

2.7.6.17 6歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702 試験；5.3.5.4.6）

吸入ステロイド薬を使用している6歳以上15歳未満の小児気管支喘息患者を対象に、テオフィリンを対照とした非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探索的に検討した [5.3.5.4.6]。試験方法を表 2.7.6.17.1 に示す。

表 2.7.6.17.1 6歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験の方法（その1）

項 目	内 容
試験の目的	吸入ステロイド薬（プロピオン酸ベクロメタゾン：100～400 µg/日又はプロピオン酸フルチカゾン：100～200 µg/日）を使用している小児気管支喘息患者に対し、モンテルカストとの併用、テオフィリンとの併用の2群における有効性及び安全性を4週間の治療期間にて探索的に比較検討する。
試験の種類	多施設共同、非盲検、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、観察期間中に効果判定可能な症状（繰り返す咳嗽又は小発作あるいは中発作）を有し、吸入ステロイド薬（プロピオン酸ベクロメタゾン：100～400 µg/日又はプロピオン酸フルチカゾン：100～200 µg/日）を使用している患者。 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) 内服又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) 甲状腺機能亢進症の患者。 9) 肝障害、腎障害又は心疾患を有する患者。 10) 治療期開始時に発熱している患者。 11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者。 12) テオフィリン又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者。 13) モンテルカストの使用経験のある患者。 14) 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	80例（モンテルカスト群：40例、テオフィリン群：40例）

表 2.7.6.17.1 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験の方法（その 2）

項 目	内 容
症例数設定根拠	6 歳以上 15 歳未満小児気管支喘息患者における、吸入ステロイド薬併用時のモンテルカスト又はテオフィリンの併用効果の検討において、実施可能性を考慮し、目標症例数を 1 群 40 例、計 80 例と設定した。
組入れ症例数	84 例（モンテルカスト群：42 例、テオフィリン群：42 例）
使用薬剤	モンテルカスト 5 mg 含有 CT、テオフィリン（ドライシロップ剤、錠剤）、基礎治療薬（プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン）
用法・用量	モンテルカスト群：モンテルカスト 5 mg を 1 日 1 回、就寝前に服用した。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。 テオフィリン群：テオフィリンとして 1 回 5～8 mg/kg（ドライシロップ剤）又は 100～200 mg（錠剤）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に服用した。なお、1 回量は 200 mg を超えないこととした。テオフィリンの効果不十分又はその副作用が認められる等、試験責任医師又は試験分担医師がテオフィリン血中濃度測定を必要と判断した場合には、可能な限り測定し、5～15 µg/mL となるようテオフィリン投与量を増減することとした。ドライシロップ剤は用時溶解して経口投与し、錠剤は経口投与した。 基礎治療薬は、観察期から用量（プロピオン酸ベクロメタゾン：100～400 µg/日又はプロピオン酸フルチカゾン：100～200 µg/日）を変更しないこととした。
投与期間	観察期：2 週間、治療期：4 週間
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期及び治療期を通じて、以下の薬剤を使用しないこととした。 1) モンテルカストナトリウム、プラナルカスト水和物、オキサトミド、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、レピリナスト、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、メキタジン、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。また、モンテルカスト群については、治療期にはモンテルカストナトリウムの投与を可とする）。 2) 持続型副腎皮質ステロイド薬。 3) テオフィリンと相互作用が認められる薬剤等。 4) キサンチン誘導体。ただし、アミノフィリン等のキサンチン誘導体の注射の頓用は可とする。また、テオフィリン群については、治療期には 1 回テオフィリン 1 回 5～8 mg/kg 又は 100～200 mg の投与（1 回量は 200 mg を超えないこととする）を可とする。 5) 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)、7)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（キサンチン誘導体を除く）：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：吸入に関しては、原則として観察期から用量（プロピオン酸ベクロメタゾン：100～400 µg/日又はプロピオン酸フルチカゾン：100～200 µg/日）を変更しない。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。 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、テオフィリンと相互作用が認められる薬剤は使用しない。

表 2.7.6.17.1 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験の方法（その 3）

項 目	内 容																																																																																										
併用薬及び療法 （続き）	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。ただし、テオフィリンと相互作用が認められる薬剤は使用しない。																																																																																										
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、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（GOT）、ALT（GPT）、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="5">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*4 （FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%）</td><td></td><td></td><td>● ●</td><td></td><td>● ●</td></tr><tr><td>テオフィリン血中濃度</td><td></td><td></td><td colspan="3">副作用又は効果不十分が認められる等 必要と判断した場合に測定</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。 *4 可能な限り実施する。								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*4 （FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %）			● ●		● ●	テオフィリン血中濃度			副作用又は効果不十分が認められる等 必要と判断した場合に測定			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*4 （FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %）			● ●		● ●																																																																																					
	テオフィリン血中濃度			副作用又は効果不十分が認められる等 必要と判断した場合に測定																																																																																							
	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。																																																																																										

表 2.7.6.17.1 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）	<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、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。 ・臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、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 週時の実測値及び観察期からの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。投与群間の比較を、変化量に対して、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施した。投与群内の比較を、変化量の最小二乗平均に対する t 検定を用いて、投与群ごとに実施した。

表 2.7.6.17.1 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験の方法（その 5）

項 目	内 容
解析方法 （続き）	＜副次評価項目＞ ・全般改善度：全般改善度の分布を分割表により要約した。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、有効率の 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。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 検定により実施した。 ・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）：各測定時点の実測値及び観察期からの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。投与群間の比較を、変化量に対して、投与群を因子、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて実施した。投与群内の比較を、変化量の最小二乗平均に対する t 検定を用いて、投与群ごとに実施した。 安全性 ＜主要評価項目＞ ・概括安全度：概括安全度の分布を分割表により要約した。概括安全度における安全率（「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実施した。 ＜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%信頼区間を算出した。また、有害事象及び副作用の発現率に対する群間比較を Fisher の直接確率法により実施した。 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等の影響を検討するために、起床時ピークフロー値について体重及び年齢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の解析を実施した。
試験調整医師	（ ） 、他 3 名
実施施設	他 23 施設
試験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

2.7.6.17.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.17.1 に、中止例の一覧を表 2.7.6.17.2 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。FAS については結果の安定性を確認するための参考として記述した。PPS、FAS 及び安全性が不採用となった症例の一覧を表 2.7.6.17.3 に示した。

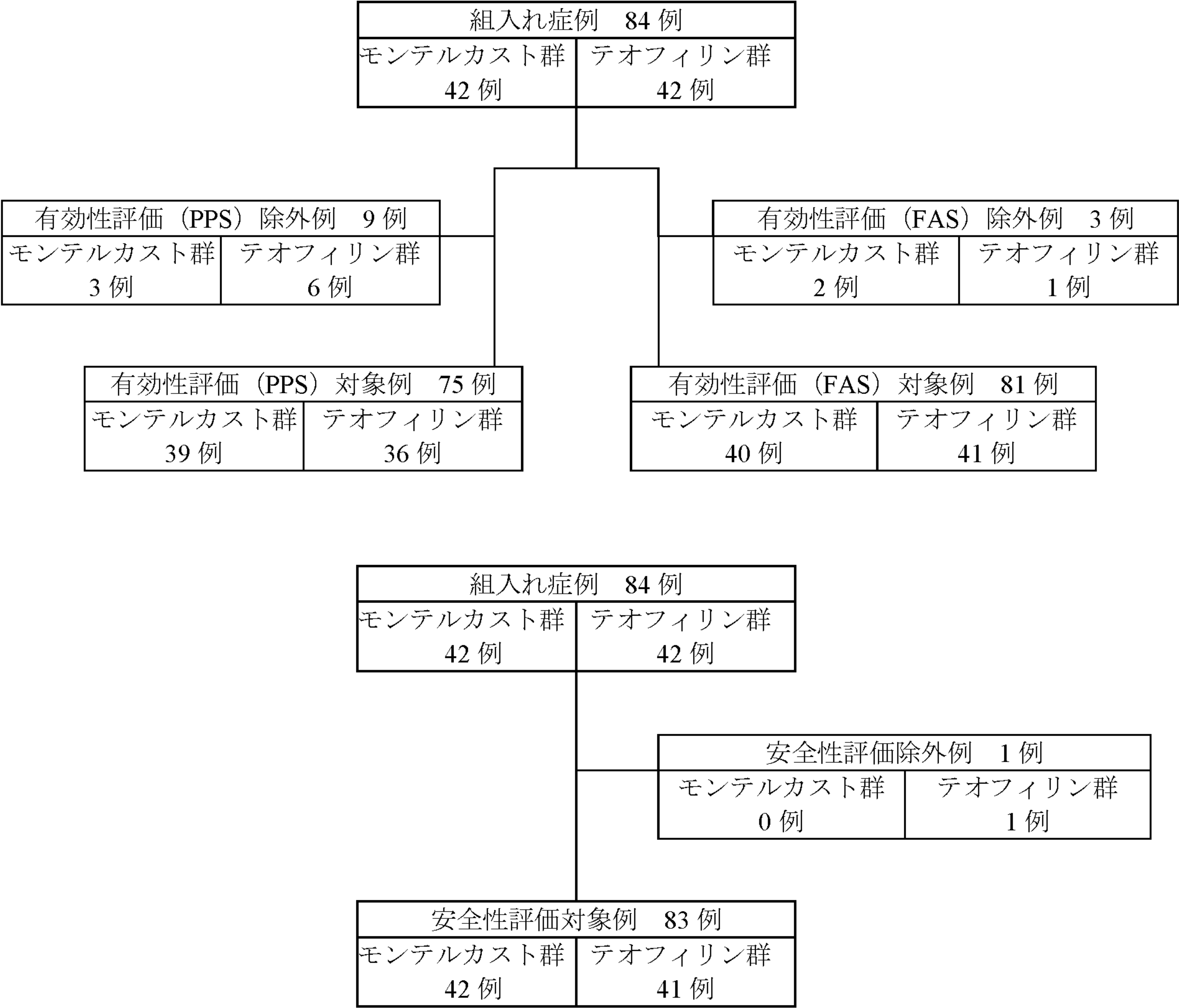


図 2.7.6.17.1 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における症例の内訳

表 2.7.6.17.2 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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	345	20 年 月 日	8 日目	有害事象（喘息発作重積）の発現 入院による環境の変化
	346	20 年 月 日	15 日目	併用禁止薬（漢方薬：麦門冬湯）の新規投与
テオフィリ ン群	347	20 年 月 日	25 日目	来院のずれ
	348	20 年 月 日	20 日目	有害事象（喘息増悪）の発現 入院による環境の変化
	349	20 年 月 日	15 日目	有害事象（副鼻腔炎）の発現 有害事象の治療を他院で行うにあたり、薬剤 の使用制限をなくすため

表 2.7.6.17.3 PPS、FAS 及び安全性が不採用となった症例一覧

不採用 項目	投与群	症例 番号	不採用の理由
PPS	モンテルカスト群	345	試験期間不足（試験期間 14 日未満）
			ピークフロー測定日数不足（1-2 週時：8 日未満）
		346	併用薬違反（治療期に喘息適応のある漢方薬：麦門冬湯の新規服薬）
		350	併用薬違反（観察期にキサンチン誘導体：テオフィリン DS を服薬）
	テオフィリン群	351	併用薬違反（治療期にキサンチン誘導体：カフコデ N を服薬）
		352	試験法違反（テオフィリン DS 1 回用量 5 mg/kg 未満）
		353	試験法違反（テオフィリン DS 1 回用量 5 mg/kg 未満）
		354	服薬違反（吸入ステロイド服薬率 60%未満）
			ピークフロー測定日数不足（1-2 週時：8 日未満）
		355	環境の変化（観察期と治療期の外泊日数の比率が不同一）
		356	試験法違反（テオフィリン DS 1 回用量 5 mg/kg 未満）
FAS	モンテルカスト群	345	ピークフロー測定日数不足（1-2 週時：8 日未満）
		350	併用薬違反（観察期にキサンチン誘導体：テオフィリン DS を服薬）
	テオフィリン群	354	ピークフロー測定日数不足（1-2 週時：8 日未満）
安全性	テオフィリン群	349	臨床検査データ不採用（最終服薬日から 66 日目に実施）

2.7.6.17.2 患者背景

本試験における患者背景を表 2.7.6.17.4 及び 5 に示す。有効性評価（PPS）対象例 75 例（モンテルカスト群：39 例、テオフィリン群 36 例）及び有効性評価（FAS）対象例 81 例（モンテルカスト群：40 例、テオフィリン群 41 例）の背景因子に偏りはなかった。

また、テオフィリンの 1 回投与量を表 2.7.6.17.6 に示した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.17.4 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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	テオフィリン群	p 値 [†]
症例数		39	36	
		N (%)	N (%)	
性別	男児	21 (53.8)	23 (63.9)	p = 0.4825
	女児	18 (46.2)	13 (36.1)	
年齢	6 歳	6 (15.4)	4 (11.1)	p = 0.3044 [‡]
	7 歳以上 9 歳未満	10 (25.6)	14 (38.9)	
	9 歳以上 11 歳未満	11 (28.2)	10 (27.8)	
	11 歳以上 13 歳未満	6 (15.4)	5 (13.9)	
	13 歳以上 15 歳未満	6 (15.4)	3 (8.3)	
	平均±標準偏差	9.4±2.4	8.8±2.2	
体重	20 kg 未満	3 (7.7)	2 (5.6)	p = 0.0534 [‡]
	20 kg 以上 30 kg 未満	19 (48.7)	20 (55.6)	
	30 kg 以上 40 kg 未満	5 (12.8)	10 (27.8)	
	40 kg 以上 46 kg 未満	4 (10.3)	3 (8.3)	
	46 kg 以上	8 (20.5)	1 (2.8)	
	平均±標準偏差	34.0±14.3	28.7±7.8	
身長	100 cm 以上 120 cm 未満	8 (20.5)	6 (16.7)	p = 0.2687 [‡]
	120 cm 以上 140 cm 未満	19 (48.7)	24 (66.7)	
	140 cm 以上 160 cm 未満	9 (23.1)	4 (11.1)	
	160 cm 以上	3 (7.7)	2 (5.6)	
	平均±標準偏差	134.4±15.2	130.8±12.7	
病型	アトピー型	35 (89.7)	32 (88.9)	p = 1.0000
	非アトピー型	3 (7.7)	3 (8.3)	
	不明	1 (2.6)	1 (2.8)	

