時に、副鼻腔炎も発現した。喘息はプレドニゾロン、副鼻腔炎はアモキシシリンにより治療された。治療期開始 12 日目、喘息の悪化により救急治療室を受診し、ここでアルブテロールとイプラトロピウム（併用禁止薬）により治療された。治療期開始 13 日目、イプラトロピウムの使用を理由に、この患者の治験薬投与を中止した。患者は次にレバルブテロール、硫酸アルブテロール＋臭化イプラトロピウム、及び食物中に粉碎したモンテルカスト 4 mg のチュアブル錠により治療された。治験薬投与中止から 4 日後、喘鳴、犬吠様咳（barking cough）、嘔吐、蒼白、及び鼻部発赤を発現した。喘息の悪化のために入院し、プレドニゾロン、食物中に粉碎したモンテルカスト 4 mg のチュアブル錠、レバルブテロール、ブデソニド、イプラトロピウム、及び硫酸アルブテロール＋臭化イプラトロピウムにより治療された。治療期開始 16 日目、胸部 X 線撮影は陰性であった。ウイルスは鼻咽腔培養から一切単離されず、汗中塩化物検査は陰性であった。治療期開始 15 日目に退院し、回復した。喘息の悪化は重篤で、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。									

表 2.7.6.15.11 6 ヲ月以上 32 ヲ月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（モンテルカスト群）（その 3）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
310	女	17	細菌感染	176 日	5 日	中等度	なし	休薬	回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（割付番号 310）は、17 ヲ月齢の女児で、喘息、肺炎、閉塞性気管支炎及び消化不良の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としては吸入ブデソニド、コレカルシフェロール、及びフッ化ナトリウムを服用していた。治療期開始 5 日目、運動亢進を発現し、3 時間持続した。運動亢進は非重篤で、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。治験薬投与は継続していた。治療期開始 131 日目、百日咳ワクチンの単回投与を受け、その後「頑固な」―持続性―咳漱を発症した。治療期開始 159 日目、咽頭炎を発症し、治療期開始 169 日目まで持続した。治療期開始 171 日目、細菌感染（百日咳）の有害事象を発現したため、イノシン・プラノベクス、アスコルビン酸、アセチルサリチル酸アンチピリン、及び塩酸ベンジダミンにより治療された。細菌感染は 5 日間持続した。細菌感染（百日咳）の有害事象のために治療期開始 176 日目に入院し、この事象は重篤と判定された。クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロメタジン、臭化水素酸フェノテロール（＋）臭化イプラトロピウム及びスピラマイシンにより治療された。入院期間中、治験薬投与は治療期開始 176 日目から治療期開始 179 日目まで中断された。細菌感染は 5 日間持続した。治験薬投与は試験 180 日目に再開された。治療期開始 180 日目に退院し、回復して試験を完了した。細菌感染（百日咳）は重篤で、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。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
311	男	11	肺炎	64 日	8 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 311）は、11 ヲ月齢の男児で、喘息、肺炎、閉塞性気管支炎及び咽頭炎の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてはブデゾニド及びセチリジンを服用していた。治療期開始 64 日目、肺炎の有害事象により入院し、この事象は重篤と判定された。併用薬としてアスコルビン酸、アミカシン、フルコナゾール、アンブロキシソール、モメタゾン、セфтаジジム、セフロキシム、及び免疫グロブリンを服用した。同時に、節足動物咬傷の有害事象が発現し、これは非重篤で、かつ治験担当医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。肺炎は 8 日間、節足動物咬傷は 7 日間持続した。治験薬投与は継続していた。回復し、8 日後に退院した。さらに、治療期開始 64 日目に行われた臨床検査は免疫グロブリン G（IgG）値の低下を示した（428 mg/dL、正常範囲 462～1347）。IgG の減少は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。IgG のフォローアップ臨床検査は正常範囲内であった（869 mg/dL、正常範囲 650～1410）。患者は試験を完了した。肺炎は重篤で、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。									

表 2.7.6.15.11 6 ヶ月以上 32 ヶ月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（モンテルカスト群）（その 4）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
312	男	22	気管支炎	167 日	12 日	重度	なし	なし	回復
			咽頭炎	167 日	12 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	167 日	12 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 312）は、22 ヶ月齢の男児で、喘息、肺炎、閉塞性気管支炎、小球性貧血及び食欲不振の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてはブデソニド及びセチリジンを服用していた。この試験に参加する前に肺炎及び閉塞性気管支炎のためにこれまでに数回の入院の既往歴もあった。治療期開始 167 日目、重篤な有害事象である肺炎、気管支炎及び咽頭炎を発現し、入院した。セフトラジウム、アンブロキシール、臭化水素酸フェノテロール（+）臭化イプラトロピウム、サルブタモール、ナイスタチン、及びブデソニドにより治療された。肺炎、気管支炎及び咽頭炎は各 12 日間持続した。治験薬投与は継続していた。さらに、同時に有害事象である結膜炎、血中鉄減少（8.49、正常範囲 10.6～28.3）及び免疫グロブリン G（IgG）の減少（451 mg/dL、正常範囲 650～1410）を発症したが、これらすべてが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。IgG のフォローアップ臨床検査（576 mg/dL）は正常範囲内であった。血中鉄のフォローアップ検査は行われなかった。 その後の試験期間中に異常な夢を発現し、これは治療期開始 220 日目に始まって治療期開始 256 日目に終わった。同時に、咽頭炎と気管支炎を発現し、アモキシシリンにより治療された。その後回復し、試験を完了した。治療期開始 167 日目に始まった肺炎、気管支炎、及び咽頭炎は重篤で、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 244 日目に始まった有害事象である気管支炎及び咽頭炎については、治験薬との因果関係は「なし」であるが、異常な夢は治験薬との因果関係は「否定できない」と治験担当医師により判定された。									

表 2.7.6.15.11 6 ヲ月以上 32 ヲ月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（モンテルカスト群）（その 5）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
313	男	7	耳下腺炎	170 日	9 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	170 日	9 日	中等度	なし	なし	回復
			肺炎	225 日	8 日	中等度	なし	なし	回復
			喉頭炎	263 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 313）は、7 ヲ月齢の男児で、喘息、肺炎、湿疹性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、及び閉塞性気管支炎の病歴があった。患者は、モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられ、併用薬としてベクロメタゾン及びセチリジンを服用していた。治療期開始 170 日目に肺炎が発現し、治験担当医師によって重篤と判定され、入院した。同時に、耳下腺炎が発現した。クリンダマイシン、セフロキシム、アミノフィリン、ナイスタチン、<i>Lactobacillus acidophilus</i> 菌、ブデソニド、フェノテロール（+）イプラトロピウム、及びアンブロキシソールの投与を受け、治療期開始 178 日目に退院した。肺炎と耳下腺炎はそれぞれ 9 日間持続し、その後回復した。さらに患者は精神運動亢進と上気道感染が治療期開始 180 日目に発現した。精神運動亢進と上気道感染はそれぞれ治療期開始 209 日目までみられた。治療期開始 225 日目、再び肺炎が発現し、治験担当医師によって重篤と判定され、入院した。胸部 X 線撮影で肺炎が確認されたため、セフトラジジム、アンブロキシソール、ナイスタチン、及びセチリジンにより治療され、患者は回復し治療期開始 232 日目に退院した。肺炎は 8 日間持続し、この後回復した。治療期開始 263 日目、喉頭炎が発現して入院し、プレドニゾロン、セフロキシム、セチリジン及びヒドロコルチゾンにより治療された。喉頭炎は 5 日間持続した。 延長試験期間中、治験薬投与は継続していた。患者は治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 274 日目まで治験を継続した。治験担当医師は、精神運動亢進は治験薬との因果関係が「たぶんあり」と判定したが、上気道感染は重篤ではなく、かつ治験薬との因果関係は「なし」と判定した。治験担当医師は肺炎（両事象とも）、耳下腺炎及び喉頭炎は重篤で、治験薬との因果関係はいずれも「なし」と判定した。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
314	男	6	細菌感染	18 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 314）は、6 ヲ月齢の男児で、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、無呼吸、湿疹性皮膚炎、気管支炎、肺炎、咽頭炎及び口内炎の病歴があった。モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。併用薬としてブデソニド、セチリジン、アモキシシリン及びアルブテロールを服用していた。治療期開始 18 日目、細菌感染（サルモネラ感染）が発現し、治験担当医師により重篤と判定された。発熱と下痢があり、入院し、硫酸アミカシン、アモキシシリン、電解質（詳細不明）、<i>Lactobacillus acidophilus</i> 菌、スメクタイト（+）バニラ、及びアスコルビン酸により治療された。咽頭炎及び血清鉄減少（1.87 μmol/L、正常範囲 10.6～28.3）が発現し、細菌感染は 3 日間、咽頭炎は 19 日間持続した。両親の要請により患者は治療期開始 20 日目に退院した。入院期間中に行われた顕微鏡検査でサルモネラ感染であったことがわかった。治験薬投与は継続しており、患者は回復した。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 266 日目に、最終投薬となり終了した。細菌感染は重篤で、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。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
315	男	9	扁桃炎	190 日	16 日	重度	なし	休薬	回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（割付番号 315）は、9 ヲ月齢の男児で、喘息、肺炎、閉塞性気管支炎、百日咳、咽頭炎、アレルギー性鼻炎、及び湿疹性皮膚炎の病歴があった。モンテルカスト細粒剤 4 mg 群に割り付けられた。併用薬にブデソニドとセチリジンを服用していた。治療期開始 190 日目、扁桃炎が発現し、治験担当医師によって重篤と判定された。患者は入院し、スピラマイシン、アンブロキシソール、ジピロン、及びフルチカゾンにより治療された。扁桃炎は 16 日間持続した後、回復、治療期開始 206 日目に退院した。治験薬投与は治療期開始 190 日目と 191 日目に食欲不振と発熱のために中断され、治療期開始 192 日目に再開された。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 252 日目に、最終投薬となり終了した。扁桃炎は、重篤で、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。									

表 2.7.6.15.11 6 ヶ月以上 32 ヶ月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（モンテルカスト群）（その 6）

症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
316	男	9	細菌感染	69 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（割付番号 316）は、9 ヶ月齢の男児で、喘息、肺炎、閉塞性気管支炎、咽頭炎、及び消化不良の病歴があった。モンテルカスト細粒剤 4mg 群に割り付けられた。併用薬にブデソニドがあった。治療期開始 69 日目、患者は細菌感染（サルモネラ感染）を発現し、治験担当医師により重篤と判定された。入院し、アミカシン、スメクタイト（＋）バナラ、ジピロン、 <i>Lactobacillus acidophilus</i> 菌、デキストロース（＋）塩化ナトリウムにより治療された。細菌感染は 4 日間持続した。治験薬投与は継続され、患者は治療期開始 72 日目に退院し、回復した。退院後に得られた便の培養結果によりサルモネラ症であることがわかった。患者は治験を継続し、治験依頼者が治験終了を決定した治療期開始 247 日目に最終投薬となり終了した。細菌感染は重篤で、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。									
症例 番号	性別	月 齢	重篤な有害事象	発現日	持続 時間	重症度	治験薬との 因果関係	処置	転帰
317	男	27	喘息	64 日	2 日	重度	なし	休薬	回復
重篤な有害事象の詳細									
本症例（割付番号 317）は、27 ヶ月齢の男児で、喘息及びアレルギー性鼻炎の病歴があり、モンテルカスト細粒剤 4mg 群に割り付けられた。併用薬としてベクロメタゾンを服用していた。治療期開始 61 日目から、患者は咽頭炎及び蟻虫症を発現し、それぞれ治療期開始 69 日目、治療期開始 62 日目まで持続した。治療期開始 62 日目に喘息が発現した。治療期開始 64 日目、喘息が悪化し、治験担当医師により重篤と判定された。治療期開始 64 日目に咳の増加と呼吸困難により入院し、翌日退院した。プレドニゾンにより治療された。治験薬投与は入院中の治療期開始 64 日目に中断されたが、治療期開始 65 日目に再開された。患者は回復し治験を継続した。喘息の悪化は重篤で、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。									

2.7.6.15.3.5 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 2.7.6.15.12 に示す。

臨床上の有害事象による中止例はモンテルカスト群の 6 例（3.8%）で、このうち、副作用による中止は 1 例（0.6%）（睡眠障害）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なかった。

表 2.7.6.15.12 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	158	32
臨床上の有害事象による中止例数（%）	6 (3.8)	0
痙攣	1 (0.6)	
喘息	3 (1.9)	
睡眠障害	1 (0.6)	
喘息及び副鼻腔炎	1 (0.6)	
臨床検査値異常変動の有害事象による中止例数（%）	0	0

2.7.6.15.4 探索的有効性

探索的に検討した有効性の結果を表 2.7.6.15.13 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。

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ったが、いずれの評価項目においても、モンテルカストは標準治療と同様の有効性を示した。

表 2.7.6.15.13 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児長期投与試験〔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	標準治療群
評価対象例数	157	32
β刺激薬を使用しなかった日数の割合 (%)	77.83	76.35
1 日のβ刺激薬使用回数 (回)	0.49	0.52
喘息悪化により来院した患者の割合 (%)	47.13	43.75
緊急用ステロイド使用患者の割合 (%)	26.75	34.38
喘息発作を起こした患者の割合 (%)	49.04	56.25
喘息悪化による治験中止率 (%)	2.55	3.13
末梢血中好酸球数 ^a (1000/μL)	-0.03 ^b	-0.00 ^c

^a 観察期からの変化量 ^b 評価対象例数 155 例 ^c 評価対象例数 31 例

2.7.6.15.5 結論

6 ヶ月以上 32 ヶ月未満の小児喘息患者に、モンテルカスト 4 mg 細粒剤を 1 日 1 回、夕方に最長 60 週間投与し、モンテルカストの安全性を確認した。

临床上及び臨床検査値異常変動に関する有害事象発現率は、モンテルカスト群がそれぞれ 98.7% (156/158 例)、4.5% (7/155 例)、標準治療群がそれぞれ 96.9% (31/32 例)、6.5% (2/31 例) であった。临床上の副作用発現率はモンテルカスト群が 5.1% (8/158 例) で、標準治療群では副作用の発現はなかった。また、臨床検査値異常変動に関する副作用の発現は両群ともになく、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。更に、探索的な評価項目においても、モンテルカスト群と標準治療群に差はなかった。

2.7.6.16 6歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）

6歳以上15歳未満の小児気管支喘息患者を対象に、ケトチフェン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 5 mg チュアブル錠(CT)の有効性及び安全性を検討した[5.3.5.4.4]。試験方法を表 2.7.6.16.1 に示す。

表 2.7.6.16.1 6歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験の方法（その1）

項 目	内 容
試験の目的	6歳以上15歳未満の小児気管支喘息患者におけるモンテルカスト 5 mg の2週時ピークフロー改善値（起床時）について、ケトチフェンを対照として非劣性を検証するとともに、安全性について比較検討する。 また、モンテルカストの有効性及び安全性に対する体重の影響についても併せて検討する。
試験の種類	多施設共同、二重盲検、群間比較試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 下記の条件をすべて満たした小児気管支喘息患者を対象とする。 1) 年齢：6歳以上15歳未満（治療期開始時）。 2) 性別：不問。 3) 体重：不問。 4) 入院・外来：不問（ただし、試験期間中はその環境を変えないこととする）。 5) 重症度：日本小児アレルギー学会小児気管支喘息の現在の治療ステップを考慮した発作型の区別による間欠型・軽症持続型・中等症持続型・重症持続型の患者。 ただし、観察期間中に小発作若しくは中発作を2回以上起こした患者（大発作を起こした患者を除く）。 6) 病型：不問。 7) 同意：試験に参加する前に保護者（代諾者）から文書による同意を得た患者（可能な限り患者本人からアセントを取得する）。 8) ピークフロー：ピークフローを適切に測定できる患者（目安としてピークフローを3回測定し、最大値から最小値の差が3回の平均値に対して25%以内となる患者）。 9) 気道可逆性：気道可逆性のある患者（例えば、β刺激薬吸入後のピークフロー値の上昇が、目安として10%以上となることが確認できた患者）。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者を除外する。 1) 内服あるいは注射による副腎皮質ステロイド薬を継続的に使用している患者。 2) 経口の抗アレルギー薬を観察期開始前2週間以内に服用した患者。 3) 持続型副腎皮質ステロイド薬を観察期開始前1年以内に使用した患者。 4) 観察期開始時点で、減感作療法又は非特異的療法を開始して3ヵ月未満の患者。 5) 気管支拡張症等の合併症があり、効果判定に支障をきたすと考えられる患者。 6) 観察期開始前3ヵ月以内に、治験薬の投与を受けた患者。 7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者。 8) 肝障害、腎障害又は心疾患を有する患者。 9) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者。 10) 試験薬の成分に対し重篤な副作用又は過敏症の既往歴のある患者。 11) モンテルカストの使用経験のある患者。 12) 試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適格であると判断した患者。
目標症例数	180例（モンテルカスト群：90例、ケトチフェン群：90例）

表 2. 7. 6. 16. 1 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験の方法（その 2）

項 目	内 容
症例数設定根拠	ケトチフェンの 2 週時のピークフロー改善値について、過去の成績がないため、改善値がオキサトミドと同等以上であると推測し、10.0 L/min と仮定した。モンテルカストについては、6 歳以上の小児で実施された第Ⅱ相オープン試験及び長期投与試験成績より、2 週時のピークフロー改善値は 16.2 L/min と仮定した。更に、投与群で共通の標準偏差をモンテルカスト及びオキサトミドの試験成績より、30.0 L/min と仮定した。これらの仮定をもとに、この試験におけるモンテルカストとケトチフェンの例数比を 1：1、有意水準片側 2.5%、 Δ =10.0 L/min、検出力 90%と設定し計算すると、必要症例数はモンテルカスト群：73 例、ケトチフェン群：73 例となる。中止例数及び解析除外例数を考慮し、目標症例数をモンテルカスト群：90 例、ケトチフェン群：90 例、計 180 例に設定した。
組入れ症例数	188 例（モンテルカスト群：94 例、ケトチフェン群：94 例）
使用薬剤	モンテルカスト 5 mg 含有 CT、ケトチフェン 0.6 mg 含有ドライシロップ、ケトチフェン 0.4 mg 含有ドライシロップ、プラセボ CT、プラセボドライシロップ
用法・用量	モンテルカスト 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に服用し、ケトチフェン 1 mg（6 歳児は 0.6 mg）又はプラセボを 1 日 2 回朝食後及び就寝前にそれぞれ服用した。CT は口内で溶かすか、噛み砕いて服用した。なお、服薬時、水を飲んでも飲まなくても差し支えないこととした。ドライシロップ剤は用時溶解して経口投与した。
投与期間	観察期：2 週間、治療期：4 週間
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期及び治療期を通じて、以下の薬剤は使用しないこととした。 1) モンテルカストナトリウム、プランルカスト水和物、トラニラスト、オキサトミド、レピリナスト、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン等の経口の抗アレルギー薬及びこれらの薬剤と類似の薬理作用をもつ薬剤（ただし、観察期開始前からクロモグリク酸ナトリウムを継続使用している患者の組入れは可とする）。 2) 持続型副腎皮質ステロイド薬。 3) 治験薬。 併用可能薬及び併用療法 併用可能薬及び併用療法における留意事項は以下のとおりとした。なお、以下のうち、試験責任医師等は、1)、6)～9)に関してはその薬剤名、投与期間、投与方法、1 日投与量、目的を症例報告書に記入し、2)～5)に関してはその薬剤名、使用量、回数及び点数を 1 週間ごとにまとめて症例報告書に記入することとした。 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤は、基本的にそのまま継続して差し支えない。 2) 気管支拡張薬（キサンチン誘導体、抗コリン薬を含む）：剤型を問わず使用してもよいが、症状の程度に応じて適宜増減する。ただし、新規での連続投与はしない。 3) 非持続型副腎皮質ステロイド薬：内服及び注射に関しては、症状悪化のためやむを得ず投与を必要とする場合に限り、必要最小限の使用を可とする。使用した場合には理由を症例報告書に記入する。ただし、観察期は使用しない。吸入に関しては、観察期前より連用している場合に限りプロピオン酸ベクロメタゾン 400 µg/日（プロピオン酸フルチカゾン 200 µg/日）以下の併用を可能とする。なお、原則として、吸入ステロイドの用法・用量は変更しない。ただし、症状の改善が認められた場合には減量してよい。 4) クロモグリク酸ナトリウム：観察期前より継続使用している場合に限り併用を可能とする。また、新規には投与しない。 5) 減感作療法及び非特異的療法：3 ヶ月以上前から継続的に実施している場合は、試験終了まで同一条件で実施する。また、新規には実施しない。 6) 抗生物質：使用の際は必要最小限にとどめる。ただし、14 員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等）の新規の連続投与は不可とする。 7) 漢方薬：既に投与している場合には、原則として試験終了まで用法・用量を変更しない。また、新規には投与しない。 8) 中枢神経抑制剤（鎮静剤、催眠剤等）：使用の際は必要最小限にとどめる。 9) 抗ヒスタミン薬：使用の際は必要最小限にとどめる。