[†]Fisher の直接確率法、[‡]2 標本 t 検定

表 2. 7. 6. 17. 4 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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	テオフィリン群	p 値 [†]
症例数		39	36	
		N (%)	N (%)	
重症度	軽症持続型	24 (61.5)	18 (50.0)	p = 0.5053
	中等症持続型	12 (30.8)	16 (44.4)	
	重症持続型	3 (7.7)	2 (5.6)	
罹病期間	1 年未満	3 (7.7)	2 (5.6)	p = 0.6851 [‡]
	1 年以上 3 年未満	6 (15.4)	7 (19.4)	
	3 年以上 5 年未満	9 (23.1)	4 (11.1)	
	5 年以上 10 年未満	16 (41.0)	18 (50.0)	
	10 年以上	5 (12.8)	5 (13.9)	
	平均±標準偏差	5.3±3.4	5.6±3.7	
アレルギー合併症	なし	7 (17.9)	4 (11.1)	p = 0.5199
	あり	32 (82.1)	32 (88.9)	
好酸球	6%未満	12 (30.8)	17 (47.2)	p = 0.1621
	6%以上	27 (69.2)	19 (52.8)	
治療歴	なし	1 (2.6)	0 (0.0)	p = 0.5137
	予防薬	1 (2.6)	0 (0.0)	
	気管支拡張薬	0 (0.0)	1 (2.8)	
	予防薬＋気管支拡張薬	5 (12.8)	2 (5.6)	
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	10 (25.6)	7 (19.4)	
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	19 (48.7)	20 (55.6)	
	ステロイド薬	3 (7.7)	4 (11.1)	
	予防薬＋ステロイド薬	0 (0.0)	2 (5.6)	
吸入ステロイド薬使用量 [§]	200 µg/日未満	11 (28.2)	10 (27.8)	p = 0.2450
	200 µg/日以上 300 µg/日未満	13 (33.3)	18 (50.0)	
	300 µg/日以上	15 (38.5)	8 (22.2)	
	平均±標準偏差	261.6±102.3	235.9±86.5	

[†]Fisher の直接確率法、[‡]2 標本 t 検定、[§]プロピオン酸ベクロメタゾン換算値

表 2. 7. 6. 17. 5 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における患者背景（FAS）
（その 1）

投与群		モンテルカスト群	テオフィリン群	p 値 [†]
症例数		40	41	
		N (%)	N (%)	
性別	男児	22 (55.0)	27 (65.9)	p = 0.3679
	女児	18 (45.0)	14 (34.1)	
年齢	6 歳	7 (17.5)	5 (12.2)	p = 0.4517 [‡]
	7 歳以上 9 歳未満	10 (25.0)	15 (36.6)	
	9 歳以上 11 歳未満	11 (27.5)	11 (26.8)	
	11 歳以上 13 歳未満	6 (15.0)	6 (14.6)	
	13 歳以上 15 歳未満	6 (15.0)	4 (9.8)	
	平均±標準偏差	9.3±2.4	8.9±2.3	
体重	20 kg 未満	3 (7.5)	3 (7.3)	p = 0.1205 [‡]
	20 kg 以上 30 kg 未満	20 (50.0)	22 (53.7)	
	30 kg 以上 40 kg 未満	5 (12.5)	10 (24.4)	
	40 kg 以上 46 kg 未満	4 (10.0)	3 (7.3)	
	46 kg 以上	8 (20.0)	3 (7.3)	
	平均±標準偏差	33.6±14.2	29.4±9.8	
身長	100 cm 以上 120 cm 未満	9 (22.5)	8 (19.5)	p = 0.4373 [‡]
	120 cm 以上 140 cm 未満	19 (47.5)	25 (61.0)	
	140 cm 以上 160 cm 未満	9 (22.5)	5 (12.2)	
	160 cm 以上	3 (7.5)	3 (7.3)	
	平均±標準偏差	133.9±15.3	131.3±14.7	
病型	アトピー型	36 (90.0)	36 (87.8)	p = 1.0000
	非アトピー型	3 (7.5)	4 (9.8)	
	不明	1 (2.5)	1 (2.4)	
重症度	軽症持続型	24 (60.0)	20 (48.8)	p = 0.5447
	中等症持続型	13 (32.5)	18 (43.9)	
	重症持続型	3 (7.5)	3 (7.3)	
罹病期間	1 年未満	3 (7.5)	3 (7.3)	p = 0.6747 [‡]
	1 年以上 3 年未満	7 (17.5)	8 (19.5)	
	3 年以上 5 年未満	9 (22.5)	5 (12.2)	
	5 年以上 10 年未満	16 (40.0)	19 (46.3)	
	10 年以上	5 (12.5)	6 (14.6)	
	平均±標準偏差	5.2±3.4	5.6±3.8	
アレルギー合併症	なし	7 (17.5)	5 (12.2)	p = 0.5468
	あり	33 (82.5)	36 (87.8)	
好酸球	6%未満	12 (30.0)	20 (48.8)	p = 0.1124
	6%以上	28 (70.0)	21 (51.2)	

[†]Fisher の直接確率法、[‡]2 標本 t 検定

表 2.7.6.17.5 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における患者背景（FAS）
（その 2）

投与群		モンテルカスト群	テオフィリン群	p 値 [†]
症例数		40	41	
		N (%)	N (%)	
治療歴	なし	1 (2.5)	0 (0.0)	p = 0.5510
	予防薬	1 (2.5)	0 (0.0)	
	気管支拡張薬	0 (0.0)	1 (2.4)	
	予防薬＋気管支拡張薬	5 (12.5)	2 (4.9)	
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	10 (25.0)	9 (22.0)	
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	20 (50.0)	23 (56.1)	
	ステロイド薬	3 (7.5)	4 (9.8)	
	予防薬＋ステロイド薬	0 (0.0)	2 (4.9)	
吸入ステロイド薬使用量 [§]	200 µg/日未満	11 (27.5)	10 (24.4)	p = 0.3943
	200 µg/日以上 300 µg/日未満	13 (32.5)	20 (48.8)	
	300 µg/日以上	16 (40.0)	11 (26.8)	
	平均±標準偏差	264.7±102.9	246.1±92.3	

[†]Fisher の直接確率法、[§]プロピオン酸ベクロメタゾン換算値

表 2.7.6.17.6 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験におけるテオフィリン
群の 1 回投与量

剤型	区分	N (%)	
		PPS	FAS
		36	41
ドライシロップ剤	5 mg/kg 未満	0 (0.0)	3 (7.3)
	5 mg/kg 以上 6 mg/kg 未満	13 (36.1)	14 (34.1)
	6 mg/kg 以上 7 mg/kg 未満	1 (2.8)	1 (2.4)
	7 mg/kg 以上 8 mg/kg 未満	1 (2.8)	1 (2.4)
	小計	15 (41.7)	19 (46.3)
	平均±標準偏差 (mg/kg)	5.4±0.7	5.3±0.8
錠剤	100 mg 以上 150 mg 未満	9 (25.0)	9 (22.0)
	150 mg 以上 200 mg 未満	7 (19.4)	7 (17.1)
	200 mg	5 (13.9)	6 (14.6)
	小計	21 (58.3)	22 (53.7)
	平均±標準偏差 (mg)	140.5±40.7	143.2±41.7

2.7.6.17.3 有効性

2.7.6.17.3.1 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 2.7.6.17.7 に示す。

本試験の主要評価項目である、吸入ステロイド薬併用時の 2 週時ピークフロー改善値（起床時）において、群間に有意差が示された（p=0.0405）（表 2.7.6.17.8）。

群内比較に関しては、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）、テオフィリン群は有意な改善を示さなかった（p=0.0784）。

なお、FAS での解析結果は PPS での解析結果と類似していた（表 2.7.6.17.9、10）。

表 2.7.6.17.7 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）（PPS）

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	39	264.7	287.4	22.7	30.2	22.8	(13.5, 32.2)	p<0.0001
テオフィリン群	36	261.3	270.2	8.9	29.2	8.7	(-1.0, 18.4)	p=0.0784

[†] 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 2.7.6.17.8 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）の投与群間の比較（PPS）

投与群間比較	2 週時 PEF 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 – テオフィリン群	14.12	0.0405	(0.63, 27.61)

[†] 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

表 2.7.6.17.9 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）の投与群間の比較（FAS）

投与群間比較	2 週時 PEF 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 – テオフィリン群	15.64	0.0298	(1.57, 29.72)

[†] 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

表 2.7.6.17.10 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）（FAS）

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	40	262.7	284.8	22.1	30.1	22.0	(12.0, 32.0)	P<0.0001
テオフィリン群	41	267.0	273.1	6.2	33.7	6.3	(-3.6, 16.2)	p=0.2067

[†] 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

2.7.6.17.3.2 ピークフロー改善値（2 週時就寝前、4 週時起床時及び就寝前）

各投与群のピークフロー改善値（起床時及び就寝前）の推移を図 2.7.6.17.2、3 及び表 2.7.6.17.11 に示す。

2 週時ピークフロー改善値（就寝前）

投与群間のピークフロー改善値を比較した結果、群間の有意差が示されなかった（ $p=0.1375$ ）。群内比較に関しては、モンテルカスト群及びテオフィリン群で観察期と比べて有意な改善を示した（ $p<0.0001$ 、 $p=0.0125$ ）。

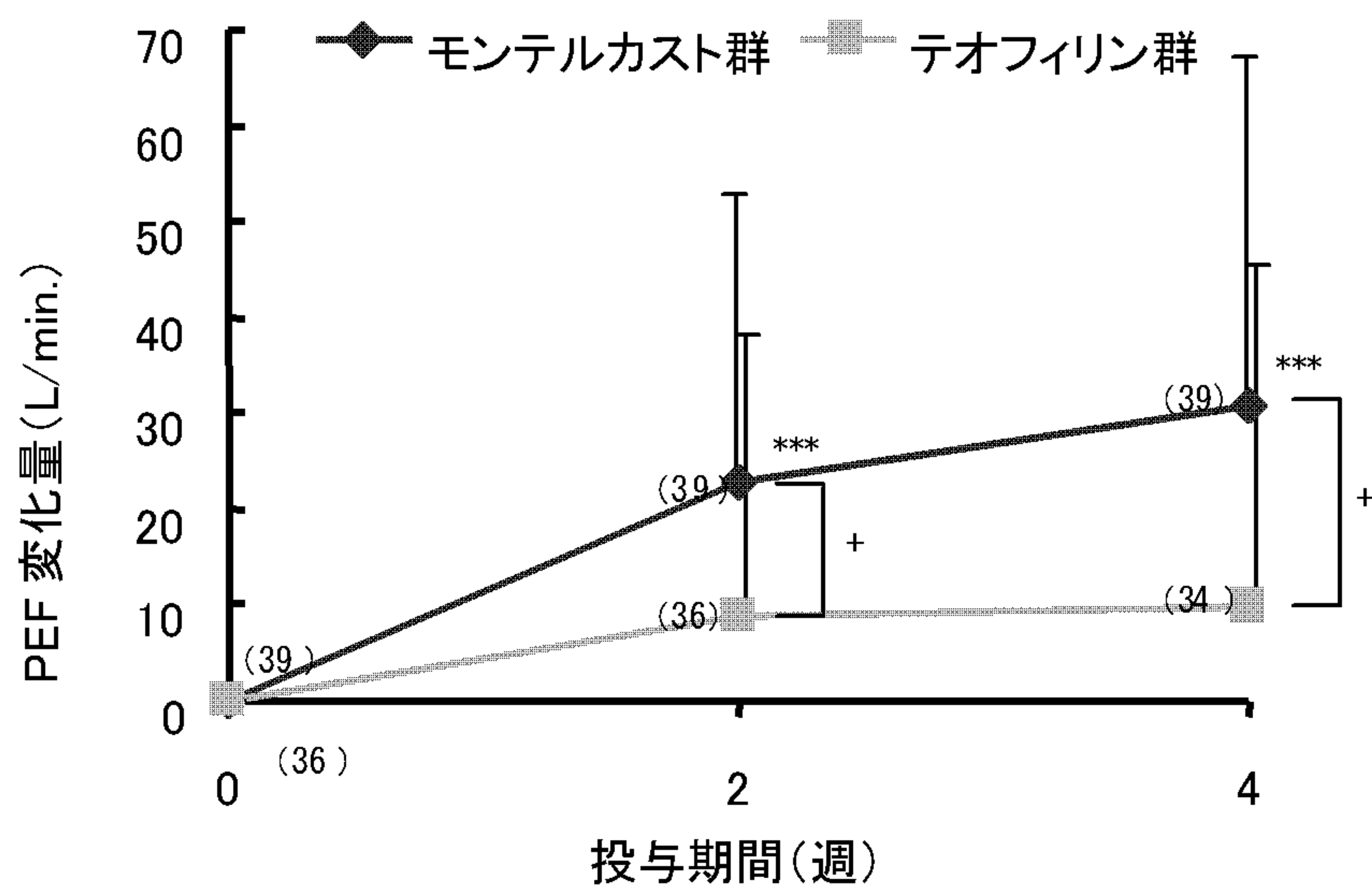
4 週時ピークフロー改善値（起床時及び就寝前）

投与群間のピークフロー改善値を比較した結果、4 週時の起床時及び就寝前ピークフロー改善値において群間で有意差が示された（ $p=0.0119$ 、 0.0273 ）。

群内比較に関しては、モンテルカスト群は、4 週時起床時及び就寝前ピークフロー改善値のいずれも観察期と比べて有意な改善を示した（いずれも $p<0.0001$ ）。テオフィリン群は 4 週時の起床時及び就寝前ピークフロー値について、観察期と比べて有意な改善を示さなかった（ $p=0.1069$ 、 0.0958 ）。