表 2. 7. 6. 16. 1 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験の方法（その 3）

項 目	内 容																																																																																				
検査・観察項目	ピークフロー値（起床時、就寝前）、臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき回数、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）、肺機能検査（FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %）、患者及び保護者（代諾者）の印象、有害事象、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、CK、血清クレアチニン；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣〕																																																																																				
検査・観察時期	<table><tr><th colspan="2"></th><th>Washout 開始時</th><th>観察期 開始時</th><th>試験薬 投与開始時^{*1}</th><th>2週時</th><th>4週時 投与終了時</th></tr><tr><td rowspan="2">適格性の確認・ 保護者同意取得・ 症例適格性調査票 の記録・FAX又は コピー送付</td><td>Washout なし</td><td></td><td>● 来院1</td><td>来院2</td><td>来院3^{*2}</td><td>来院4</td></tr><tr><td>Washout あり</td><td>●^{*3} 来院1</td><td>来院2</td><td>来院3</td><td>来院4^{*2}</td><td>来院5</td></tr><tr><td colspan="2">身長・体重の測定</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">適格性の確認・症例適格性調査 票の記録・電話登録</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">喘息 日記</td><td>交付</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>記載内容確認・回収 （ピークフロー値、臨床 症状、試験薬及び併用薬 の服薬状況等）</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">試験薬処方</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr><tr><td rowspan="4">観 察 ・ 検 査 ・ 評 価</td><td>医師による評価 改善度 全般改善度 概括安全度</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>● ● ●</td></tr><tr><td>患者及び保護者 （代諾者）による評価 患者及び保護者の印象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr><tr><td>検査 臨床検査 肺機能検査 （FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%）</td><td></td><td></td><td>● ●</td><td></td><td>● ●</td></tr><tr><td>有害事象調査</td><td colspan="5">来院ごとに確認</td></tr></table> ^{*1}2 週間の観察期の後、試験薬投与開始時に、試験実施計画書で規定した基準を満たしていない場合には、新たに 2 週間の観察期を延長して設けることも可とする。ただし、観察期を延長する場合はその都度、確認書により保護者（代諾者）の意思を確認する。また、延長は最大 2 回までとする。 ^{*2}2 週後の来院が難しいときは、2 週後に電話等にて喘息症状及び有害事象発現の有無を確認する。 ^{*3}経口の抗アレルギー薬を使用している患者については、同意を取得後（来院 1）、観察期開始時（来院 2）までに 2 週間以上の Washout 期間を設ける。また、Washout 開始時に「症例適格性調査票」を送付する。								Washout 開始時	観察期 開始時	試験薬 投与開始時 ^{*1}	2週時	4週時 投与終了時	適格性の確認・ 保護者同意取得・ 症例適格性調査票 の記録・FAX又は コピー送付	Washout なし		● 来院1	来院2	来院3 ^{*2}	来院4	Washout あり	● ^{*3} 来院1	来院2	来院3	来院4 ^{*2}	来院5	身長・体重の測定				●			適格性の確認・症例適格性調査 票の記録・電話登録				●			喘息 日記	交付		●				記載内容確認・回収 （ピークフロー値、臨床 症状、試験薬及び併用薬 の服薬状況等）			●	●	●	試験薬処方				●	●		観 察 ・ 検 査 ・ 評 価	医師による評価 改善度 全般改善度 概括安全度				●	● ● ●	患者及び保護者 （代諾者）による評価 患者及び保護者の印象					●	検査 臨床検査 肺機能検査 （FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %）			● ●		● ●	有害事象調査	来院ごとに確認				
		Washout 開始時	観察期 開始時	試験薬 投与開始時 ^{*1}	2週時	4週時 投与終了時																																																																															
適格性の確認・ 保護者同意取得・ 症例適格性調査票 の記録・FAX又は コピー送付	Washout なし		● 来院1	来院2	来院3 ^{*2}	来院4																																																																															
	Washout あり	● ^{*3} 来院1	来院2	来院3	来院4 ^{*2}	来院5																																																																															
身長・体重の測定				●																																																																																	
適格性の確認・症例適格性調査 票の記録・電話登録				●																																																																																	
喘息 日記	交付		●																																																																																		
	記載内容確認・回収 （ピークフロー値、臨床 症状、試験薬及び併用薬 の服薬状況等）			●	●	●																																																																															
試験薬処方				●	●																																																																																
観 察 ・ 検 査 ・ 評 価	医師による評価 改善度 全般改善度 概括安全度				●	● ● ●																																																																															
	患者及び保護者 （代諾者）による評価 患者及び保護者の印象					●																																																																															
	検査 臨床検査 肺機能検査 （FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %）			● ●		● ●																																																																															
	有害事象調査	来院ごとに確認																																																																																			
評価方法（項目） 及び評価基準	有効性 ＜主要評価項目＞ ・2 週時ピークフロー改善値（起床時）：観察期 2 週間の平均値を治療期 1～2 週の平均値と比較し、その推移を検討した。 ＜副次評価項目＞ ・全般改善度：改善度（臨床症状、併用薬の使用状況及びピークフロー値の推移により判定）の推移を考慮して、下記の 6 分類で判定した。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化、6：判定不能 ・改善度：観察期 2 週間と治療期 2 週ごと（1～2 週、3～4 週）の臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき回数、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）及びピークフロー値の推移を比較し、下記の 6 分類で判定した。 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化、6：判定不能 ・2 週時ピークフロー改善値（就寝前）、4 週時ピークフロー改善値（起床時、就寝前）：観察期 2 週間の平均値を観察期の値とし、治療期 1～2 週（2 週時）及び 3～4 週（又は中止前-1～0 週、4 週時）の平均値を観察期の値と比較し、2 週時の就寝前並びに 4 週時の起床時及び就寝前について推移を検討した。																																																																																				

表 2.7.6.16.1 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験の方法（その 4）

項 目	内 容
評価方法（項目） 及び評価基準 （続き）	・ 臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき回数、日常生活、夜間睡眠）：観察期 2 週間における 1 週間あたりの平均回数及び日数を観察期の値とし、治療期 1～2 週及び 3～4 週（又は中止前-1～0 週）における 1 週間あたりの平均回数及び日数を観察期の値と比較し、その推移を検討した。 ・ 併用薬の使用状況（治療点数）：観察期 2 週間における 1 週間あたりの平均点数を観察期の値とし、治療期 1～2 週及び 3～4 週（又は中止前-1～0 週）における 1 週間あたりの平均点数を観察期の値と比較し、その推移を検討した。 ・ 肺機能検査（FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%）：試験薬投与開始時の値と 4 週投与終了時又は中止時の値を比較した。 ・ 患者及び保護者（代諾者）の印象：4 週投与終了時又は中止時に試験薬について患者及び保護者（代諾者）の全般的印象及びその理由を観察期と比較して、以下の 6 分類で喘息日記に記載するよう指導した。 1：大変良くなった、2：良くなった、3：少し良くなった、4：変わらない、5：悪くなった、6：判定できない ・ 末梢血中好酸球の推移：試験薬投与開始時の値と 4 週投与終了時又は中止時の値を比較した。 安全性 ＜主要評価項目＞ ・ 概括安全度：4 週投与終了時又は中止時に、試験薬投与期間中に発現した副作用（試験薬との因果関係が「あり」、「たぶんあり」又は「否定できない」と判定された有害事象及び臨床検査値異常変動）の有無、程度及び重篤度を総合して、下記の 5 分類で判定した。 1：安全性に問題なし、2：ほぼ安全である、3：安全性に問題あり、4：安全でない、5：判定不能 ＜副次評価項目＞ ・ 臨床検査値の推移、有害事象
解析方法	有効性 ＜主要評価項目＞ ・ 2 週時ピークフロー改善値（起床時）：2 週時の観察期からの変化量に対して、有意水準片側 2.5%、$\Delta=10.0$ L/min で、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いてモンテルカストのケトチフェンに対する非劣性を検証した。非劣性が検証された場合のみ、有意水準片側 2.5%で、モンテルカストのケトチフェンに対する優越性を検証することとした。 ＜副次評価項目＞ ・ 全般改善度：全般改善度における有効率（「著明改善」＋「中等度改善」の解析対象集団に対する割合）に対して、有意水準片側 2.5%、$\Delta=10\%$で、モンテルカストのケトチフェンに対する非劣性を検証した。全般改善度の分布に対する群間比較を Wilcoxon の順位和検定を用いて実施し、有効率の群間比較を χ^2 検定により行った。 ・ 2 週時ピークフロー改善値（就寝前）、4 週時ピークフロー改善値（起床時、就寝前）、臨床症状（小発作回数）：投与群間の比較を、各測定時点における変化量に対して ANCOVA モデルを用いて実施した。

表 2.7.6.16.1 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験の方法（その 5）

項 目	内 容
解析方法 （続き）	安全性 ＜主要評価項目＞ ・ 概括安全度：概括安全度の判定分布、安全率（「安全性に問題なし」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、安全率の差の 95%信頼区間を算出することにより、モンテルカスト又はケトチフェン 4 週投与時の安全率及びその差を推定した。概括安全度の分布に対する群間比較を Wilcoxon の順位和検定を用いて実施した。また、安全率の群間比較を Fisher の直接確率法により行った。 ＜副次評価項目＞ ・ 有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候の発現又は悪化、臨床検査値異常変動）：有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率及びその 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、発現率の差の 95%信頼区間を算出することにより、モンテルカスト又はケトチフェン 4 週投与時の有害事象、副作用発現率とその差を推定した。有害事象及び副作用の発現率に対する群間比較を Fisher の直接確率法を用いて実施した。 その他 ・ 体重等の影響の検討：モンテルカストの効果に対する体重の影響を検討するために、ピークフロー改善値（起床時）について体重によるサブグループ解析を実施した。また、小発作回数についても同様に解析した。
試験調整医師	代表： ██████████（██████████）、他 3 名
実施施設	██████████ 他 35 施設
試験期間	平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日～平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日

2.7.6.16.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.16.1 に、中止例の一覧を表 2.7.6.16.2 に示す。本試験では試験実施計画書に適合した集団（PPS）を主な評価対象とした。

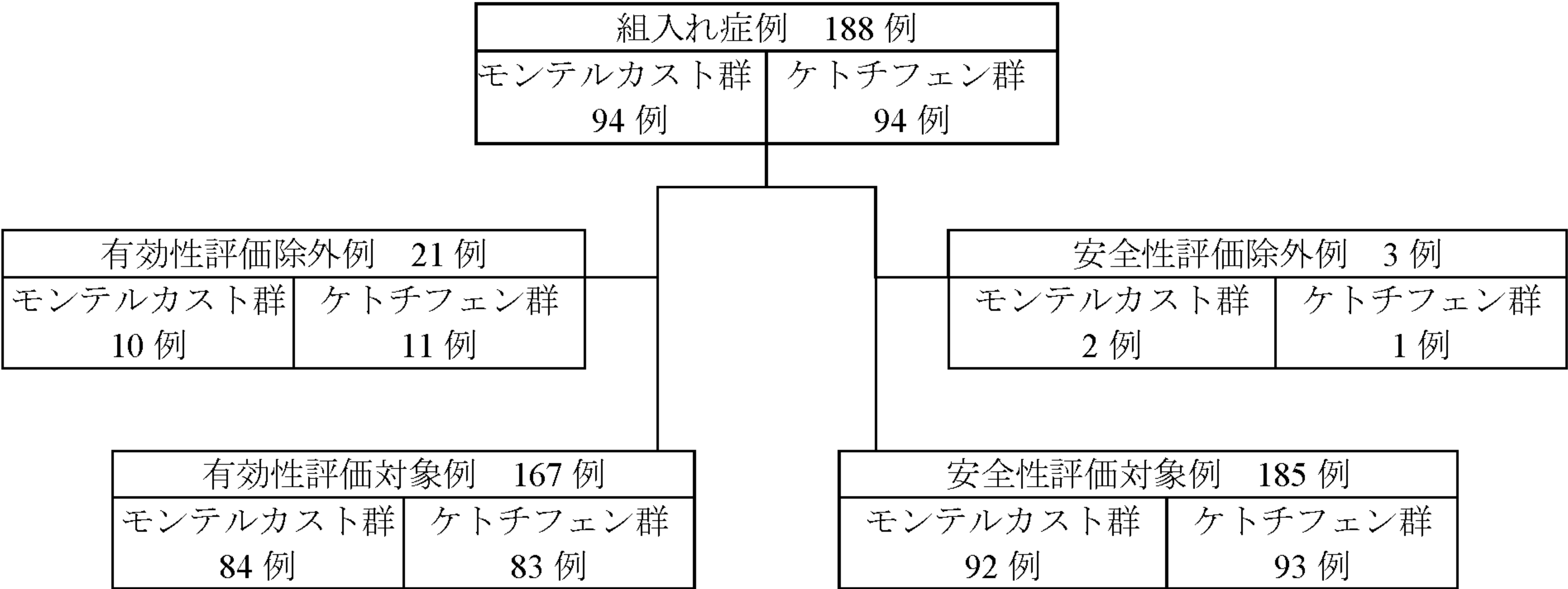


図 2.7.6.16.1 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における症例の内訳

表 2.7.6.16.2 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における中止例一覧

投与群	症例 番号	試験薬服薬 開始日	中止日*	中止理由
モンテルカスト群	319	20 年 月 日	15 日目	有害事象（気管支炎）の発現
	320	20 年 月 日	14 日目	試験対象として不適格（観察期にステロイド注射）
	321	20 年 月 日	15 日目	有害事象（嘔気）の発現
	322	20 年 月 日	15 日目	患者及び保護者の都合
	323	20 年 月 日	21 日目	試験対象として不適格（観察期にステロイド内服）
ケトチフェン群	324	20 年 月 日	6 日目	有害事象（気管支喘息発作）の発現、入院による環境の変化
	325	20 年 月 日	13 日目	有害事象（喘息症状の悪化）の発現
	326	20 年 月 日	17 日目	著しい服薬不遵守（服薬率 60%未満）
	327	20 年 月 日	13 日目	患者及び保護者の都合
	328	20 年 月 日	15 日目	著しい服薬不遵守（服薬率 60%未満）
	329	20 年 月 日	12 日目	有害事象（眠気）の発現

2.7.6.16.2 患者背景

本試験における患者背景（PPS）を表 2.7.6.16.3 に示す。有効性評価対象例 167 例（モンテルカスト群：84 例、ケトチフェン群 83 例）の背景因子に偏りはなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.16.3 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における患者背景（PPS）（その 1）

投与群		モンテルカスト群	ケトチフェン群	p 値 [†]
症例数		84	83	
		N(%)	N(%)	
性別	男児	55 (65.5)	61 (73.5)	p=0.3141
	女児	29 (34.5)	22 (26.5)	
年齢	6 歳	19 (22.6)	17 (20.5)	p=0.3951 [‡]
	7 歳以上 9 歳未満	27 (32.1)	35 (42.2)	
	9 歳以上 11 歳未満	20 (23.8)	20 (24.1)	
	11 歳以上 13 歳未満	15 (17.9)	8 (9.6)	
	13 歳以上 15 歳未満	3 (3.6)	3 (3.6)	
	平均±標準偏差	8.5±2.2	8.2±1.9	
体重	20 kg 未満	7 (8.3)	9 (10.8)	p=0.2733 [‡]
	20 kg 以上 30 kg 未満	44 (52.4)	48 (57.8)	
	30 kg 以上 40 kg 未満	19 (22.6)	20 (24.1)	
	40 kg 以上 46 kg 未満	7 (8.3)	2 (2.4)	
	46 kg 以上	7 (8.3)	4 (4.8)	
	平均±標準偏差	30.4±10.6	28.6±9.9	
身長	100 cm 以上 120 cm 未満	23 (27.4)	19 (22.9)	p=0.3645 [‡]
	120 cm 以上 140 cm 未満	35 (41.7)	48 (57.8)	
	140 cm 以上 160 cm 未満	24 (28.6)	14 (16.9)	
	160 cm 以上	2 (2.4)	2 (2.4)	
	平均±標準偏差	131±13.9	129±12.4	
病型	アトピー型	76 (90.5)	75 (90.4)	p=0.6436
	非アトピー型	5 (6.0)	7 (8.4)	
	不明	3 (3.6)	1 (1.2)	
重症度	間欠型	9 (10.7)	7 (8.4)	p=0.1571
	軽症持続型	50 (59.5)	40 (48.2)	
	中等症持続型	24 (28.6)	36 (43.4)	
	重症持続型	1 (1.2)	0 (0)	
罹病期間	1 年未満	4 (4.8)	3 (3.6)	p=0.5452 [‡]
	3 年未満	13 (15.5)	12 (14.5)	
	5 年未満	14 (16.7)	18 (21.7)	
	10 年未満	45 (53.6)	44 (53.0)	
	10 年以上	8 (9.5)	6 (7.2)	
	平均±標準偏差	5.5±2.9	5.2±2.8	

[†]Fisher の直接確率法、[‡]2 標本 t 検定

表 2. 7. 6. 16. 3 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における患者背景（PPS）（その 2）

投与群		モンテルカスト群	ケトチフェン群	p 値 [†]
症例数		84	83	
		N(%)	N(%)	
アレルギー合併症	なし	16 (19.0)	7 (8.4)	p=0.0708
	あり	68 (81.0)	76 (91.6)	
好酸球	6%未満	32 (38.1)	29 (34.9)	p=0.7485
	6%以上	52 (61.9)	54 (65.1)	
治療歴	なし	1 (1.2)	1 (1.2)	p=0.7433
	予防薬	0 (0)	1 (1.2)	
	気管支拡張薬	16 (19.0)	12 (14.5)	
	予防薬＋気管支拡張薬	40 (47.6)	40 (48.2)	
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	9 (10.7)	6 (7.2)	
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	17 (20.2)	23 (27.7)	
	ステロイド薬	1 (1.2)	0 (0)	

[†]Fisher の直接確率法、[‡]2 標本 t 検定

2. 7. 6. 16. 3 有効性

2. 7. 6. 16. 3. 1 2 週時ピークフロー改善値（起床時）（主要評価項目）

各投与群の 2 週時ピークフロー改善値（起床時）を表 2. 7. 6. 16. 3. 4 に示す。

本試験での主要評価項目である、2 週時ピークフロー改善値（起床時）の最小二乗平均の投与群間の差（モンテルカスト群－ケトチフェン群）は 9.84 L/min であり、その両側 95%信頼区間は（1.17, 18.51）であった。信頼区間の下限（1.17 L/min）は事前に設定した－△（-10.0 L/min）以上であり、モンテルカスト群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。更に、信頼区間の下限は 0 L/min より大きいことから、モンテルカスト群のケトチフェン群に対する優越性も検証された（p=0.0263）（表 2. 7. 6. 16. 3. 5）。

群内比較（2 週時と観察期の比較）に関しては、モンテルカスト群は、観察期に比べて有意な改善を示したが（p<0.0001）、ケトチフェン群では有意な改善を示さなかった（p=0.2488）。

表 2. 7. 6. 16. 3. 4 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における
2 週時ピークフロー改善値（起床時）

投与群	N	平均 PEF (L/min)		2 週時変化量 (L/min)				
		観察期	2 週時	平均	標準 偏差	最小二 乗平均 [†]	95% 信頼区間 [†]	p 値 [‡]
モンテルカスト群	84	251.8	265.4	13.6	29.2	13.4	7.3, 19.6	p<0.0001
ケトチフェン群	83	254.9	258.3	3.4	29.7	3.6	-2.5, 9.8	p=0.2488