また、FAS での解析結果についても上記 PPS での解析結果と類似していた（5.3.5.4.6）。

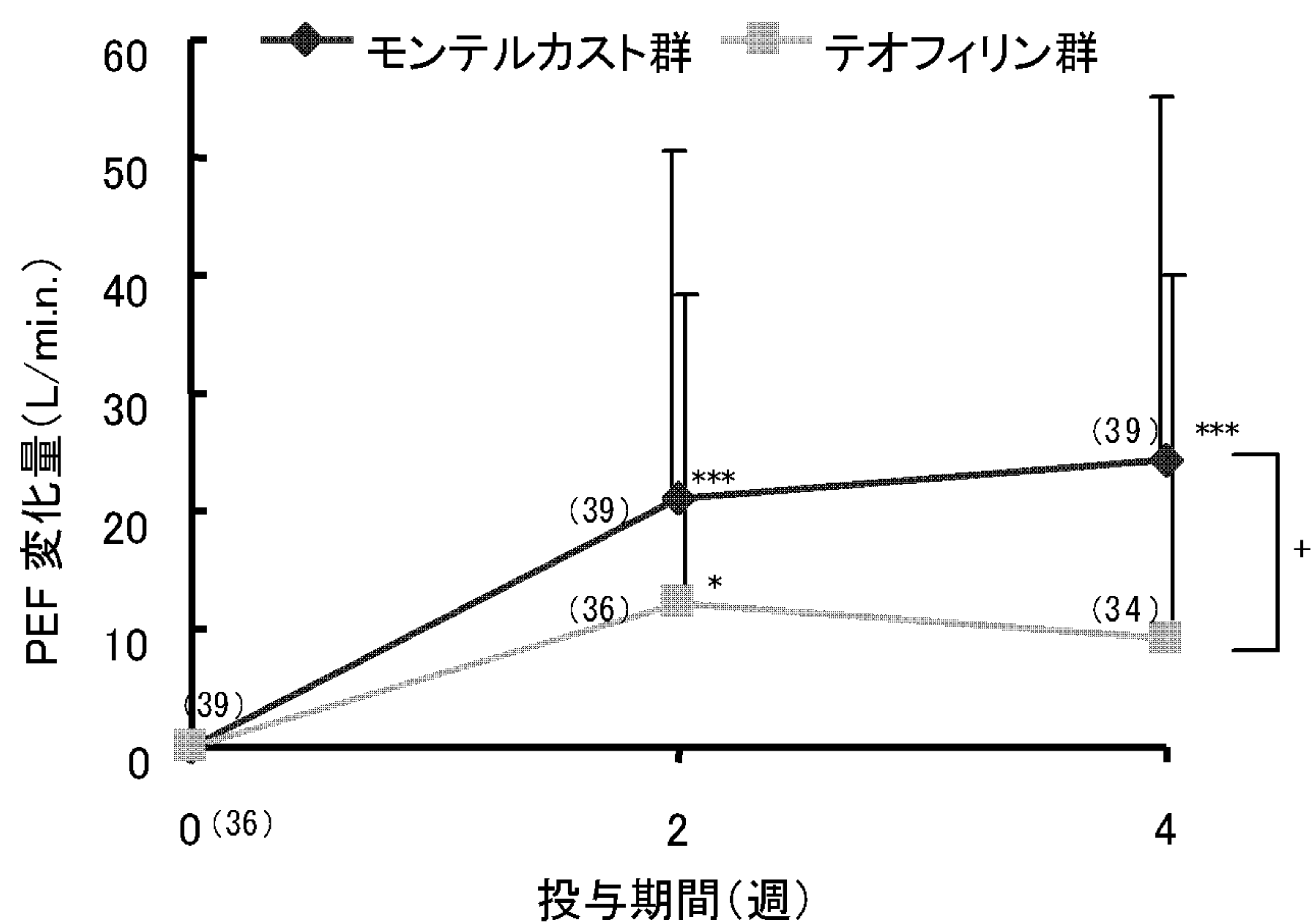
なお、本試験でのモンテルカスト群の起床時ピークフロー改善値は、6 歳以上小児第Ⅱ相オープン試験（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁）、長期投与試験（B601 試験；5.3.5.2.7）及び二重盲検比較市販後臨床試験（B701 試験；5.3.5.4.4）と同様であった（表 2.7.6.17.12）。



*** $p<0.001$ （投与前値との比較、1 標本 t 検定）、（ ）内は症例数

+ $p<0.05$ 、（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）

図 2.7.6.17.2 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）の推移（PPS）



*p<0.05、 ***p<0.001（投与前値との比較、1 標本 t 検定）、（ ）内は症例数
 p<0.05、（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）

図 2.7.6.17.3 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（就寝前）（平均±標準偏差）の推移（PPS）

表 2.7.6.17.11 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時及び就寝前）の推移（PPS）

	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	264.7±75.7 (39)	22.7±30.2 (39)	22.8***	30.9±36.4 (39)	31.0***
	テオフィリン群	261.3±69.5 (36)	8.9±29.2 (36)	8.7	9.9±35.6 (34)	9.8
就寝前 ピークフロー	モンテルカスト群	278.2±76.6 (39)	21.0±29.5 (39)	21.3***	24.3±30.8 (39)	24.7***
	テオフィリン群	270.4±69.2 (36)	12.1±26.4 (36)	11.7*	9.2±30.9 (34)	8.7

[†] 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（ ）：症例数

* p<0.05、*** 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. 17. 12 2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）の 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験と 6 歳以上小児臨床試験との比較（PPS）

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	吸入ステロイド併用市販後臨床試験 (B702 ; 5.3.5.4.6)	264.7±75.7 (39)	22.7±30.2*** (39)	30.9±36.4*** (39)
	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)

() : 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 (B702 試験 ; 5.3.5.4.6 及び B701 試験 ; 5.3.5.4.4) 、1 標本 t 検定 (B201 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験 ; 5.3.5.2.7、5.3.5.2.8)]

2. 7. 6. 17. 3. 3 小発作回数

各投与群の小発作回数の推移を表 2. 7. 6. 17. 13 に示す。

投与群間の小発作回数を比較した結果、2 週時及び 4 週時ともに両群間で有意差はなかった (p =0.4841、0.2674) 。

群内比較に関しては、モンテルカスト群において 2 週時及び 4 週時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=0.0038 及び 0.0001) 。テオフィリン群は 4 週時のみ観察期に比べて有意な改善を示した (p=0.0236) 。FAS での解析結果についても上記 PPS での解析結果と類似していた (5.3.5.4.6) 。

なお、本試験でのモンテルカスト群の小発作回数は既に実施した試験 (B201 試験 ; 5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験 ; 5.3.5.2.7 及び B701 試験 ; 5.3.5.4.4) と同様に、2 週時及び 4 週時ともに観察期と比べて有意な改善を示した (表 2. 7. 6. 17. 14) 。

表 2.7.6.17.13 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における小発作回数の推移 (PPS)

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	0.89±1.08 (39)	-0.61±0.96 (39)	-0.64**	p=0.4841	-0.62±1.18 (39)	-0.68***	p=0.2674
	0.50 (0.00, 4.00)	-0.50 (-4.00, 1.00)			-0.50 (-4.00, 3.50)		
テオフィリン群	1.02±1.52 (36)	-0.46±1.94 (36)	-0.42		-0.48±1.74 (34)	-0.41*	
	0.50 (0.00, 5.50)	0.00 (-5.00, 6.80)			0.00 (-5.50, 3.00)		

() : 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<0.05、** 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 2.7.6.17.14 小発作回数の推移における 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験と 6 歳以上小児臨床試験との比較 (PPS)

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	吸入ステロイド併用 市販後臨床試験 (B702 ; 5.3.5.4.6)	0.89±1.08 [†] (39)	-0.61±0.96 ^{**} (39)	-0.62±1.18 ^{***} (39)
		0.50 (0.00, 4.00)	-0.50 (-4.00, 1.00) ^{***}	-0.50 (-4.00, 3.50) ^{***}
	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 (B702 試験 ; 5.3.5.4.6 及び 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]

2.7.6.17.3.4 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 2.7.6.17.15 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—テオフィリン群) は 28.2%であり、その両側 95%信頼区間は (5.6, 47.1) %であり、群間で有意差が示された (表 2.7.6.17.16) 。

各投与群の全般改善度を表 2.7.6.17.17 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、群間で有意差が示された（p=0.0094）。FAS での解析結果についても上記 PPS での解析結果と類似していた（5.3.5.4.6）。

表 2.7.6.17.15 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における投与群別全般改善度有効率（PPS）

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	24	61.5	15	38.5	39	(44.6, 76.6)
テオフィリン群	12	33.3	24	66.7	36	(18.6, 51.0)

表 2.7.6.17.16 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における有効率の投与群間の比較（PPS）

投与群間比較	有効率の差（%）	有効率（%） 差の両側 95%信頼区間	p 値 [†]
モンテルカスト群 — テオフィリン群	28.2%	(5.6, 47.1)	0.0146

[†]χ² 検定

表 2.7.6.17.17 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における投与群別全般改善度（PPS）

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 N	p 値 [†]
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
モンテルカスト群	6	15.4	18	46.2	10	25.6	4	10.3	1	2.6	0	0	39	0.0094
テオフィリン群	4	11.1	8	22.2	9	25.0	13	36.1	2	5.6	0	0	36	

[†]Wilcoxon の順位和検定による群間比較

2.7.6.17.3.5 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 2.7.6.17.18～21）。

2 週時及び 4 週時ピークフロー改善値（起床時）について、モンテルカスト群は 30 kg 未満及び 30 kg 以上の各々のサブグループで観察期と比べて有意な改善を示したが、テオフィリン群では、各々の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（表 2.7.6.17.18）。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=0.7694）、体重のサブグループ間で治療効果に差がないことが示唆された

(表 2.7.6.17.22)。

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 2.7.6.17.19）。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（ $p=0.4349$ ）、年齢によって治療効果に差がないことが示唆された（表 2.7.6.17.23）。

2 週時及び 4 週時小発作回数について、両群の 30 kg 未満及び 30 kg 以上のほとんどの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（表 2.7.6.17.20）が、数値的に大きな違いはなかった。年齢別の解析でも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 2.7.6.17.21）。

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唆された。

表 2.7.6.17.18 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（PPS）

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	22	227.5	23.3 ^{***}	24.6	30.6 ^{***}	18.4
	テオフィリン群	22	235.3	7.8	28.1	8.3	36.0
30 kg 以上	モンテルカスト群	17	312.7	21.9 [*]	37.0	31.3 ^{**}	51.9
	テオフィリン群	14	302.2	10.5	31.8	12.9	36.2

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

表 2. 7. 6. 17. 19 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（PPS）

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	6	206.0	19.9	16.0
	テオフィリン群	4	206.3	3.3	19.3
7 歳	モンテルカスト群	3	243.2	21.2	16.4
	テオフィリン群	8	235.4	2.3	22.7
8 歳	モンテルカスト群	7	228.8	31.9	25.1
	テオフィリン群	6	287.6	8.8	34.5
9 歳	モンテルカスト群	5	218.0	39.7	32.2
	テオフィリン群	8	252.2	18.2	27.1
10 歳	モンテルカスト群	6	272.7	13.0	28.9
	テオフィリン群	2	302.3	-0.3	13.1
11 歳	モンテルカスト群	4	283.8	12.8	19.6
	テオフィリン群	2	260.3	31.0	70.0
12 歳	モンテルカスト群	2	356.8	63.5	68.6
	テオフィリン群	3	322.7	14.2	39.6
13 歳	モンテルカスト群	4	344.4	3.9	35.7
	テオフィリン群	2	192.0	-3.3	53.4
14 歳	モンテルカスト群	2	401.5	4.3	51.3
	テオフィリン群	1	478.5	-7.5	-

表 2. 7. 6. 17. 20 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（PPS）

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	22	0.80	-0.70	0.97	-0.70*	1.04
			0.50	-0.50***	(-4.00, 0.00)	-0.50	(-4.00, 1.00)
	テオフィ リン群	22	1.23	-0.41	2.38	-0.62	1.87
			0.50	0.00	(-5.00, 6.80)	0.00	(-5.50, 2.80)
30 kg 以上	モンテル カスト群	17	1.01	-0.48	0.95	-0.51	1.36
			0.50	0.00	(-2.10, 1.00)	-0.50	(-2.50, 3.50)
	テオフィ リン群	14	0.68	-0.54*	1.01	-0.23	1.49
			0.50	0.00	(-3.50, 0.50)	0.00	(-3.50, 3.00)

* p<0.05、*** 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 2.7.6.17.21 年齢による2週時小発作回数のサブグループ解析 (PPS)

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	6	0.50	-0.33	0.26
			0.50	-0.50	(-0.50, 0.00)
	テオフィリン群	4	0.13	-0.13	0.25
			0.00	0.00	(-0.50, 0.00)
7歳	モンテルカスト群	3	0.50	-0.50	0.87
			0.00	0.00	(-1.50, 0.00)
	テオフィリン群	8	1.19	-1.06	1.55
			0.50	-0.50	(-4.50, 0.00)
8歳	モンテルカスト群	7	1.29	-1.14	1.41
			0.50	-0.50	(-4.00, 0.00)
	テオフィリン群	6	0.95	0.88	2.93
			0.25	0.00	(-1.00, 6.80)
9歳	モンテルカスト群	5	0.40	-0.40	0.65
			0.00	0.00	(-1.50, 0.00)
	テオフィリン群	8	1.48	-0.73	2.54
			0.55	0.00	(-5.00, 2.25)
10歳	モンテルカスト群	6	0.68	-0.60	1.14
			0.00	0.00	(-2.10, 0.50)
	テオフィリン群	2	0.50	0.25	0.35
			0.50	0.25	(0.00, 0.50)
11歳	モンテルカスト群	4	1.75	-0.25	1.26
			1.50	0.00	(-2.00, 1.00)
	テオフィリン群	2	1.25	-1.00	0.71
			1.25	-1.00	(-1.50, -0.50)
12歳	モンテルカスト群	2	1.00	-0.25	1.06
			1.00	-0.25	(-1.00, 0.50)
	テオフィリン群	3	1.50	-1.50	1.80
			1.00	-1.00	(-3.50, 0.00)
13歳	モンテルカスト群	4	0.75	-0.63	0.95
			0.50	-0.25	(-2.00, 0.00)
	テオフィリン群	2	0.50	-0.50	0.71
			0.50	-0.50	(-1.00, 0.00)
14歳	モンテルカスト群	2	1.50	-1.25	0.35
			1.50	-1.25	(-1.50, -1.00)
	テオフィリン群	1	0.00	0.00	-
			0.00	0.00	-