[†] 投与群を因子、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく、[‡]観察期との比較、変化量の最小二乗平均に対する t 検定

表 2.7.6.16.3.5 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における非劣性及び優越性の検証

投与群間比較	2 週時ピークフロー改善値 (起床時) 最小二乗平均の差 (L/min)	p 値 [†]	差の 95%信頼区間
モンテルカスト群 – ケトチフェン群	9.84	0.0263	(1.17, 18.51)

[†] 投与群を因子、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた群間比較（優越性）

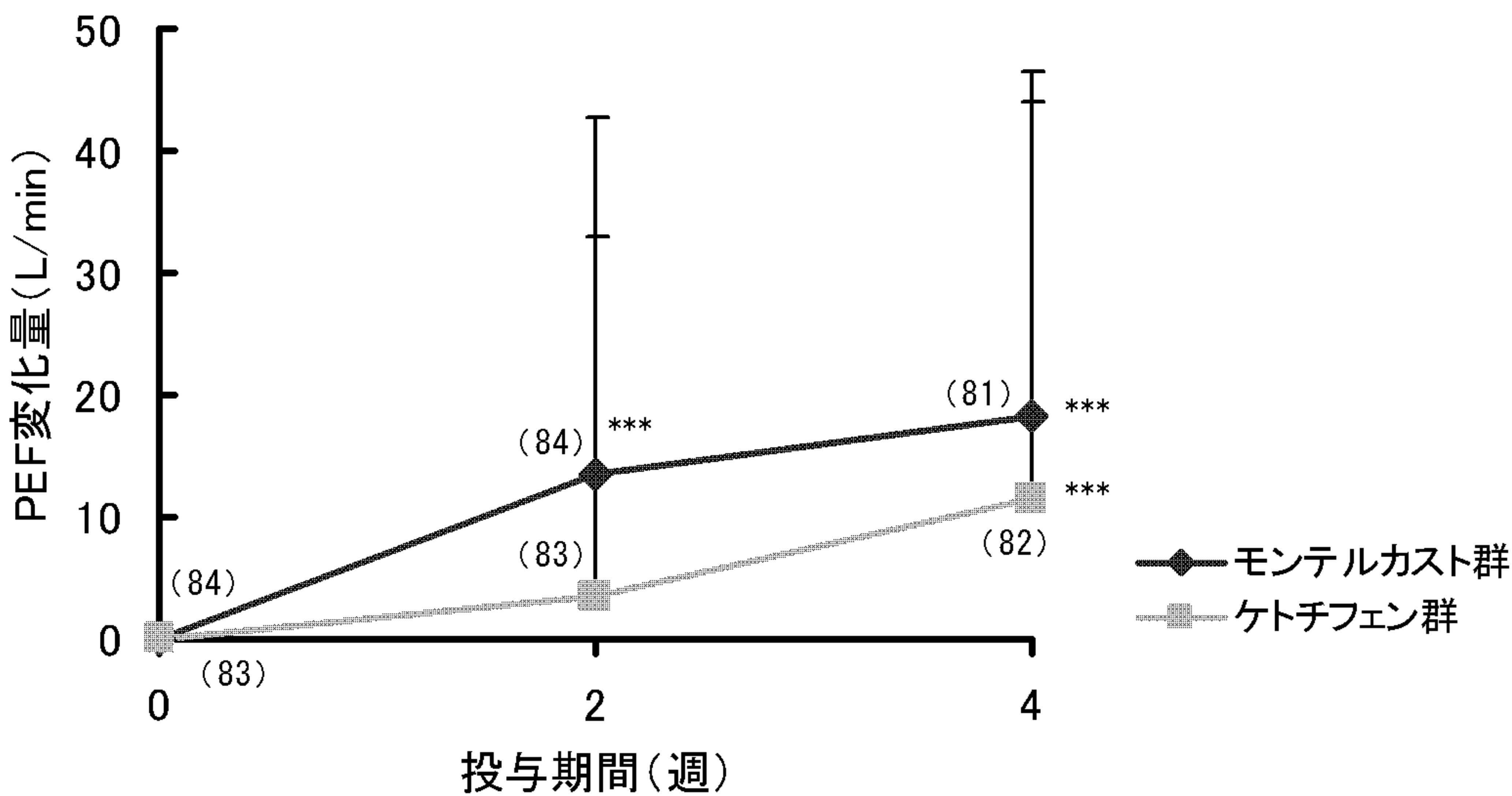
2.7.6.16.3.2 ピークフロー改善値の推移

投与群ごとのピークフロー改善値（起床時及び就寝時）の推移を図 2.7.6.16.2、3 及び表 2.7.6.16.6 に示す。

4 週時の起床時ピークフロー改善値、2 週時及び 4 週時の就寝時ピークフロー改善値については、いずれもモンテルカスト群とケトチフェン群の間に有意差はなかった（ $p=0.1786$ 、 0.0981 、 0.2959 ）。

観察期との群内比較に関しては、モンテルカスト群は、起床時ピークフロー改善値（4 週時）について、観察期と比べて有意な改善を示し（ $p<0.0001$ ）、就寝時ピークフロー改善値（2 週時及び 4 週時）についても、観察期と比べて有意な改善を示した（ $p=0.0001$ 、 $p<0.0001$ ）。ケトチフェン群は、起床時ピークフロー改善値（4 週時）について、観察期と比べて有意な改善を示した（ $p=0.0004$ ）。就寝時ピークフロー改善値について、2 週時は有意な改善を示さなかったが（ $p=0.0752$ ）、4 週時は有意な改善を示した（ $p=0.0001$ ）。

なお、本試験でのモンテルカスト群の起床時ピークフロー改善値の推移は、6 歳以上小児第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）及び長期投与試験（B601 試験；5.3.5.2.7）とほぼ同様であった（表 2.7.6.16.7）。



*** $p<0.001$ （観察期との比較、変化量の最小二乗平均に対する t 検定）、
() 内は症例数

図 2.7.6.16.2 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）（平均±標準偏差）

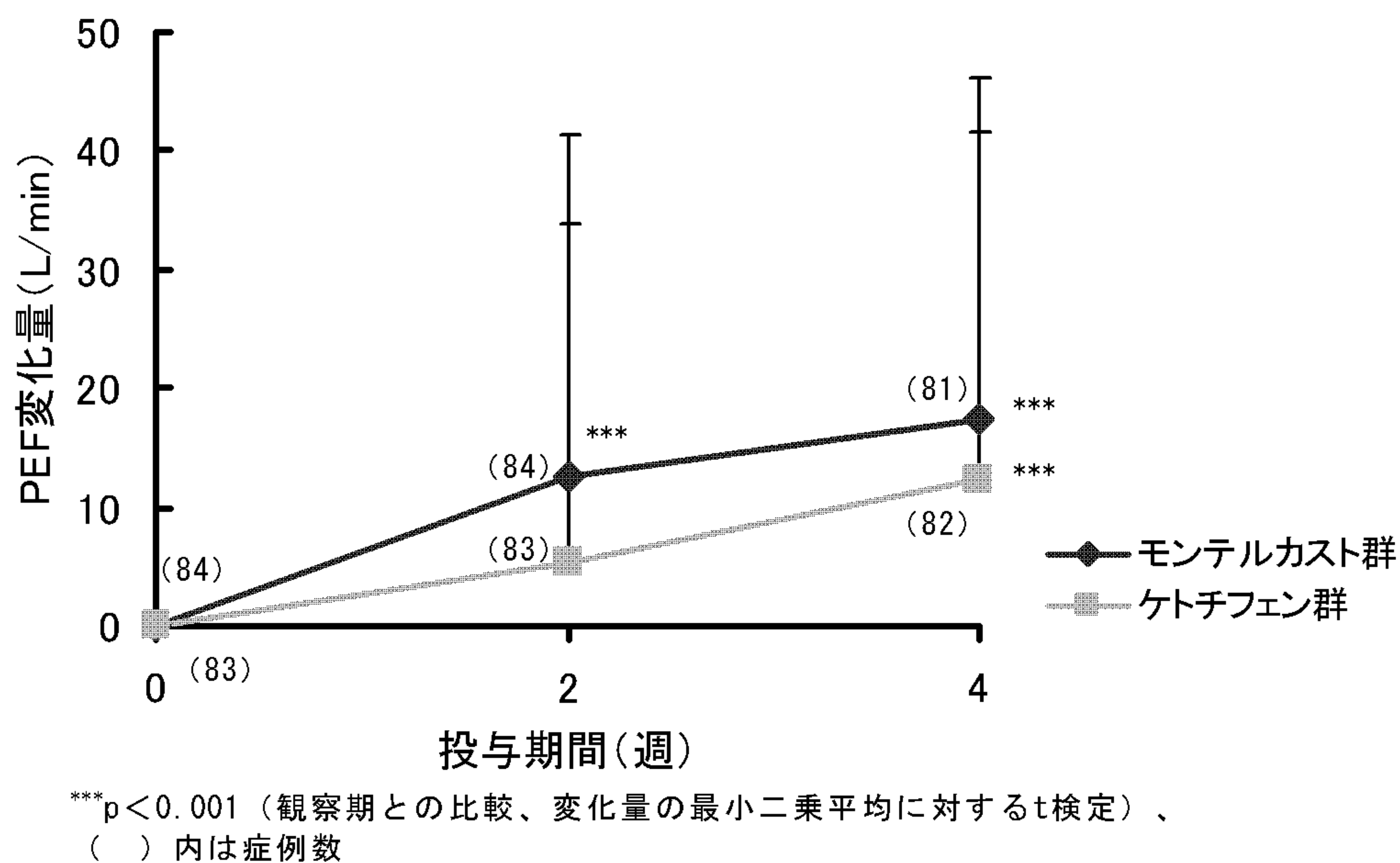


図 2.7.6.16.3 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（就寝時）（平均±標準偏差）

表 2.7.6.16.6 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時及び就寝時）

	投与群	観察期 平均± 標準偏差 (L/min)	2 週時変化量 (L/min)		4 週時変化量 (L/min)	
			平均± 標準偏差	最小二乗 平均 [†]	平均± 標準偏差	最小二乗 平均 [†]
起床時 ピークフロー	モンテルカスト群	251.8±76.4 (84)	13.6±29.2 (84)	13.4***	18.2±28.2 (81)	17.9***
	ケトチフェン群	254.9±66.1 (83)	3.4±29.7 (83)	3.6	11.4±32.7 (82)	11.7***
就寝時 ピークフロー	モンテルカスト群	262.8±77.5 (84)	12.6±28.6 (84)	12.5***	17.4±24.2 (81)	17.1***
	ケトチフェン群	264.7±66.7 (83)	5.3±28.5 (83)	5.4	12.2±33.9 (82)	12.5***

（ ）：症例数、[†] 投与群を因子、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく、
***p<0.001（観察期との比較、変化量の最小二乗平均に対する t 検定）

表 2.7.6.16.7 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）の 6 歳以上小児
二重盲検比較市販後臨床試験と 6 歳以上小児臨床試験との比較

投与群	試験の種類	観察期平均 (L/min)	2 週時変化量 (L/min)	4 週時変化量 (L/min)
モンテルカスト群	二重盲検比較市販後 臨床試験（B701； 5.3.5.4.4）	251.8±76.4 (84)	13.6±29.2*** (84)	18.2±28.2*** (81)
	第Ⅱ相オープン試験 （B201；5.4.8 承認 時概要 464 頁）	229.0±75.3 (30)	18.1±24.8*** (30)	18.0±35.2** (30)
	長期投与試験 （B601；5.3.5.2.7）	239.9±70.3 (46)	14.9±26.6*** (46)	18.6±37.8** (46)

平均±標準偏差、（ ）：症例数、** p<0.01、*** p<0.001〔観察期との比較、変化量の最小二乗平均に対する t 検定（B701 試験；5.3.5.4.4）、1 標本 t 検定（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験；5.3.5.2.7）〕

2.7.6.16.3.3 小発作回数

投与群ごとの、小発作回数の推移を表 2.7.6.16.8 に示す。

小発作回数変化量の最小二乗平均において、2 週時に群間の有意差が示された（p=0.0463）が、4 週時では群間の有意差が示されなかった（p=0.5358）。

両群ともに 2 週時及び 4 週時の小発作回数は観察期に比べて有意な改善を示した（モンテルカスト群：p<0.0001 及び p<0.0001、ケトチフェン群：p=0.0054 及び p<0.0001）。

なお、本試験でのモンテルカスト群の小発作回数の推移は、6 歳以上小児第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）及び長期投与試験（B601 試験；5.3.5.2.7）とほぼ同様であった（表 2.7.6.16.9）。

表 2.7.6.16.8 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における小発作回数の推移

投与群	観察期 (回／週)	2 週時変化量 (回／週)			4 週時変化量 (回／週)		
	平均± 標準偏差	平均± 標準偏差	最小二乗 平均 [†]	p 値 [†]	平均± 標準偏差	最小二乗 平均 [†]	p 値 [†]
	中央値（最小 値，最大値）	中央値（最小 値，最大値）			中央値（最小 値，最大値）		
モンテルカスト群	4.15±3.89 (84)	-1.94±3.13 (84)	-1.88***	p=0.0463	-2.44±3.33 (81)	-2.43***	p=0.5358
	2.50 (1.00, 18.00)	-1.50 (-11.65, 10.10)			-2.00 (-15.50, 9.50)		
ケトチフェン群	3.87±3.06 (83)	-0.87±3.67 (83)	-0.94**		-2.20±3.36 (82)	-2.20***	
	3.35 (0.50, 15.50)	-1.00 (-7.50, 13.00)			-1.68 (-14.00, 5.70)		

（ ）：症例数、[†] 投与群を因子、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた群間比較、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、最小二乗平均に対する t 検定）

表 2. 7. 6. 16. 9 小発作回数の推移における 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験と 6 歳以上小児臨床試験との比較

投与群	試験の種類	観察期平均 (回／週)	2 週時変化量 (回／週)	4 週時変化量 (回／週)
モンテルカスト群	二重盲検比較市販後 臨床試験（B701； 5.3.5.4.4）	4.15±3.89 (84)	-1.94±3.13 ^{***} (84)	-2.44±3.33 ^{***} (81)
		2.50 (1.00, 18.00)	-1.50 (-11.65, 10.10) ^{***}	-2.00 (-15.50, 9.50) ^{***}
	第Ⅱ相オープン試験 (B201；5.4.8 承認 時概要 464 頁)	3.68±4.44 (32)	-2.38±3.64 ^{***} (32)	-2.29±4.63 ^{**} (32)
		1.50 (0.00, 14.00)	-1.00 (-11.50, 3.00) ^{***}	-0.75 (-12.00, 6.00) [*]
	長期投与試験 (B601；5.3.5.2.7)	2.94±2.96 (47)	-1.28±2.65 ^{**} (47)	-1.27±3.58 [*] (47)
		4.00 (0.00, 26.00)	-2.00 (-26.00, 10.00) ^{***}	-2.00 (-26.00, 20.00) ^{**}

（ ）：症例数、^{*}p<0.05、^{**}p<0.01、^{***}p<0.001〔観察期との比較、上段；平均±標準偏差、変化量の最小二乗平均に対する t 検定（B701 試験；5.3.5.4.4）、1 標本 t 検定（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験；5.3.5.2.7）、下段：中央値（最小値，最大値）、観察期との比較、符号付順位和検定〕

2. 7. 6. 16. 3. 4 全般改善度

全般改善度における有効率（中等度改善以上と判定された症例の割合）及びその両側 95%信頼区間を表 2. 7. 6. 16. 10 に示す。

全般改善度における有効率の投与群間の差（モンテルカスト群－ケトチフェン群）は 13.9%であり、その両側 95%信頼区間は（-1.1, 28.0）であった。信頼区間の下限（-1.1%）は事前に設定した－△（-10%）以上であり、全般改善度においてもモンテルカスト群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。優越性は検証されなかった（表 2. 7. 6. 16. 11）。

各投与群の全般改善度を表 2. 7. 6. 16. 12 に示す。Wilcoxon の順位和検定を用いて全般改善度の分布に対する群間比較を行った結果、モンテルカスト群のケトチフェン群に対する優越性が示された（p=0.0169）。

表 2. 7. 6. 16. 10 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における投与群別全般改善度有効率

投与群	中等度改善以上		軽度改善以下		合計	有効率の 両側 95%信頼区間
	N	%	N	%		
モンテルカスト群	41	48.8	43	51.2	84	(37.7, 60.0)
ケトチフェン群	29	34.9	54	65.1	83	(24.8, 46.2)

N：症例数

表 2. 7. 6. 16. 11 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における非劣性及び優越性の検証

投与群間比較	有効率（%） 差の両側 95%信頼区間	p 値 [†]
モンテルカスト群 — ケトチフェン群	(-1.1, 28.0)	0.0693

[†]χ²検定

表 2.7.6.16.12 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における投与群別全般改善度

投与群	著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	p 値 [†]
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
モンテルカスト群	12	14.3	29	34.5	27	32.1	13	15.5	3	3.6	0	0	84	0.0169
ケトチフェン群	9	10.8	20	24.1	22	26.5	27	32.5	5	6.0	0	0	83	

[†]Wilcoxon の順位和検定による群間比較、N：症例数

2.7.6.16.3.5 体重及び年齢別の有効性の比較

モンテルカストの有効性に対する体重及び年齢の影響を検討するため、ピークフロー改善値（起床時）及び小発作回数に対して体重及び年齢によるサブグループ解析を実施した（表 2.7.6.16.13～16）。

2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）について、モンテルカスト群の 30 kg 未満及び 30 kg 以上の両サブグループで観察期に比べて有意な改善を示した。ケトチフェン群では、2 週時ピークフロー改善値（起床時）について、両サブグループで観察期と比べて有意な改善を示さなかったが、4 週時ピークフロー改善値（起床時）について、30 kg 未満のサブグループで有意な改善を示し、30 kg 以上のサブグループでは有意な改善を示さなかった（表 2.7.6.16.13）。更に、2 週時ピークフロー改善値（起床時）について、投与群と体重（30 kg 未満及び 30 kg 以上）の交互作用は有意ではなく（ $p=0.3946$ ）、体重のサブグループ間での治療効果に差がないことが示唆された（表 2.7.6.16.17）。

また、年齢別の 2 週時ピークフロー改善値（起床時）はモンテルカスト群のサブグループ間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.16.14）。更に、2 週時ピークフロー改善値（起床時）について、投与群と年齢の交互作用は有意ではなく（ $p=0.7716$ ）、年齢によって治療効果に差がないことが示唆された（表 2.7.6.16.18）。

2 週時及び 4 週時小発作回数について、モンテルカスト群の 30 kg 未満及び 30 kg 以上の両サブグループで観察期に比べて有意な改善を示した。ケトチフェン群では、2 週時小発作回数について、30 kg 未満のサブグループは有意な改善を示したが、30 kg 以上のサブグループでは有意な改善を示さなかった。ただし、4 週時小発作回数については、両サブグループで観察期に比べて有意な改善を示した（表 2.7.6.16.15）。更に、2 週時小発作回数について、投与群と体重（30 kg 未満及び 30 kg 以上）の交互作用は有意ではなく（ $p=0.9168$ ）、体重のサブグループ間での治療効果に差がないことが示唆された（表 2.7.6.16.17）。

また、年齢別の 2 週時小発作回数はモンテルカスト群のサブグループ間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.16.16）。更に、2 週時小発作回数について、投与群と年齢の交互作用は有意ではなく（ $p=0.6236$ ）、年齢によって治療効果に差がないことが示唆された（表 2.7.6.16.18）。

以上より、体重及び年齢はモンテルカストの有効性に影響しないことが示された。

表 2.7.6.16.13 体重による 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）のサブグループ解析

区分	投与群	N	観察期 (L/min)	2 週時変化量 (L/min)		4 週時変化量 (L/min)	
			平均	平均	標準偏差	平均	標準偏差
30 kg 未満	モンテルカスト群	51	207.8	16.2***	29.0	21.0***	23.9
	ケトチフェン群	57	230.8	8.0	32.9	13.1**	35.8
30 kg 以上	モンテルカスト群	33	319.8	9.7*	29.4	13.6*	34.1
	ケトチフェン群	26	307.7	-6.6	17.9	7.5	24.1