表 2.7.6.17.22 体重と投与群の交互作用の検定 (PPS)

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)	0.7694

[†] 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 2.7.6.17.23 年齢と投与群の交互作用の検定 (PPS)

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)	0.4349

[†] 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

2.7.6.17.4 安全性

2.7.6.17.4.1 概括安全度（主要評価項目）

投与群別の概括安全度を表 2.7.6.17.24 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 95.2%（40/42 例）（95%信頼区間：83.8, 99.4）、テオフィリン群が 97.6%（40/41 例）（95%信頼区間：87.1, 99.9）で、群間に有意差はなかった（p=1.0000）。

表 2.7.6.17.24 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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	42	40	95.2	1	2.4	0	0	1	2.4	0	0
テオフィリン群	41	40	97.6	1	2.4	0	0	0	0	0	0

2.7.6.17.4.2 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 2.7.6.17.25 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 38.1%（16/42 例）、テオフィリン群が 58.5%（24/41 例）で、群間に有意差はなかった（p=0.0802）。

このうち副作用は、モンテルカスト群が頭痛の 1 例（2.4%）、テオフィリン群が嘔気 of 1 例（2.4%）であった。

なお、重篤な有害事象は、モンテルカスト群で 1 例、テオフィリン群で 1 例発現したが、いずれも入院により重篤とされ、試験担当医師により試験薬との因果関係は否定された。

表 2. 7. 6. 17. 25 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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)

投与群	モンテルカスト群		テオフィリン群	
安全性評価対象例数	42		41	
有害事象発現例数 (%)	16 (38.1)		24 (58.5)	
副作用発現例数 (%)	1 (2.4)		1 (2.4)	
有害事象／副作用 [†]	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血液及びリンパ系障害			1 (2.4)	
頸部リンパ節炎			1 (2.4)	
胃腸障害	3 (7.1)		2 (4.9)	1 (2.4)
腹痛	2 (4.8)			
舌炎			1 (2.4)	
嘔気			1 (2.4)	1(2.4)
口内炎	1 (2.4)			
感染症及び寄生虫症	7 (16.7)		14 (34.1)	
急性咽頭炎			1 (2.4)	
急性扁桃炎			1 (2.4)	
腋窩膿瘍			1 (2.4)	
急性気管支炎			1 (2.4)	
感冒	2 (4.8)		6 (14.6)	
感染性ク룹			1 (2.4)	
伝染性紅斑			1 (2.4)	
胃腸炎	5 (11.9)		2 (4.9)	
外耳炎			1 (2.4)	
滲出性中耳炎			1 (2.4)	
咽頭炎			1 (2.4)	
副鼻腔炎			2 (4.9)	
咽頭カンジダ症			1 (2.4)	
傷害、中毒及び処置合併症	1 (2.4)			
擦過傷	1 (2.4)			
筋骨格系及び結合組織障害	1 (2.4)			
頸部痛	1 (2.4)			
神経系障害	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	
頭痛	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (16.7)		12 (29.3)	
喘息増悪			1 (2.4)	
鼻出血			3 (7.3)	
喘息発作重積	1 (2.4)			
上気道の炎症	2 (4.8)			
急性上気道炎	5 (11.9)		8 (19.5)	
皮膚及び皮下組織障害			1 (2.4)	
湿疹			1 (2.4)	

[†]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. 17. 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. 17. 26 に示す。有害事象発現率は、モンテルカスト群が 9.5%

(4/42 例)、テオフィリン群が 4.9% (2/41 例) で、群間に有意差はなかった (p=0.6758)。

副作用は、モンテルカスト群の 2 例 (4.8%) に 3 件 (総蛋白増加、尿ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン増加、各 1 件) が発現し、テオフィリン群では発現しなかった。なお、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2. 7. 6. 17. 26 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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		テオフィリン群	
安全性評価対象例数	42		41	
有害事象発現例数 (%)	4 (9.5)		2 (4.9)	
副作用発現例数 (%)	2 (4.8)		0 (0)	
有害事象／副作用 [†]	有害事象	副作用	有害事象	副作用
ALT 増加	2 (4.8)			
AST 増加	2 (4.8)			
好酸球数減少	1 (2.4)			
リンパ球数減少	1 (2.4)		1 (2.5)	
単球数増加			1 (2.5)	
好中球数増加	1 (2.4)		1 (2.5)	
血小板数減少	1 (2.4)			
総蛋白増加	1 (2.4)	1 (2.4)		
尿糖陽性	1 (2.5)			
尿ウロビリノーゲン陽性	1 (2.5)	1 (2.5)		
白血球数減少	1 (2.4)			
白血球数増加	1 (2.4)		1 (2.5)	
総ビリルビン増加	1 (2.4)	1 (2.4)		

[†]日本語版 MedDRA ver.6.1 LLT

2. 7. 6. 17. 4. 4 死亡

死亡例はなかった。

2. 7. 6. 17. 4. 5 重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）は 2 例発現した（表 2. 7. 6. 17. 27 及び 28）。2 例のうち、1 例がモンテルカスト群で喘息発作重積（症例番号：345、9 歳）、もう 1 例がテオフィリン群で喘息増悪（症例番号：348、13 歳）であった。いずれも入院したため重篤と判断された事象であり、両例とも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. 17. 27 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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									
345	男	9 歳	喘息発作重積	6 日目	9 日	重度	回復	たぶんなし	中止
テオフィリン群									
348	男	13 歳	喘息増悪	19 日目	11 日	重度	回復	なし	中止

表 2.7.6.17.28 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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
345	男	9 歳	アレルギー性鼻炎	熱性けいれん	喘息発作重積	6 日目	9 日	重度	回復	たぶんなし	中止
重篤な有害事象の詳細											
試験薬投与 6 日目に小発作が認められた。翌日、喘鳴・呼吸困難が次第に増強し、夜間救急外来を受診した。外来でネオフィリン（アミノフィリン）、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）点滴を行うが、改善が不十分なため入院となり、試験を中止した。入院期間中の喘息治療は、吸入（ベネトリン：硫酸サルブタモール、インタール：クロモグリク酸ナトリウム）、点滴（プロタノール L：塩酸イソプロテレノール、ネオフィリン、ソリタ T3：電解質輸液、セフメタゾン：セフメタゾールナトリウム、ソル・メドロール）、吸入（酸素、フルタイド：プロピオン酸フルチカゾン、セレベント：キシナホ酸サルメテロール）、内服（テオドールドライシロップ：テオフィリン、シングレアチュアブル錠：モンテルカストナトリウム）であった。入院 8 日目に喘鳴消失し、回復を確認した。入院 11 日目に退院した。 試験組み入れ時から喘息症状は不安定であり、典型的な喘息重積発作の発現経過を示していることから、試験薬投与による原疾患の悪化とは考えにくく、試験担当医師は試験薬との因果関係をたぶんなしと判断した。											

表 2.7.6.17.28 6 歳以上小児吸入ステロイド併用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）

テオフィリン群											
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
348	男	13 歳	アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎	肺炎	喘息増悪	19 日目	11 日	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
試験薬投与 17 日目より、頭痛・咽頭痛を伴う感冒が発現し、軽度の咳嗽及び喘鳴が認められた。試験薬投与 19 日目に外来を受診し、吸入（インタール：クロモグリク酸ナトリウム、ベネトリン：硫酸サルブタモール）及び点滴（ネオフィリン：アミノフィリン、プレドニン：プレドニゾロン、ソリタ T1：電解質輸液）が実施され、フロモックス（塩酸セフカペンピボキシル）が処方された。翌日、症状の改善が認められなかったため、再度外来を受診し、入院となり、入院のため試験を中止した。入院中の喘息治療は、点滴（ネオフィリン、プレドニン）、吸入（ベネトリン、ビソルボン：塩酸ブロムヘキシン、インタール、セレベント：キシナホ酸サルメテロール、テルシガン：臭化オキシトロピウム、フルタイド：プロピオン酸フルチカゾン）、内服（ユニフィル：テオフィリン、ジスロマック：アジスロマイシン、ムコダイン錠：カルボシステイン、ムコソルバン錠：塩酸アンブロキシール、シングレアチュアブル錠：モンテルカストナトリウム）及びホクナリンテープ（塩酸ツロブテロール）であった。入院 10 日目で、全身状態良好となり退院した。 喘息増悪は、感冒により誘発されたものであり、試験担当医師は試験薬との因果関係をなしと判断した。											

2.7.6.17.4.6 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 2.7.6.17.29 に示す。モンテルカスト群の 2 例に 4 件の副作用が発現したが、いずれも低体重又は低年齢の患者ではなかった。

表 2.7.6.17.29 6 歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験における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			
357	65	14	頭痛、総ビリルビン増加、尿ウロビリノーゲン陽性
358	66.2	10	総蛋白増加
テオフィリン群			
359	42.5	13	嘔気

[†]日本語版 MedDRA ver.6.1 LLT

2.7.6.17.5 結論

本試験の結果より、吸入ステロイド薬を使用している 6 歳以上小児に対するモンテルカストの 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）においてテオフィリン 1 日 2 回投与に対し有意な差を示した。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ほぼ同様であった。

安全性の主要評価項目である概括安全度については、モンテルカスト群とテオフィリン群で同程度の高い安全性を示した。

吸入ステロイド薬併用時のモンテルカストの効果及び安全性は体重及び年齢に影響されないことから、吸入ステロイド薬を使用している 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された。

以上より、吸入ステロイド薬を使用している 6 歳以上小児に対するモンテルカストの 1 日 1 回投与で相加効果が認められ、また高い安全性を示すことから、小児気管支喘息患者の管理において吸入ステロイド薬とモンテルカストの併用は臨床的に有用な治療法のひとつになることが示された。

2.7.6.18 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期）（C601 試験継続提供期；5.3.5.2.9）（平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書のデータ）

本試験は 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験治療期；5.3.5.2.6）の投与終了後、本剤の安全性及び有効性が認められ、保護者（代諾者）が服薬継続を希望する場合に、本剤承認時又は患者の年齢が 6 歳になるまでのいずれか早い日まで継続提供を行うこととしている。本概要には、継続提供期に移行した症例について、治療期 8 週間を含む平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書のデータの間解分析結果を示す [5.3.5.2.9]。試験方法を表 2.7.6.18.1 に示す。

表 2.7.6.18.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）の方法（その 1）

項 目	内 容
試験の目的	1 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者に、モンテルカスト 4 mg 細粒剤を 1 日 1 回 1 包（就寝前）8 週間経口投与した場合の安全性及び有効性を検討する。 モンテルカスト 4 mg 細粒剤の 4 週間投与時に、Tmax 付近又は翌日での血漿中薬物濃度を測定し、他の年齢層に至適用量を投与した際の血漿中薬物濃度と比較する。 本試験薬の服薬継続を保護者（代諾者）が希望する場合には継続提供（承認時まで）を行う。
試験の種類	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象疾患	小児気管支喘息 選択基準 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験治療期；5.3.5.2.6）を完了した症例のうち、本剤の安全性及び有効性が認められ、患者及び保護者（代諾者）がモンテルカストの服薬継続を希望している患者。
組入れ症例数	53 例
使用薬剤	モンテルカスト 4 mg 含有細粒剤
用法・用量	1 日 1 回 4 mg を就寝前に直接経口投与した。なお、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物（室温以下）とともに直ちに服用するのも可とした。
投与期間	治療期終了後から承認時又は患者が 6 歳になるまでのいずれか早い日まで。 （本概要では治療期 8 週間を含む平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書について継続提供期の成績をまとめた。）
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期、治療期及び継続提供期を通じて以下の薬剤は使用しないこととした。 1) プランルカスト水和物、オキサトミド、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、レピリナスト、ペミロラストカリウム、トシル酸スプラタスト、メキタジン等の経口の抗アレルギー薬及びこれらの薬剤と類似の薬理作用をもつ薬剤 2) 吸入ステロイド薬 3) 持続型副腎皮質ステロイド薬 4) 他の試験薬 併用可能薬 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤は基本的にそのまま継続することとするが、試験期間中はその内容を変更しないこととした。 2) 気管支拡張薬（キサンチン誘導体、抗コリン薬を含む） 剤型を問わず使用してもよいが、症状の程度に応じて適宜増減した。ただし、新規での連続投与はしないこととした。 3) 非持続型副腎皮質ステロイド薬 内服及び注射に関しては、症状悪化のためやむを得ず投与を必要とする場合に限り、必要最小限の使用を可とした。使用した場合には理由を症例報告書に付記した。 4) クロモグリク酸ナトリウム 観察期前より継続使用している場合に限り併用を可能とした。また、新規には投与しないこととした。