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、1 標本 t 検定）、N：症例数

表 2.7.6.16.14 年齢による 2 週時ピークフロー改善値（起床時）のサブグループ解析

区分	投与群	N	観察期 (L/min)	2 週時変化量 (L/min)	
			平均	平均	標準偏差
6 歳	モンテルカスト群	19	178.1	23.6	23.4
	ケトチフェン群	17	207.3	2.1	32.2
7 歳	モンテルカスト群	17	216.8	6.4	27.7
	ケトチフェン群	19	239.0	1.4	28.4
8 歳	モンテルカスト群	10	260.1	8.5	44.9
	ケトチフェン群	16	248.4	9.2	38.9
9 歳	モンテルカスト群	11	253.2	9.5	15.8
	ケトチフェン群	13	261.3	6.6	25.4
10 歳	モンテルカスト群	9	296.6	14.0	36.8
	ケトチフェン群	7	289.6	-4.4	27.7
11 歳	モンテルカスト群	10	325.0	17.1	29.4
	ケトチフェン群	4	307.5	-5.8	18.6
12 歳	モンテルカスト群	5	356.6	16.1	19.0
	ケトチフェン群	4	337.5	10.6	21.7
13 歳	モンテルカスト群	1	242.0	2.5	-
	ケトチフェン群	2	391.0	-18.5	1.4
14 歳	モンテルカスト群	2	374.3	8.5	65.8
	ケトチフェン群	1	333.0	36.0	-

N：症例数

表 2. 7. 6. 16. 15 体重による 2 週時及び 4 週時小発作回数のサブグループ解析

区分	投与群	N	観察期 (回／週)	2 週時変化量 (回／週)		4 週時変化量 (回／週)	
			平均	平均	標準偏差	平均	標準偏差
			中央値	中央値	(最小値, 最大値)	中央値	(最小値, 最大値)
30 kg 未満	モンテルカ スト群	51	4.08	-2.12 ^{***}	3.06	-2.48 ^{***}	2.79
			2.50	-1.90 ^{***}	(-11.65, 5.50)	-2.00 ^{***}	(-9.65, 6.15)
	ケトチフェ ン群	57	4.13	-0.98 [*]	4.21	-2.08 ^{***}	3.75
			3.50	-1.00 [*]	(-7.50, 13.00)	-1.50 ^{***}	(-14.00, 5.70)
30 kg 以上	モンテルカ スト群	33	4.27	-1.68 ^{**}	3.26	-2.36 ^{***}	4.11
			2.65	-1.50 ^{***}	(-11.00, 10.10)	-1.65 ^{***}	(-15.50, 9.50)
	ケトチフェ ン群	26	3.30	-0.65	2.07	-2.47 ^{***}	2.30
			3.00	-1.00	(-5.50, 3.50)	-2.00 ^{***}	(-7.50, 1.00)

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001 [観察期との比較、平均±標準偏差；1 標本 t 検定、中央値（最小値，最大値）；符号付順位和検定）]、N：症例数

表 2. 7. 6. 16. 16 年齢による 2 週時小発作回数のサブグループ解析

区分	投与群	N	観察期 (回／週)	2 週時変化量 (回／週)	
			平均	平均	標準偏差
			中央値	中央値	(最小値, 最大値)
6 歳	モンテルカスト群	19	4.48	-2.32	2.50
			2.50	-1.50	(-6.00, 1.50)
	ケトチフェン群	17	3.87	0.25	3.56
			3.50	0.00	(-6.50, 7.50)
7 歳	モンテルカスト群	17	4.05	-1.25	3.47
			2.50	-1.50	(-10.00, 5.50)
	ケトチフェン群	19	3.73	-0.46	5.24
			2.00	-1.00	(-7.00, 13.00)
8 歳	モンテルカスト群	10	2.85	-1.60	2.88
			2.50	-2.25	(-5.00, 3.50)
	ケトチフェン群	16	4.41	-1.76	2.86
			3.55	-1.75	(-6.50, 6.00)
9 歳	モンテルカスト群	11	4.84	-3.11	2.82
			2.50	-2.00	(-11.00, -1.00)
	ケトチフェン群	13	4.00	-2.19	3.43
			2.25	-1.50	(-7.50, 4.00)
10 歳	モンテルカスト群	9	5.01	-0.84	5.57
			2.50	-1.00	(-11.65, 10.10)
	ケトチフェン群	7	4.14	-1.57	2.15
			4.00	-0.50	(-5.00, 1.00)
11 歳	モンテルカスト群	10	4.80	-2.50	1.90
			4.25	-1.50	(-6.00, -1.00)
	ケトチフェン群	4	2.63	-0.50	1.35
			2.25	-1.00	(-1.50, 1.50)
12 歳	モンテルカスト群	5	3.15	-2.65	2.36
			2.75	-2.50	(-6.50, -0.50)
	ケトチフェン群	4	2.63	0.88	2.56
			2.25	1.25	(-2.50, 3.50)
13 歳	モンテルカスト群	1	2.40	0.10	-
			2.40	0.10	-
	ケトチフェン群	2	3.95	0.80	0.42
			3.95	0.80	(0.50, 1.10)
14 歳	モンテルカスト群	2	1.00	-1.00	0.00
			1.00	-1.00	(-1.00, -1.00)
	ケトチフェン群	1	4.00	-3.50	-
			4.00	-3.50	-

N：症例数

表 2. 7. 6. 16. 17 体重と投与群の交互作用の検定

評価項目	体重と投与群の交互作用 (p 値 [†])
2 週時ピークフロー改善値 (起床時)	0.3946
2 週時小発作回数	0.9168

[†] 投与群、体重 (30kg 未満、30kg 以上) 及び投与群×体重を因子とした ANOVA モデル

表 2. 7. 6. 16. 18 年齢と投与群の交互作用の検定

評価項目	年齢と投与群の交互作用 (p 値 [†])
2 週時ピークフロー改善値 (起床時)	0.7716
2 週時小発作回数	0.6236

[†] 投与群、年齢 (自由度 1) 及び投与群×年齢を因子とした ANOVA モデル

2.7.6.16.4 安全性

2.7.6.16.4.1 概括安全度（主要評価項目）

投与群別の概括安全度を表 2.7.6.16.19 に示す。「安全性に問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は、モンテルカスト群が 92.4%（85/92 例）（95%信頼区間：84.9, 96.9）、ケトチフェン群が 89.2%（83/93 例）（95%信頼区間：81.1, 94.7）で、群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.16.19 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における概括安全度

	安全性評価 対象例数	安全性に 問題なし		ほぼ安全 である		安全性に 問題あり		安全でない		判定不能	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
モンテルカスト群	92	85	92.4	4	4.3	0	0	3	3.3	0	0
ケトチフェン群	93	83	89.2	5	5.4	2	2.2	3	3.2	0	0

N：症例数

2.7.6.16.4.2 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

投与群別の有害事象を表 2.7.6.16.20 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 58.7%（54/92 例）、ケトチフェン群が 65.6%（61/93 例）で、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 3 例（3.3%）、ケトチフェン群で 7 例（7.5%）発現したが、発現率に群間で有意差はなかった。その内訳は、モンテルカスト群で嘔気、情動不安定、月経障害が各 1 例（1.1%）、ケトチフェン群で眠気が 3 例（3.2%）、悪心、情動不安定、アトピー性皮膚炎増悪、皮膚着色が各 1 例（1.1%）であった。なお、重篤な副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.16.20 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 1）

投与群	モンテルカスト群		ケトチフェン群	
安全性評価対象例数	92		93	
有害事象発現例数（%）	54 (58.7)		61 (65.6)	
副作用発現例数（%）	3 (3.3)		7 (7.5)	
有害事象／副作用 [†]	有害事象	副作用	有害事象	副作用
耳及び迷路障害			1 (1.1)	
耳痛			1 (1.1)	
眼障害			1 (1.1)	
急性結膜炎			1 (1.1)	
胃腸障害	7 (7.6)	1 (1.1)	14 (15.1)	1 (1.1)
腹痛	2 (2.2)	1 (1.1)	5 (5.4)	1 (1.1)
腸炎	1 (1.1)		1 (1.1)	
胸やけ			1 (1.1)	
軟便			1 (1.1)	
悪心			1 (1.1)	
嘔気	1 (1.1)		3 (3.2)	
胃痛	1 (1.1)			
口内炎			3 (3.2)	
歯痛	1 (1.1)			
嘔吐	1 (1.1)		1 (1.1)	
アセトン血性嘔吐症			1 (1.1)	
全身障害及び投与局所様態	2 (2.2)		4 (4.3)	
発熱	2 (2.2)		4 (4.3)	
感染症及び寄生虫症	34 (37.0)		32 (34.4)	
急性咽頭炎			5 (5.4)	
急性副鼻腔炎			1 (1.1)	
気管支炎	2 (2.2)			
急性気管支炎	1 (1.1)		2 (2.2)	
感冒	19 (20.7)		11 (11.8)	
膀胱炎			1 (1.1)	
胃腸炎	9 (9.8)		8 (8.6)	
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)		1 (1.1)	
麦粒腫	1 (1.1)		1 (1.1)	
インフルエンザ	1 (1.1)		2 (2.2)	
伝染性軟属腫			1 (1.1)	
鼻咽頭炎			1 (1.1)	
咽頭炎	2 (2.2)		1 (1.1)	
肺炎	1 (1.1)			
扁桃炎			2 (2.2)	
ウイルス感染	1 (1.1)			
咽喉頭炎	1 (1.1)			
傷害、中毒及び処置合併症	4 (4.3)		2 (2.2)	
虫刺傷			1 (1.1)	
脛骨骨折	1 (1.1)			
外傷	2 (2.2)		1 (1.1)	
擦過傷	1 (1.1)			