表 2.7.6.18.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）の方法（その 2）

項 目	内 容																																																																																																																																																																					
併用薬及び療法（続 き）	5) 減感作療法及び非特異的療法 3 ヶ月以上前から継続的に実施している場合は、治験終了まで同一条件で実施することとした。また、新規には実施しないこととした。 6) 抗生物質 使用の際は必要最小限にとどめた。 ただし、14 員環マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等）の新規投与は不可とした。 7) 漢方薬 既に投与している場合には、原則として治験終了まで用法・用量を変更しない。また、新規には投与しないこととした。																																																																																																																																																																					
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見及び身体徴候、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数；血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、CK、血清クレアチニン；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣〕、臨床症状〔発作、せき、日常生活、夜間睡眠、その他の症状〕、併用薬〔気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬、その他の薬剤について名称、使用量、使用回数〕																																																																																																																																																																					
検査・観察時期	<table><tr><th colspan="2" rowspan="3"></th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="4">治療期</th><th colspan="2">継続提供期</th></tr><tr><th>来院 1</th><th>来院 2</th><th>来院 3</th><th>来院 4</th><th>来院 5</th><th>来院 6</th><th colspan="2">来院 6～</th></tr><tr><th>2 週前</th><th>投与 開始 時</th><th>2 週後</th><th>4 週後</th><th>6 週後</th><th>終了時 8 週 又は 中止時</th><th>2 週又は 4 週ごと の来院時</th><th>承認時** 又は 中止時</th></tr><tr><td colspan="2">保護者（代諾者） からの同意取得</td><td>●*</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">患者背景（身長・ 体重の測定）</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">適格性の確認・ 開始通知書の送付</td><td></td><td>●</td><td></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><td>○</td><td rowspan="2">必要に応じ交付 来院ごとに確認 ・回収</td><td rowspan="2">○</td></tr><tr><td>記載内容確認・ 回収 （臨床症状、治験 薬及び併用薬の 服薬状況等）</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">治験薬処方</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>○</td><td>2 週又は 4 週ごと に処方</td><td></td></tr><tr><td rowspan="7">観 察 ・ 検 査 ・ 評 価</td><td>医師による評価 時期別全般改善度</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>12 週ごとに実施</td><td>○</td></tr><tr><td>最終全般改善度</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>概括安全度</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>保護者（代諾者） による評価 患者・保護者 の印象</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>検査</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>12 週ごとに実施</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></tr><tr><td colspan="2">有害事象調査</td><td colspan="6">来院ごとに確認</td><td colspan="2">来院ごとに確認</td></tr></table> ●：観察期～治療期の実施項目 ○：継続提供を希望された場合の実施項目 * 経口の抗アレルギー薬を使用している患者については、同意を取得してから、観察期開始までに 2 週間以上の Washout 期間を設けた。 ** 承認される前に患者が 6 歳になった時点でも継続提供を終了とした。 *** 4 週以前に中止した場合には、中止時に血漿中薬物濃度の測定を行った。											観察期		治療期				継続提供期		来院 1	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 6～		2 週前	投与 開始 時	2 週後	4 週後	6 週後	終了時 8 週 又は 中止時	2 週又は 4 週ごと の来院時	承認時** 又は 中止時	保護者（代諾者） からの同意取得		●*					○			患者背景（身長・ 体重の測定）			●							適格性の確認・ 開始通知書の送付			●				○			喘息 日記	交付	●					○	必要に応じ交付 来院ごとに確認 ・回収	○	記載内容確認・ 回収 （臨床症状、治験 薬及び併用薬の 服薬状況等）		●	●	●	●	●	治験薬処方			●	●	●	●	○	2 週又は 4 週ごと に処方		観 察 ・ 検 査 ・ 評 価	医師による評価 時期別全般改善度				●		●	12 週ごとに実施	○	最終全般改善度						●		○	概括安全度						●		○	保護者（代諾者） による評価 患者・保護者 の印象						●		○	検査									臨床検査		●		●		●	12 週ごとに実施	○	血漿中薬物濃度				●***					有害事象調査		来院ごとに確認						来院ごとに確認	
		観察期		治療期				継続提供期																																																																																																																																																														
		来院 1	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 6～																																																																																																																																																														
		2 週前	投与 開始 時	2 週後	4 週後	6 週後	終了時 8 週 又は 中止時	2 週又は 4 週ごと の来院時	承認時** 又は 中止時																																																																																																																																																													
保護者（代諾者） からの同意取得		●*					○																																																																																																																																																															
患者背景（身長・ 体重の測定）			●																																																																																																																																																																			
適格性の確認・ 開始通知書の送付			●				○																																																																																																																																																															
喘息 日記	交付	●					○	必要に応じ交付 来院ごとに確認 ・回収	○																																																																																																																																																													
	記載内容確認・ 回収 （臨床症状、治験 薬及び併用薬の 服薬状況等）		●	●	●	●	●																																																																																																																																																															
治験薬処方			●	●	●	●	○	2 週又は 4 週ごと に処方																																																																																																																																																														
観 察 ・ 検 査 ・ 評 価	医師による評価 時期別全般改善度				●		●	12 週ごとに実施	○																																																																																																																																																													
	最終全般改善度						●		○																																																																																																																																																													
	概括安全度						●		○																																																																																																																																																													
	保護者（代諾者） による評価 患者・保護者 の印象						●		○																																																																																																																																																													
	検査																																																																																																																																																																					
	臨床検査		●		●		●	12 週ごとに実施	○																																																																																																																																																													
	血漿中薬物濃度				●***																																																																																																																																																																	
有害事象調査		来院ごとに確認						来院ごとに確認																																																																																																																																																														

表 2.7.6.18.1 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）の方法（その 3）

項 目	内 容
評価方法（項目）及び評価基準	安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度：継続提供期終了時（又は中止時）に、治験薬投与期間中に発現した副作用（治験薬との因果関係が「あり」、「たぶんあり」又は「否定できない」と判定された有害事象及び臨床検査値異常変動）の有無、程度及び重篤度を総合して、下記の 5 分類で判定。 1：安全性に問題なし、2：ほぼ安全である、3：安全性に問題あり、4：安全でない、5：判定不能 ＜副次評価項目＞ 有害事象、臨床検査値の推移 有効性 臨床症状（小発作回数^{*1}、中発作回数^{*2}、大発作回数^{*3}、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、時期別全般改善度、最終全般改善度、患者及び保護者（代諾者）の印象、併用薬の使用状況（治療点数）、末梢血中好酸球の推移 ^{*1} 軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数 ^{*2} 明らかな喘鳴と陥没呼吸、呼吸困難がある症状の回数 ^{*3} 著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める症状の回数
解析方法	安全性 ＜主要評価項目＞ 概括安全度[†]：概括安全度の判定分布、安全率（「安全性に問題なし」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を求め、継続提供期終了時の安全率を推定した。 ＜副次評価項目＞ 有害事象：自覚症状・他覚所見及び身体徴候並びに臨床検査値異常変動について、有害事象及び副作用の発現件数と発現例数を集計し、発現率及びその 95%信頼区間を求め、継続提供期終了時の有害事象及び副作用発現率を推定した。 有効性 臨床症状（小発作回数、中発作回数、大発作回数、発作喘鳴なしの回数、せき、日常生活、夜間睡眠）、併用薬の使用状況（治療点数）：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量に対する 1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 最終全般改善度[†]、時期別全般改善度（医師による評価）：時期別全般改善度の判定分布、有効率（「著明改善」＋「中等度改善」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を計算した。 患者及び保護者（代諾者）の印象[†]：患者及び保護者（代諾者）の印象は印象率（「大変良くなった」＋「良くなった」の解析対象例に対する割合）及びその 95%信頼区間を計算した。 末梢血中好酸球：各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、各測定時点での変化量に対する 1 標本 t 検定によりベースラインと比較した。 [†] 継続提供期完了例で解析した。
治験調整医師	代表： XXXXXXXXXX （ XXXXXXXXXX ）、他 6 名
実施施設	XXXXXXXXXX 他 21 施設
治験期間	平成 XX 年 XX 月 XX 日（治療期開始）～平成 XX 年 XX 月 XX 日（本解析に含めた症例報告書の最終服薬日の日付）

2.7.6.18.1 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.18.2 に示す。本試験では治験実施計画書に適合した集団（PPS）を有効性評価における主要な評価対象としており、本概要では PPS の結果を記載した。また、本中間解析では、継続提供期に移行した 53 例のうち、既に試験を終了した 51 例の全期間のデータと投与継続中の 2 例の平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書のデータ [176 週（症例番号 360、361）] を対象とした。

治療期完了例 68 例のうち、継続提供期に移行した症例 53 例のすべてについて、保護者から文書による同意を取得した。53 例すべてを安全性の評価対象とし、4 例を有効性の評価から除外した。有効性評価除外例の内訳は、いずれも治療期で併用薬違反 [クロモグリク酸ナトリウム（吸入）を観察期から新規に使用、14 員環マクロライド系抗生物質を新規に使用、又は経口の抗アレルギー薬を使用] があった 4 例であった。

本試験における中止例の内訳を表 2.7.6.18.3 に示す。中止例は 32 例であり、その内訳は、「有害事象の発現」12 例、「患者の都合による服薬の中止」5 例、「来院せず」1 例、「著しい来院不規則」1 例及び「その他」18 例であった（複数の理由により中止した症例あり）。

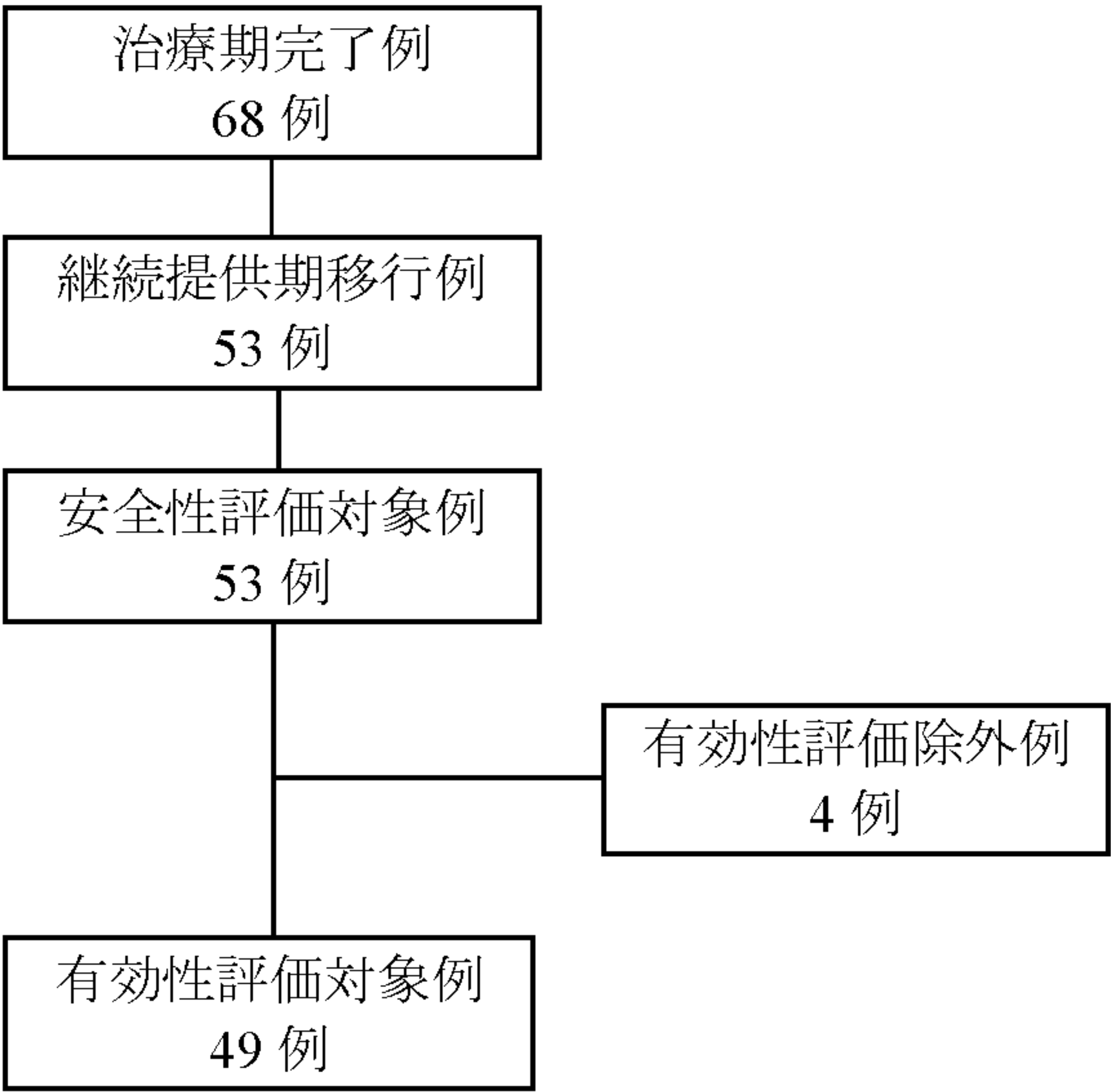


図 2.7.6.18.2 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における症例の内訳

表 2.7.6.18.3 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における中止例

中止理由	20 週 以下	32 週 以下	44 週 以下	56 週 以下	68 週 以下	80 週 以下	92 週 以下	104 週 以下	116 週 以下	128 週 以下	140 週 以下	152 週 以下	164 週 以下	164 週 超	合計
有害事象の発現	2	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12
喘息	1	2 [†]	3 ^{‡§}		1	1 [¶]									8
気管支炎		1				1 [¶]									2
肺炎	1 [#]														1
鼻咽頭炎		1													1
胃腸炎				1											1
気管支肺炎			1 [‡]												1
患者の都合による服薬の中止	0	0	0	1	1	1 ^{††}	1	0	0	0	0	0	1	0	5
来院せず	0	0	0	0	0	1 ^{††}	0	0	0	0	0	0	0	0	1
著しい来院不規則	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
その他	6	3	1	1	2	0	2	0	2	0	1	0	0	0	18
入院による環境の変化		2 [†]	1 [§]		1				1						5
改善のため	3	1													4
併用禁止薬使用					1		2								3
病院移転	2														2
入院のため	1 [#]														1
治療のステップアップ				1											1
採血をいやがったため									1						1
転居のため											1				1
合計	8	6	3	3	3	2	3	0	2	0	1	0	1	0	32

^{†, ‡, §, ||, ¶, #, ††} 同一症例を含む

本試験における投与期間の要約を表 2.7.6.18.4 に示す。投与継続中の 2 例を除く、継続提供期移行例 51 例における治療期を含めた投与期間の平均は 60.96 週、中央値は 47.57 週、最小値は 8.57 週、最大値は 201.71 週であった。

表 2.7.6.18.4 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における投与期間

投与 期間	20 週 以下	32 週 以下	44 週 以下	56 週 以下	68 週 以下	80 週 以下	92 週 以下	104 週 以下	116 週 以下	128 週 以下	140 週 以下	152 週 以下	164 週 以下	188 週 以下	200 週 以下	212 週 以下	投与 継続中
N	10	7	7	5	5	4	3	2	2	1	1	1	1	0	1	1	2
%	18.9	13.2	13.2	9.4	9.4	7.5	5.7	3.8	3.8	1.9	1.9	1.9	1.9	0	1.9	1.9	3.8

N：症例数
平成 19 年 3 月 31 日現在、2 例が投与継続中であり、それらの症例の投与期間は、1333 日（症例番号 360）及び 1381 日（症例番号 361）である。

2.7.6.18.2 患者背景

本試験の継続提供期に移行した症例の患者背景を表 2.7.6.18.5 に示す。有効性評価対象例 49 例の性別は男児 38 例、女児 11 例で、平均年齢は 3.3±1.4 歳、平均体重は 14.5±3.3 kg であった。また、罹病期間の平均は 1.6±1.4 年であった。安全性評価対象例 53 例の患者背景は有効性評価対象例と類似していた。

表 2.7.6.18.5 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における患者背景

背景因子		有効性評価対象例数	安全性評価対象例数
総症例		49	53
性別	男児	38 (77.6)	42 (79.2)
	女児	11 (22.4)	11 (20.8)
年齢	1 歳	10 (20.4)	10 (18.9)
	2 歳	11 (22.4)	12 (22.6)
	3 歳	11 (22.4)	12 (22.6)
	4 歳	10 (20.4)	10 (18.9)
	5 歳	7 (14.3)	9 (17.0)
	平均±標準偏差	3.3±1.4	3.3±1.4
体重	10 kg 未満	1 (2.0)	1 (1.9)
	10 kg 以上 15 kg 未満	28 (57.1)	29 (54.7)
	15 kg 以上 20 kg 未満	16 (32.7)	18 (34.0)
	20 kg 以上	4 (8.2)	5 (9.4)
	平均±標準偏差	14.5±3.3	14.7±3.3
病型	アトピー型	39 (79.6)	43 (81.1)
	非アトピー型	9 (18.4)	9 (17.0)
	不明	1 (2.0)	1 (1.9)
重症度	軽症	28 (57.1)	31 (58.5)
	中等症	21 (42.9)	22 (41.5)
アレルギー合併症	なし	14 (28.6)	14 (26.4)
	あり	35 (71.4)	39 (73.6)
罹病期間	6 カ月未満	12 (24.5)	14 (26.4)
	6 カ月以上 1 年未満	11 (22.4)	12 (22.6)
	1 年以上 2 年未満	10 (20.4)	10 (18.9)
	2 年以上 3 年未満	5 (10.2)	5 (9.4)
	3 年以上 4 年未満	8 (16.3)	8 (15.1)
	4 年以上 5 年未満	3 (6.1)	4 (7.5)
	5 年以上 6 年未満	0 (0)	0 (0)
	平均±標準偏差	1.6±1.4	1.5±1.4
好酸球	6%未満	30 (61.2)	32 (60.4)
	6%以上	19 (38.8)	21 (39.6)
治療歴	なし	2 (4.1)	2 (3.8)
	気管支拡張薬	10 (20.4)	12 (22.6)
	予防薬＋気管支拡張薬	29 (59.2)	31 (58.5)
	気管支拡張薬＋ステロイド薬	4 (8.2)	4 (7.5)
	予防薬＋気管支拡張薬＋ステロイド薬	4 (8.2)	4 (7.5)

症例数（%）：（ ）内は有効性又は安全性評価対象例数に対する割合、治療期開始時の背景

2.7.6.18.3 安全性

2.7.6.18.3.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

継続提供期に移行した全 53 例において、治療期以降に発現した有害事象を表 2.7.6.18.6 に示す。安全性評価対象例 53 例の全例（100%）に 446 件の有害事象が発現した。主な有害事象（発現率 10%以上）は上気道の炎症（39 例、73.6%）、鼻咽頭炎（34 例、64.2%）、胃腸炎（25 例、47.2%）、発熱（17 例、32.1%）、インフルエンザ（16 例、30.2%）、気管支炎（16 例、30.2%）、膿痂疹（14 例、26.4%）、下痢（12 例、22.6%）、湿疹（11 例、20.8%）、蕁麻疹（11 例、20.8%）、喘息（10 例、18.9%）、中耳炎（10 例、18.9%）、嘔吐（9 例、17.0%）、結膜炎（9 例、17.0%）、咽頭炎（8 例、15.1%）、アトピー性皮膚炎（8 例、15.1%）、伝染性軟属腫（7 例、13.2%）及びアレルギー性結膜炎（7 例、13.2%）であった。副作用はなかった。

表 2.7.6.18.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における有害事象
（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 1）

安全性解析採用例数	53			
有害事象発現例数（%）	53 (100)			
有害事象発現件数	446			
重篤な有害事象発現例数（%）	18 (34.0)			
副作用発現例数（%）	0 (0)			
因果関係 [†]	1、2	3	計	4、5
発現例数（%）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	53 (100)
有害事象（件数）				446
胃腸障害				26
アセトン血性嘔吐症				1
悪心				1
胃炎				1
下痢				12
口唇炎				3
口内炎				2
歯肉炎				1
軟便				4
腹痛				3
嘔吐				9
肛門周囲炎				1
感染症及び寄生虫症				52
せつ				1
アデノウイルス感染				1
インフルエンザ				16
ウイルス感染				3
ウイルス性胃腸炎				5
ウイルス性上気道感染				1
ウイルス性発疹				1
ウイルス性扁桃炎				1
ヘルパンギーナ				3
ヘルペス性口内炎				1
マイコプラズマ性気管気管支炎				1
ムンプス				4
β 型溶血レンサ球菌感染				2
胃腸炎				25
咽頭炎				8
咽頭扁桃炎				2
外耳炎				2
外耳道膿瘍				1
感染性クループ				1

日本語版 MedDRA ver.6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

投与継続中の 2 例については、症例報告書が収集されている 176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

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

表 2.7.6.18.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における有害事象
（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 2）

安全性解析採用例数	53			
因果関係 [†]	1、2	3	計	4、5
感染症及び寄生虫症（続き）				52
感染性小腸結腸炎				1
感染性皮膚炎				1
気管支炎				16
気管支肺炎				2
急性気管支炎				5
急性中耳炎				3
急性副鼻腔炎				1
急性扁桃炎				1
喉頭気管気管支炎				4
細菌感染				1
細菌性結膜炎				1
手足口病				5
上気道感染				2
水痘				3
体部白癬				1
単純ヘルペス				3
中耳炎				10
伝染性紅斑				3
伝染性軟属腫				7
尿道炎				1
尿路感染				1
膿痂疹				14
肺炎				4
白癬				1
麦粒腫				1
皮膚乳頭腫				1
鼻咽頭炎				34
副鼻腔炎				3
慢性副鼻腔炎				1
扁桃炎				2
膀胱炎				1
齲蝕				2
眼障害				17
アレルギー性結膜炎				7
結膜炎				9
霰粒腫				1
筋骨格系及び結合組織障害				2
頸部痛				1
成長痛				1

日本語版 MedDRA ver.6.1
同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。
投与継続中の 2 例については、症例報告書が収集されている 176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。
[†] 因果関係：薬剤との因果関係が 1.あり、2.たぶんあり、3.否定できない、4.たぶんなし、5.なし

表 2.7.6.18.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における有害事象
（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 3）

安全性解析採用例数	53			
因果関係 [†]	1、2	3	計	4、5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				43
アデノイド肥大				1
アレルギー性鼻炎				5
咽喉頭疼痛				4
咳嗽				1
上気道の炎症				39
鼻炎				4
鼻出血				3
鼻漏				2
喘息				10
扁桃肥大				1
耳及び迷路障害				2
耳痛				2
傷害、中毒及び処置合併症				16
関節脱臼				1
関節捻挫				1
顔面損傷				1
挫傷				4
擦過傷				1
歯牙損傷				1
水疱				1
節足動物刺傷				5
舌損傷				1
損傷				1
凍傷				1
凍瘡				1
頭部損傷				1
熱射病				1
熱傷				4
皮膚裂傷				2
神経系障害				3
熱性痙攣				3
生殖系及び乳房障害				4
陰部そう痒症				1
亀頭炎				2
亀頭包皮炎				1

日本語版 MedDRA ver.6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

投与継続中の 2 例については、症例報告書が収集されている 176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

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

表 2.7.6.18.6 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における有害事象
（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）（その 4）

安全性解析採用例数	53			
因果関係 [†]	1、2	3	計	4、5
全身障害及び投与局所様態				19
インフルエンザ様疾患				1
腫脹				1
発熱				17
代謝及び栄養障害				1
低血糖症				1
皮膚及び皮下組織障害				28
そう痒症				2
アトピー性皮膚炎				8
局所性表皮剥脱				1
紅色汗疹				3
紅斑				2
湿疹				11
接触性皮膚炎				1
発汗障害				1
発疹				3
皮膚炎				1
皮膚乾燥				2
痒疹				1
蕁麻疹				11
免疫系障害				1
動物アレルギー				1

日本語版 MedDRA ver.6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

投与継続中の 2 例については、症例報告書が収集されている 176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

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

2.7.6.18.3.2 臨床検査値異常変動

継続提供期に移行した全 53 例において、治療期以降に発現した臨床検査値異常変動の有害事象を表 2.7.6.18.7 に示す。安全性評価対象例 53 例のうち 27 例 (50.9%) に 56 件の有害事象が発現した。主な有害事象 (発現率 10%以上) は、白血球数増加 (15 例、28.3%)、リンパ球数減少 (7 例、13.2%) 及び好中球数増加 (7 例、13.2%) であった。副作用はなかった。臨床上特に問題となる臨床検査値異常変動の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.18.7 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における有害事象（臨床検査値異常変動）

安全性解析採用例数	53			
有害事象発現例数 (%)	27 (50.9)			
有害事象発現件数	56			
重篤な有害事象発現例数 (%)	0 (0)			
副作用発現例数 (%)	0 (0)			
因果関係 [†]	1、2	3	計	4、5
発現例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27 (50.9)
発現件数	0	0	0	56
C-反応性蛋白増加				2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1
ヘモグロビン減少				1
リンパ球数減少				7
リンパ球数増加				1
血小板数減少				1
血小板数増加				2
血中アルカリホスファターゼ増加				3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				3
血中ビリルビン増加				1
血中尿素増加				3
好酸球数減少				1
好中球数減少／好中球数増加 [‡]				1
好中球数増加				7
尿潜血陽性				1
尿中ケトン体陽性				1
尿中赤血球陽性				1
尿中白血球陽性				1
白血球数減少				1
白血球数減少／白血球数増加 [§]				2
白血球数増加				15

日本語版 MedDRA ver.6.1

同一症例に同一症状が 2 回以上発現した場合は 1 例としてカウントした。

投与継続中の 2 症例については、症例報告書が収集されている 176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

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

[‡] 同一症例で好中球数減少及び好中球数増加が発現した。

[§] 同一症例で白血球数減少及び白血球数増加が発現した。

2.7.6.18.3.3 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.18.3.4 重篤な有害事象

継続提供期に移行した全 53 例において、治療期以降に発現した自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象を表 2.7.6.18.8 に示す。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の重篤な有害事象としては 18 例（34.0%）が報告されたが、すべて有害事象により入院したため重篤とされた症例であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.18.8 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）

症例 番号	性別	年齢 [†]	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
362	男	3 歳 5 カ月	喘息	277	8	重度	回復	なし	中止
363	女	2 歳 4 カ月	胃腸炎	329	15	重度	回復	なし	中止
364	男	2 歳 3 カ月	喘息	406	8	中等度	回復	なし	中止
365	男	1 歳 8 カ月	アデノイド肥大	617	89	中等度	回復	なし	終了後
			扁桃肥大	617	89	中等度	回復	なし	終了後
366	男	4 歳 4 カ月	肺炎	59	7	中等度	回復	なし	中止
367	女	1 歳 7 カ月	鼻咽頭炎	202	11	重度	回復	なし	中止
368	男	4 歳 9 カ月	中耳炎 [§]	375	-	中等度	その他 (治療中)	なし	
369	女	2 歳 1 カ月	気管支肺炎	264	29	重度	回復	なし	中止
			喘息	280	13	重度	回復	なし	中止
370	男	2 歳 5 カ月	喘息	72	12	重度	回復	なし	中止
371	女	3 歳 9 カ月	低血糖症	257	3	中等度	回復	なし	
372	男	3 歳 4 カ月	急性気管支炎	126	11	中等度	回復	なし	
			胃腸炎	127	4	中等度	回復	なし	
373	男	3 歳 4 カ月	喘息	144	6	重度	回復	なし	中止
374	男	1 歳 6 カ月	肺炎	178	5	軽度	回復	なし	
375	男	2 歳 0 カ月	喘息	223	7	重度	回復	なし	中止
376	女	1 歳 0 カ月	喘息	551	11	重度	回復	なし	中止
			気管支炎	552	10	重度	回復	なし	中止
377	女	3 歳 1 カ月	気管支炎	137	28	中等度	回復	たぶんなし	中止
378	男	5 歳 3 カ月	喘息	251	6	重度	回復	なし	中止
379	女	1 歳 9 カ月	喘息	808	8	中等度	回復	なし	中止

日本語版 MedDRA ver.6.1

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

[§] 平成 年 月 日に発現した。93 日目（本試験終了後）に鼓膜チューブ挿入術を行うため入院し、基準に基づき重篤な有害事象と判定された。治験責任医師の「治験薬との因果関係はなく安全性に問題ないと考ええる。これまで長期間フォローしておりこれ以上の追跡は不要と判断する。」との判断により、185 日目に追跡調査を終了した。