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

表 2.7.6.16.20 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 2）

投与群	モンテルカスト群		ケトチフェン群	
安全性評価対象例数	92		93	
有害事象発現例数（%）	54 (58.7)		61 (65.6)	
副作用発現例数（%）	3 (3.3)		7 (7.5)	
有害事象／副作用 [†]	有害事象	副作用	有害事象	副作用
筋骨格系及び結合組織障害			1 (1.1)	
骨痛			1 (1.1)	
神経系障害	3 (3.3)		12 (12.9)	3 (3.2)
頭痛	2 (2.2)		7 (7.5)	
眠気	1 (1.1)		5 (5.4)	3 (3.2)
精神障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
情動不安定	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
腎及び尿路障害			2 (2.2)	
夜尿			2 (2.2)	
生殖系及び乳房障害	1 (1.1)	1 (1.1)		
月経障害	1 (1.1)	1 (1.1)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	16 (17.4)		19 (20.4)	
喘息増悪			1 (1.1)	
喘息発作			1 (1.1)	
鼻出血	1 (1.1)		4 (4.3)	
嗄声			1 (1.1)	
咽頭痛	2 (2.2)			
鼻炎	1 (1.1)		1 (1.1)	
アレルギー性鼻炎			1 (1.1)	
上気道の炎症	7 (7.6)		3 (3.2)	
急性上気道炎	6 (6.5)		9 (9.7)	
皮膚及び皮下組織障害	3 (3.3)		9 (9.7)	2 (2.2)
アトピー性皮膚炎増悪			1 (1.1)	1 (1.1)
接触性皮膚炎	1 (1.1)			
湿疹			1 (1.1)	
顔面湿疹			1 (1.1)	
そう痒			1 (1.1)	
ひび・あかぎれ			1 (1.1)	
皮膚着色			1 (1.1)	1 (1.1)
汗疹			1 (1.1)	
中毒疹	1 (1.1)			
蕁麻疹	1 (1.1)		1 (1.1)	
皮脂欠乏症			1 (1.1)	

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

2.7.6.16.4.3 臨床検査値異常変動

投与群別の有害事象を表 2.7.6.16.21 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 8.7% (8/92 例)、ケトチフェン群が 8.6% (8/93 例) で、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 4 例 (4.3%)、ケトチフェン群で 3 例 (3.2%) 発現し

たが、発現率に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尿蛋白増加が 2 例（2.2%）、BUN 増加、CK 増加、白血球数増加が各 1 例（1.1%）、ケトチフェン群で ALT 増加、AST 増加が各 2 例（2.2%）、好酸球数増加、白血球数増加が各 1 例（1.1%）であった。なお、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.16.21 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における有害事象
(臨床検査値異常変動)

投与群	モンテルカスト群		ケトチフェン群	
安全性評価対象例数	92		93	
有害事象発現例数 (%)	8 (8.7)		8 (8.6)	
副作用発現例数 (%)	4 (4.3)		3 (3.2)	
有害事象／副作用 [†]	有害事象	副作用	有害事象	副作用
ALT 増加	1 (1.1)		3 (3.2)	2 (2.2)
AST 増加			3 (3.2)	2 (2.2)
BUN 増加	1 (1.1)	1 (1.1)		
CK 増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	
好酸球数増加	3 (3.3)		1 (1.1)	1 (1.1)
好中球数増加			1 (1.1)	
尿蛋白増加	2 (2.2)	2 (2.2)		
尿中白血球増加			1 (1.1)	
白血球数増加	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)

[†] 日本語版 MedDRA ver.6.1 LLT

2.7.6.16.4.4 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.16.4.5 重篤な有害事象

本試験で重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）は 3 例発現し、モンテルカスト群では気管支炎（症例番号：319、6 歳）、ケトチフェン群では喘息発作（症例番号：324、7 歳）、喘息増悪（症例番号：325、10 歳）であった（表 2.7.6.16.22、23）。いずれも入院したため重篤と判断された事象であり、すべて試験担当医師により試験薬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. 16. 22 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における重篤な有害事象
（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

症例 番号	性別	年齢	重篤な有害事象	発現日	持続 日数	重症度	転帰	試験薬との 因果関係	備考
モンテルカスト群									
319	女	6 歳	気管支炎	11 日目	6	重度	回復	なし	中止
ケトチフェン群									
324	男	7 歳	喘息発作	6 日目	4	中等度	回復	なし	中止
325	男	10 歳	喘息増悪	9 日目	7	重度	回復	なし	中止

表 2.7.6.16.23 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 1）

モンテルカスト群											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日	持続 日数	重症度	転帰	試験薬との 因果関係	備考
319	女	6 歳	アレルギー性結膜炎 アレルギー性鼻炎		気管支炎	11 日目	6	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
試験薬投与 11 日目より、発熱、咳嗽が発現した。試験薬投与 13 日目の朝より、咳嗽の増悪が認められたため、同日夕方より祖父宅最寄の病院の救急外来を受診した。気管支炎と気管支喘息発作と診断されたため、気管支拡張薬（ベネトリン：硫酸サルブタモール）、抗アレルギー薬（インタール：クロモグリク酸ナトリウム）を吸入したが咳嗽は持続した。家族の希望により、同病院に入院となった。試験薬の服用は同日中止した。気管支炎に伴う脱水治療として、輸液（ソルデム 1、ソリタ T3：電解質輸液）が持続点滴により投与され、抗生物質（ジスロマック：アジスロマイシン）の投与が内服により開始された。また、喘息治療として、ステロイド（サクシゾン：コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）が静注により投与され、併用薬剤（テオドール：テオフィリン、ベラチン：塩酸ツロブテロール、インタール、ベネトリン、ムコサール：塩酸アンブロキシソール）は継続して投与された。入院後 1 日目には解熱し、湿性咳嗽も徐々に軽減したため、サクシゾンの投与が中止された。入院後 2 日目にはソリタ T3、ジスロマックの投与が中止された。同日試験実施施設では、当該患者が他院へ入院したとの連絡を受けたため、患者の保護者に試験中止を指示した。入院後 3 日目に、他院の医師により気管支炎及び気管支喘息発作は回復したと診断されたため退院した。退院時にテオドールドライシロップ、ベラチンドライシロップ、ムコサールドライシロップ、ベネトリン吸入液、インタール吸入液がそれぞれ 14 日分処方された。 退院後 7 日目（試験開始 23 日目）に試験実施施設を受診し、重篤な有害事象の回復が確認された。											

表 2.7.6.16.23 6 歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 2）

ケトチフェン群											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日	持続 日数	重症度	転帰	試験薬との 因果関係	備考
324	男	7 歳	アレルギー性鼻炎		喘息発作	6 日目	4	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
試験薬投与 6 日目の早朝に喘息発作が発現したが、同日学校へ登校した。帰宅後発作が増悪し、同日試験実施施設の救急外来を受診した。喘息治療として気管支拡張薬（ネオフィリン：アミノフィリン）、ステロイド（プレドニン：プレドニゾロン）が点滴静注により投与され、また気管支拡張薬（メプチン：塩酸プロカテロール）、去痰剤（ビスルボン：塩酸ブロムヘキシン）を吸入により投与されたが、症状の改善が認められなかった。感染徴候はなく、気管支喘息発作と診断されて入院となり、試験の中止が指示された。ネオフィリン及びプレドニンの投与は中止日より中止後 2 日目まで継続され、試験中止後 2 日目以降は気管支拡張薬（テオドール）が処方された。メプチン及びビスルボンの吸入は入院中継続された。また、試験中止後 1 日目以降の発熱時のために、解熱剤（アセトアミノフェン）が処方された。試験中止後 3 日目に全身状態良好により回復と判断されたため、退院した。気管支拡張薬（ホクナリンテープ：塩酸ツロブテロール）及び去痰剤（ムコソルバン錠：塩酸アンブロキシール）は、試験中から入院時も継続して投与された。 季節的要因による基礎疾患の増悪と考えられ、試験担当医師により試験薬の因果関係はなしと判断された。											
症例 番号	性別	年齢	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日	持続 日数	重症度	転帰	試験薬との 因果関係	備考
325	男	10 歳	食物アレルギー		喘息増悪	9 日目	7	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
試験薬投与 9 日目に小～中発作が発現し、翌試験薬投与 10 日目には発熱及び咳が発現した。試験薬投与 13 日目に発熱及び喘息症状の増悪が認められたため、試験実施施設の小児科を受診し、診察の結果、入院となり試験の中止が指示された。試験中止日に感染症の治療として抗生物質（ダラシン S：クリンダマイシン）を点滴静注によって投与され、喘息治療としてステロイド（ソル・メドロール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）の点滴静注により処置が開始された。 翌試験中止後 1 日目には症状が落ち着いてきたため、ジスロマックの内服剤が 3 日分処方され、ソル・メドロールによる点滴静注は中止日より試験中止後 2 日目まで継続された。試験中止後 2 日目に回復と判断されたため退院した。併用薬剤は試験中から入院時も継続して投与された。 感染による発熱、喘息症状の悪化と考えられるため、試験担当医師により試験薬との因果関係はなしと判断された。											

2.7.6.16.4.6 体重、年齢別での安全性の比較

副作用発現症例の体重及び年齢を表 2.7.6.16.24 に示す。モンテルカスト群の 7 例に 8 件の副作用が発現したが、低体重又は低年齢の患者に偏ることはなかった。

表 2.7.6.16.24 副作用発現症例の年齢及び体重

症例番号	体重 (kg)	年齢 (歳)	副作用†
モンテルカスト群			
330	56.4	11	BUN 増加
331	40.3	11	月経障害
332	40	10	情動不安定
333	22	7	CK 増加、尿蛋白増加
321	21	7	嘔気
334	20.2	6	白血球数増加
335	18.8	7	尿蛋白増加
ケトチフェン群			
336	37.5	11	ALT 増加、AST 増加
329	37	12	眠気
337	32.3	9	眠気
338	29	8	ALT 増加、AST 増加
339	28.1	7	眠気
340	23.7	8	好酸球数増加、白血球数増加
341	21.3	7	情動不安定
342	19.9	6	悪心
343	19	7	アトピー性皮膚炎増悪
344	17.8	6	皮膚着色

† 日本語版 MedDRA ver.6.1 LLT

2.7.6.16.5 結論

本試験の結果より、6 歳以上小児に対してモンテルカスト 5 mg の 1 日 1 回投与は、主要評価項目である 2 週時ピークフロー改善値（起床時）においてケトチフェンに対して非劣性のみならず優越性も示した。また、起床時ピークフロー改善値の推移は既に実施した 6 歳以上小児臨床試験成績と類似していた。

モンテルカストの効果及び安全性は体重及び年齢の影響を受けないことから、6 歳以上小児に対してモンテルカスト 5 mg を一用量で投与する妥当性が示唆された。

以上より、モンテルカスト 5 mg の 1 日 1 回投与は小児気管支喘息患者に頻用されているケトチフェンと同程度の安全性を有し、それよりも優れた有効性を示した。