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 1）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
362	男	3 歳 5 ヶ月	アレルギー性結膜炎 アレルギー性鼻炎 アトピー性皮膚炎 食物アレルギー	熱性けいれん	喘息	277	8	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 277 日目の夜より喘息が悪化し、ベネトリン（硫酸サルブタモール）を吸入した。翌日、救外受診し、点滴サクシゾン（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、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）、水溶性プレドニン（コハク酸プレドニゾロンナトリウム）及びインタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、ベネトリン（硫酸サルブタモール）を受けた。有害事象発現 2 日後に症状が改善せず入院となった。入院後、アスプールの吸入（塩酸イソプレナリン）及び O ₂ 持続吸入、フルタイドエアー（プロピオン酸フルチカゾン）、オノン DS（プラニルカスト水和物）の投与を受けた。発現から 7 日後に呼吸状態改善し、退院となった。原疾患である喘息の偶発的な悪化であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
363	女	2 歳 4 ヶ月	アレルギー性鼻炎	流行性耳下腺炎 百日咳 アトピー性皮膚炎 水痘	胃腸炎	329	15	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始後 329 日目に胃腸炎が発現した。随伴症状として、発熱、嘔吐、水様性の下痢が認められた。投与開始後 335 日目に水様便が続くため当院受診し、ヴィーン D 点滴（電解質輸液）による治療を行ったが、便回数頻回のため脱水傾向にあり、同日入院となった。入院後ソルデム 3A 点滴（電解質輸液）と絶食により治療された。入院中ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、ミヤ BM 細粒（酪酸菌）、テオドール（テオフィリン徐放剤）、アスベリン（ヒベンズ酸チペピジン）、ムコダイン（カルボシステイン）を内服した。有害事象発現から 12 日後、改善を認め外泊した。外泊時にホクナリンテープ（ツロブテロール）が処方された。有害事象発現から 14 日後に回復し退院となった。アデノウイルス感染によるものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 2）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
364	男	2 歳 3 ヲ月			喘息	406	8	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
上気道の炎症に伴う喘息により入院し、治験を中止した。治験薬投与開始 406 日目の夜に喘鳴が発現し、近医受診した。処置として上気道の炎症のためオラスポア DS（セフロキサジン）、鎮咳のためアストミン Sy（リン酸ジメモルファン）、鼻汁のためアリメジン Sy（酒石酸アリメマジン）、去痰のためムコダイン細粒（カルボシステイン）を服薬した。翌日、中発作が発現したため救急来院し、ベネトリン（硫酸サルブタモール）を吸入した。症状は軽快し帰宅したが再び悪化し、有害事象発現 2 日後に救急来院し入院となった。入院中、ネオフィリン静注（アミノフィリン）、インタール（クロモグリク酸ナトリウム）＋ベネトリン（硫酸サルブタモール）吸入、テオドール（テオフィリン）、オノン（プラナルカスト水和物）内服及び理学療法にて処置された。有害事象発現 7 日後には喘息発作が消失し、8 日後に退院となった。併発していた上気道の炎症は、嘔吐等の症状が残っていたためナウゼリン DS（ドンペリドン）が処方され、有害事象発現から 15 日後に回復が確認された。上気道の炎症は感染によるものであること、また喘息は上気道の炎症に伴うものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。また、喘息のため入院し中止したが、入院（環境の変化）が中止の基準でなければ治験継続可能であった。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
365	男	1 歳 8 ヲ月	食物アレルギー アトピー性皮膚炎		アデノイド肥大 扁桃肥大	617 617	89 89	中等度 中等度	回復 回復	なし なし	終了後 終了後
重篤な有害事象の詳細											
3 歳児健診にて扁桃肥大あり、耳鼻科受診を勧められ、治験薬投与開始 617 日目に当院耳鼻科受診し、扁桃肥大、アデノイド肥大と診断され、手術を勧められた。有害事象発現 82 日後、扁桃摘出、アデノイド切除術目的にて入院となった。発現より 83 日後、アデノイド口蓋扁桃摘出術施行された。術後、時々疼痛が認められたが鎮痛剤内服し、食事摂取は良好であった。発現より 88 日後、退院となった。扁桃肥大、アデノイド肥大は偶発的・体質的なものであると考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
366	男	4 歳 4 ヲ月	アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 滲出性中耳炎		肺炎	59	7	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 59 日目に下痢、発熱、嘔吐を伴う肺炎を発現し、有害事象発現翌々日に入院となった。CRP は 12.26mg/dL であった。入院は当院が満床のため、他院に入院となった。当院にてソリタ T1（電解質輸液）及びパンスポリン点滴（塩酸セフォチアム）により処置された後、他院にて CTX（セフォタキシムナトリウム）、CFPN（塩酸セフェピム）により処置された。有害事象発現より 6 日後に CRP 0.8mg/dL となり、退院となった。退院時にフロモックス DS（塩酸セフカペンピボキシル）が処方された。偶発的な感染によるものと考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における重篤な有害事象（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の詳細（その 3）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
367	女	1 歳 7 ヲ月	アレルギー性鼻炎 アトピー性皮膚炎		鼻咽頭炎	202	11	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 202 日目より鼻咽頭炎が発現した。鼻咽頭炎のため、メイアクト細粒（セフジトレンピボキシル）、エンテロノン R（耐性乳酸菌）、ナウゼリン坐剤（ドンペリドン）、去痰のためアレベール吸入（チロキサポール）、電解質補給のためソリタ T3 顆粒（電解質輸液）により処置された。有害事象発現から 4 日後に鼻咽頭炎により入院。発熱、陰臀部発赤、嘔吐、下痢及び脱水があり、喘息発作も伴った。ソルコーテフ点滴（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、ネオフィリン点滴（アミノフィリン）、メプチン（塩酸プロカテロール）＋インターール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、ミノマイシン点滴（ミノサイクリン塩酸塩）、ネオフィリン持続点滴（アミノフィリン）、ポララミン散（d-マレイン酸クロルフェニラミン）、ムコダイン細粒（カルボシステイン）、ムコサル DS（塩酸アンブロキソール）、スピロペント顆粒（塩酸クレンプテロール）、エンテロノン R（耐性乳酸菌）、乳酸カルシウム、オノン DS（プラナルカスト水和物）、テオドール DS（テオフィリン徐放剤）により処置された。また、便秘のためグリセリンを投与された。有害事象発現 10 日後に退院した。流行性のウイルス感染のためであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
368	男	4 歳 9 ヲ月	アレルギー性鼻炎	アトピー性皮膚炎	中耳炎 [§]	375	-	中等度	その他 （治療中）	なし	
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 375 日後から中耳炎が発現した。耳痛・発熱を伴った。中耳炎のため小児用バファリン（アスピリン・ダイアルミネート配合）、メイアクト DS（セフジトレンピボキシル）、タリビット（オフロキサシン）、ムコダインシロップ（カルボシステイン）、フロモックス（塩酸セフカペンピボキシル）により処置された。有害事象発現 92 日後に鼓膜チューブ挿入術目的で入院し、93 日後に鼓手術施行された。術後アドナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）、トランサミン（トラネキサム酸）、クリンダマイシン、メイアクト（セフジトレンピボキシル）、リンデロン A 点耳（リン酸ベタメタゾンナトリウム・硫酸フラジオマイシン配合）にて処置し発現より 95 日後に退院した。その後もチューブ留置のまま治療継続された。小児によく見られる疾患であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。治験薬との因果関係はなく安全性に問題はないと考えられ、これまで長時間フォローしていることから、これ以上の追跡は不要と判断された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

[§] 平成 年 月 日に発現した。93 日目（本試験終了後）に鼓膜チューブ挿入術を行うため入院し、基準に基づき重篤な有害事象と判定された。治験責任医師の「治験薬との因果関係はなく安全性に問題ないを考える。これまで長期間フォローしておりこれ以上の追跡は不要と判断する。」との判断により、185 日目に追跡調査を終了した。

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）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 4）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
369	女	2 歳 1 ヲ月		気管支肺炎 副鼻腔炎	気管支肺炎 喘息	264 280	29 13	重度 重度	回復 回復	なし なし	中止 中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 280 日目に気管支肺炎・喘息のため入院した。入院 12 日後に退院となった。 気管支肺炎は咳嗽、発熱、呼吸困難を伴い、白血球数増加、CRP 増加（0.79mg/dL）が認められた。セフゾン細粒（セフジニル）、ポララミンシロップ（ <i>d</i> -マレイン酸クロルフェニラミン）、アスベリンシロップ（ヒベンズ酸チペピジン）、ムコダインシロップ（カルボシステイン）、ムコソルバンシロップ（塩酸アンブロキシソール）により処置された。感染を契機に気管支肺炎をおこしたためであり、因果関係は「なし」と判断された。喘息は咳嗽を伴い、去痰のためアレベール（チロキサポール）、フストレス（塩酸アンブロキシソール）により処置された。喘息は気管支肺炎により誘発されたものであるため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
370	男	2 歳 5 ヲ月	湿疹 アレルギー性鼻炎	副鼻腔炎 クループ症候群	喘息	72	12	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 72 日目に喘息を発現し、翌日入院した。このとき患者は治験薬投与 70 日目より鼻咽頭炎を発現していた。テオドール DS（テオフィリン徐放剤）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、メプチン吸入（塩酸プロカテロール）、ネオフィリン点滴（アミノフィリン）、オノン DS（プラシルカスト水和物）により処置された。入院時に白血球数増加（12100）、CRP 増加（0.8mg/dL）が認められた。有害事象発現から 10 日後に退院となった。鼻咽頭炎により誘発された事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
371	女	3 歳 9 ヲ月	花粉症 アレルギー性鼻炎 伝染性膿痂疹	熱性けいれん インフルエンザ	低血糖症	257	3	中等度	回復	なし	
重篤な有害事象の詳細											
低血糖症のため、治験薬投与 257 日目に入院し、KN1A 点滴（電解質輸液）、KN3B 点滴（電解質輸液）、50%TZ 点滴（ブドウ糖）を行った。有害事象発現 2 日後に退院となった。治験薬投与 256 日目～259 日目に発現していた胃腸炎のため起こった事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。処置のため入院したが外来時の旅行と同程度の日数であり、環境の変化には当たらないと考えられ、また治験薬によって喘息症状がよくコントロールされていることから治験は継続された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）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 5）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
372	男	3 歳 4 ヲ月	ミルクアレルギー アトピー性皮膚炎		急性気管支炎 胃腸炎	126 127	11 4	中等度 中等度	回復 回復	なし なし	
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 127 日目に胃腸炎と急性気管支炎を合併して発現し、薬剤などの経口摂取が不能となり入院となった。胃腸炎のためビタメジン（複合ビタミン B）、ビタミン C 静注（アスコルビン酸）、急性気管支炎のため、ミノマイシン（ミノサイクリン塩酸塩）、ラック B（ビフィズス菌）、アスベリン（ヒベンズ酸チペピジン）、小児用 PL（サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン）、ムコサル（塩酸アンブロキシール）により処置された。入院から 3 日後に退院し、その後回復となった。例年 4～6 月は上～下気道感染症を繰り返しており、今年も同様であったことから、偶発的事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
373	男	3 歳 4 ヲ月		急性細気管支炎 急性咽頭炎	喘息	144	6	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 144 日目に喘息が発現し、翌日入院となった。メプチン吸入（塩酸プロカテロール）、ネオフィリン点滴（アミノフィリン）、ビスルボン吸入（塩酸ブロムヘキシン）、酸素吸入、メプチンシロップ（塩酸プロカテロール）、ビスルボンシロップ（塩酸ブロムヘキシン）、フロモックス（塩酸セフカペンピボキシル）、テオドール DS（テオフィリン徐放剤）にて処置された。入院 4 日後に退院となった。喘息は治験薬投与 142 日目～149 日目に発現していた上気道感染により誘発されたものであると考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
374	男	1 歳 6 ヲ月		気管支炎 肝機能異常	肺炎	178	5	軽度	回復	なし	
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 178 日目に肺炎の初期症状が認められたため大事をとって翌日より入院となった。ハロスボア点滴（塩酸セフォチアム）、ソリタ T1 点滴（電解質輸液）、ソリタ T3 点滴（電解質輸液）、ムコダイン（カルボシステイン）、リカマイシン（ロキタマイシン）、アンヒバ坐薬（アセトアミノフェン）により処置された。これらは通常の処置のため軽度と判断された。感染による事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。3 日間の短期入院であり、環境の変化にはあたらないこと、治験薬が有効であり、喘息症状も安定していることから治験薬の投与継続が患者にとって有用と判断され、治験は継続された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）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 6）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
375	男	2 歳 0 ヲ月		肺炎 アレルギー性鼻炎 アトピー性皮膚炎 食物アレルギー アレルギー性結膜炎	喘息	223	7	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 223 日目に喘息を発現し翌日入院となった。湿性咳嗽、夜間睡眠障害、呼吸困難が認められた。テオドール DS（テオフィリン）、ベラチン DS（塩酸ツロブテロール）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、アスプール吸入（塩酸イソプロテレノール）、ネオフィリン静注（アミノフィリン）、サクシゾン注射（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、プレドニン静注（プレドニゾロン）、ムコサル DS 内服（塩酸アンブロキシール）により処置された。入院 5 日後に退院となった。気候の変化によって誘発された事象であるため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
376	女	1 歳 0 ヲ月		熱性けいれん	喘息 気管支炎	551 552	11 10	重度 重度	回復 回復	なし なし	中止 中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与 551 日目に喘息が発現し、咳嗽が認められ、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）を行った。翌日 552 日目に、咳嗽が増悪し、発熱が出現し、気管支炎が発現したため、オノン DS（プラシルカスト水和物）、セレスタミン（ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン）を服薬し、アスプールを吸入（塩酸イソプロテレノール）した。有害事象発現から 2 日後にアスプール（塩酸イソプロテレノール）、インタール（クロモグリク酸ナトリウム）を吸入後、入院となった。ネオフィリン（アミノフィリン）、サクシゾン静注（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、ベラチン DS（塩酸ツロブテロール）、ムコサル DS（塩酸アンブロキシール）、オノン DS（プラシルカスト水和物）、エリスロシン DS（エリスロマイシン）内服、プレドニン（プレドニゾロン）により処置された。治験薬投与開始 556 日目に急性中耳炎を発現したためアンヒバ（アセトアミノフェン）、セフメタゾン静注（セフメタゾールナトリウム）により処置された。有害事象発現から 10 日後に症状は改善し、退院となった。RS ウイルス感染によるものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

表 2.7.6.18.9 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）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 7）

症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
377	女	3 歳 1 ヲ月	食物アレルギー アレルギー性結膜炎 アトピー性皮膚炎		気管支炎	137	28	中等度	回復	たぶんなし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 137 日目に気管支炎を発現し、有害事象発現から 3 日後に入院となった。鎮咳のためアスベリンシロップ（ヒベンズ酸チペピジン）、去痰のためムコダインシロップ（カルボシステイン）、気管支炎のためセフゾン細粒（セフジニル）、パンスポリン点滴静注（塩酸セフォチアム）、解熱のためカロナール（アセトアミノフェン）、アンヒバ直腸挿入（アセトアミノフェン）により処置された。また、エリスロシン（エリスロマイシン）を内服した。有害事象発現から 6 日後に軽快し退院した。有害事象発現から 27 日後の当院受診時に回復が確認された。咳嗽、発熱、軽度の CRP 増加（2.01mg/dL）がみられたため、感染症と考えられ、治験中の本剤のために引き起こされたものとは考えにくいため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「たぶんなし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
378	男	5 歳 3 ヲ月	アレルギー性鼻炎	気管支肺炎	喘息	251	6	重度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 251 日目に喘息が発現した。咳嗽、夜間睡眠障害、呼吸困難がみられた。翌日入院となり、テオドール DS（テオフィリン徐放剤）、ベラチン DS（塩酸ツロブテロール）、ベネトリン吸入（硫酸サルブタモール）、アスプール（塩酸イソプロテレノール）、ネオフィリン点滴静注（アミノフィリン）、サクシゾン静注（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、インタール吸入（クロモグリク酸ナトリウム）、ムコダイン細粒（カルボシステイン）、シングレアチュアブル（モンテルカストナトリウム）により処置された。有害事象発現から 5 日後に退院となった。偶発的に発現した事象であるため、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											
症例 番号	性別	年齢 [†]	合併症	既往歴	重篤な有害事象	発現日 [‡]	持続 日数	重症度	転帰	治験薬との 因果関係	備考
379	女	1 歳 9 ヲ月	アトピー性皮膚炎	喘息様気管支炎 中耳炎 急性気管支炎	喘息	808	8	中等度	回復	なし	中止
重篤な有害事象の詳細											
治験薬投与開始 808 日目に感染のため発症した気管支炎により、喘息が誘発された。脱水、喘鳴、発熱が認められ、翌日入院した。サクシゾン（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）、ネオフィリン（アミノフィリン）、ユナシン-S（アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム配合）、ベネトリン（硫酸サルブタモール）、インタール（クロモグリク酸ナトリウム）、オノン DS（プラニルカスト水和物）、テオドール DS（テオフィリン徐放剤）、ソルデム 1（電解質輸液）、ソルデム 3A（電解質輸液）により処置され、回復し、有害事象発現から 7 日後に退院した。入院 3 日後に治験中止と判断された。感染に伴う喘息の発作であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。											

[†] 治療期開始時の年齢、[‡] 投与開始日からの日数

2.7.6.18.3.5 概括安全度（主要評価項目）

概括安全度において、「安全性に問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は 100%（51/51 例）[†]であり、本剤長期投与の高い安全性が示された。

[†] 投与継続中の 2 例（症例番号 360 及び 361）については、平成 19 年 3 月時点では継続提供期の概括安全度が未判定のため、集計に含めていない。

2.7.6.18.4 有効性

2.7.6.18.4.1 小発作回数

小発作回数の推移を表 2.7.6.18.10 及び図 2.7.6.18.11 に示す。継続提供期に移行した症例（有効性評価対象）の観察期における小発作回数は 7.30 ± 7.71 回／2 週であった。2 週時の観察期からの平均変化量は -3.85 ± 8.02 回／2 週と有意な減少を示した（ $p=0.0015$ ）。また、長期投与により効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.18.10 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における小発作回数（回／2 週）の推移

評価週		観察期			観察期からの変化量				p値 [†]	p値 [‡]
		N	平均	SD	平均	SD	中央値	(最小, 最大)		
治療期	2 [§]	49	7.30	7.71	0.0015	8.02	-2.30	(-37, 15)	0.0015	<.0001
	4 [§]	49	7.30	7.71	0.0003	7.96	-2.00	(-39, 17)	0.0003	<.0001
	6 [§]	49	7.30	7.71	<.0001	7.33	-3.00	(-41, 12)	<.0001	<.0001
	8 [§]	49	7.30	7.71	<.0001	7.01	-4.00	(-34, 6)	<.0001	<.0001
継続提供期	20	48	7.39	7.76	<.0001	8.68	-3.50	(-41, 13)	<.0001	<.0001
	32	38	7.19	8.22	0.0001	8.44	-3.00	(-41, 6)	0.0001	<.0001
	44	33	7.38	8.43	0.0270	9.34	-2.00	(-35, 11)	0.0270	0.0316
	56	26	7.48	8.89	0.0031	9.53	-3.00	(-41, 4)	0.0031	<.0001
	68	22	7.93	9.29	0.0241	10.91	-3.50	(-41, 16)	0.0241	0.0017
	80	17	7.85	9.36	0.0061	9.57	-5.00	(-41, 0)	0.0061	<.0001
	92	12	8.33	11.09	0.0332	11.27	-5.00	(-41, 0)	0.0332	0.0010
	104	11	7.49	11.44	0.0723	11.62	-2.00	(-41, -1)	0.0723	0.0010
	116	9	8.04	12.56	0.3068	14.78	-2.40	(-41, 14)	0.3068	<.1719
	128	7	9.14	14.26	0.1409	14.26	-4.00	(-41, -1)	0.1409	<.0156
	140	5	12.20	16.25	-12.20	16.25	-6.00	(-41, -2)		
	152	5	11.20	16.87	-11.20	16.87	-4.00	(-41, -1)		
	164	4	13.75	18.34	-13.25	18.57	-5.00	(-41, -2)		
	176	4	13.75	18.34	-13.75	18.34	-6.00	(-41, -2)		
	188	2	3.00	1.41	-3.00	1.41	-3.00	(-4, -2)		
	200	1	4.00		-4.00		-4.00	-		

N：症例数、[†] 観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載
[‡] 観察期との比較、符号付順位和検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、[§] 継続提供期へ移行した症例の成績
投与継続中の 2 例については、176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

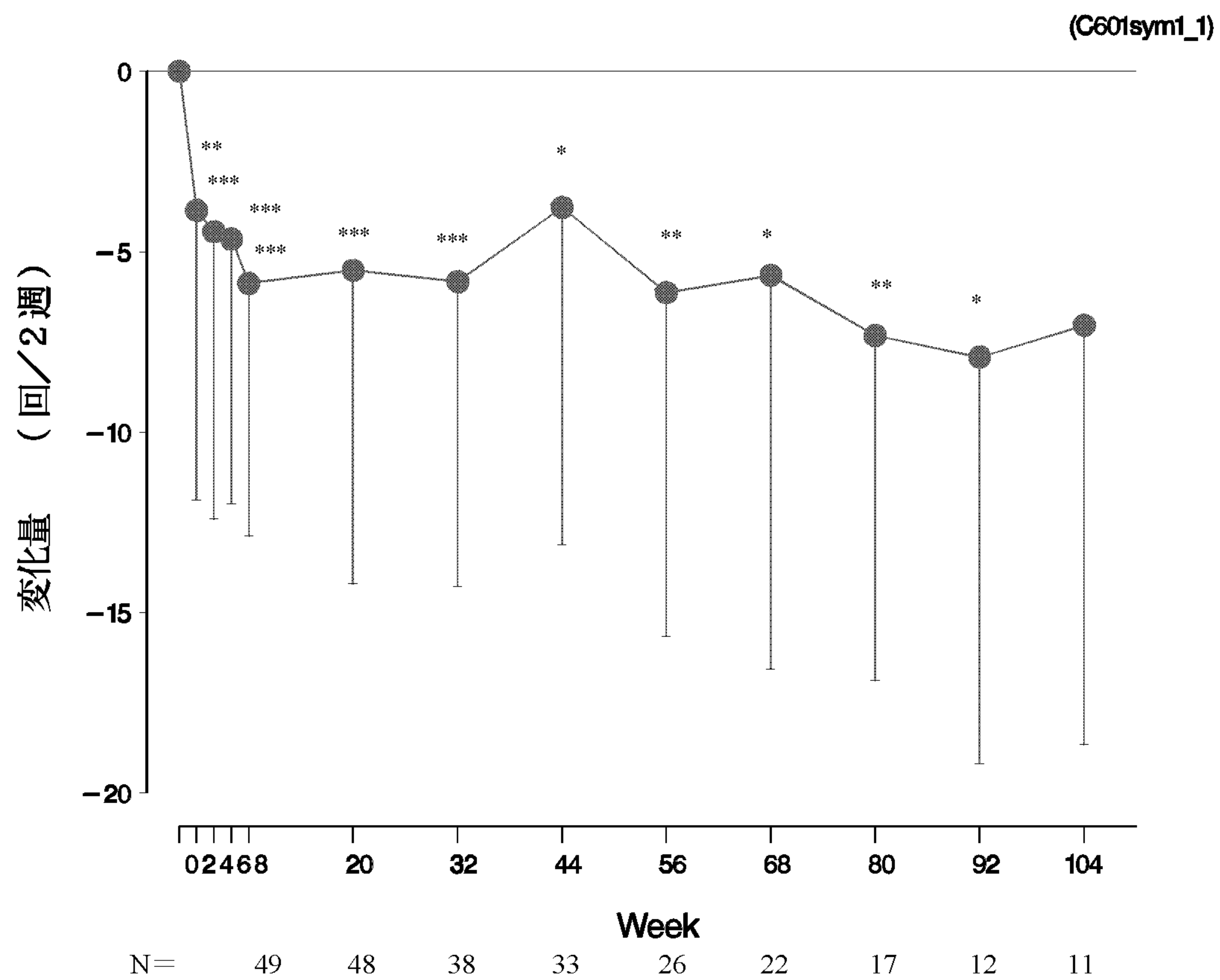


図 2.7.6.18.11 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における小発作回数の推移（平均－標準偏差）

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

症例数が 10 例以上の評価週に対してグラフを作成した。

2.7.6.18.4.2 その他の有効性評価項目

最終全般改善度を表 2.7.6.18.12 に示す。最終全般改善度において、「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合(有効率)及び95%信頼区間は、87.2%(41/47 例) 及び(74.3, 95.2)%であった。

表 2.7.6.18.12 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における最終全般改善度

著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
21	44.7	20	42.6	6	12.8	0	0	0	0	0	0	47	41	87.2

N：症例数
投与継続中の 2 例（症例番号 360 及び 361）については、平成 19 年 3 月時点では継続提供期の最終全般改善度を未判定のため、集計に含めていない。

患者及び保護者の印象を表 2.7.6.18.13 に示す。患者及び保護者の印象において、「大変良くなった」又は「良くなった」と判定された症例の割合(印象率) 及び95%信頼区間は、83.0%(39/47 例) 及び(69.2, 92.4) %であった。

表 2.7.6.18.13 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における患者及び保護者の印象

大変良くなった		良くなった		少し良くなった		変わらない		悪くなった		判定不能		合計	印象率	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
18	38.3	21	44.7	4	8.5	2	4.3	0	0	2	4.3	47	39	83.0

N：症例数
投与継続中の 2 例（症例番号 360 及び 361）については、平成 19 年 3 月時点では継続提供期の患者及び保護者の印象を未判定のため、集計に含めていない。

時期別全般改善度の推移を表 2.7.6.18.14 に示す。時期別全般改善度における有効率は、63.6～100%であり、長期投与により効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.18.14 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における時期別全般改善度

評価週		著明改善		中等度改善		軽度改善		不変		悪化		判定不能		合計	有効率	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	N	%
治療期	4 [†]	17	34.7	22	44.9	6	12.2	4	8.2	0	0	0	0	49	39	79.6
	8 [†]	21	42.9	24	49.0	4	8.2	0	0	0	0	0	0	49	45	91.8
継続提供期	20	20	41.7	19	39.6	3	6.3	4	8.3	2	4.2	0	0	48	39	81.3
	32	14	36.8	19	50.0	3	7.9	1	2.6	1	2.6	0	0	38	33	86.8
	44	11	33.3	10	30.3	3	9.1	6	18.2	3	9.1	0	0	33	21	63.6
	56	13	50.0	9	34.6	1	3.8	2	7.7	1	3.8	0	0	26	22	84.6
	68	12	54.5	6	27.3	3	13.6	0	0	1	4.5	0	0	22	18	81.8
	80	9	52.9	6	35.3	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	17	15	88.2
	92	9	75.0	2	16.7	1	8.3	0	0	0	0	0	0	12	11	91.7
	104	9	81.8	2	18.2	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11	100
	116	5	55.6	2	22.2	1	11.1	0	0	1	11.1	0	0	9	7	77.8
	128	6	85.7	1	14.3	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7	100
	140	4	80.0	1	20.0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	100
	152	5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	100
	164	3	75.0	0	0	1	25.0	0	0	0	0	0	0	4	3	75.0
	176	3	75.0	1	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	100
	188	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	100
	200	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	100

N：症例数、[†] 継続提供期へ移行した症例の成績
 投与継続中の 2 例については、176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

せきの回数の推移を表 2.7.6.18.15 に示す。継続提供期に移行した症例（有効性評価対象）の観察期におけるせきの回数は、 20.13 ± 13.55 回／2 週であった。2 週時の観察期からの平均変化量は -5.05 ± 13.77 回／2 週と有意な減少を示した（ $p=0.0135$ ）。また、長期投与により効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.18.15 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）におけるせきの回数（回／2 週）の推移

評価週		観察期			観察期からの変化量				p値 [†]	p値 [‡]
		N	平均	SD	平均	SD	中央値	(最小, 最大)		
治療期	2 [§]	49	20.13	13.55	-5.05	13.77	-7.00	(-50, 41)	0.0135	0.0024
	4 [§]	49	20.13	13.55	-7.80	11.49	-8.00	(-54, 21)	<.0001	<.0001
	6 [§]	49	20.13	13.55	-6.70	15.70	-7.00	(-53, 33)	0.0044	0.0010
	8 [§]	49	20.13	13.55	-8.24	14.00	-9.00	(-45, 33)	0.0001	<.0001
継続提供期	20	48	19.99	13.65	-9.38	15.79	-9.00	(-56, 32)	0.0002	<.0001
	32	38	19.28	13.67	-9.52	16.96	-9.00	(-56, 38)	0.0014	0.0003
	44	33	19.41	14.31	-6.35	17.47	-4.00	(-50, 32)	0.0448	0.0374
	56	26	19.87	14.33	-8.10	18.53	-10.50	(-56, 40)	0.0350	0.0155
	68	22	19.62	14.06	-13.03	16.06	-9.00	(-56, 13)	0.0010	0.0003
	80	17	20.04	15.36	-14.33	16.17	-13.00	(-56, 17)	0.0021	0.0010
	92	12	17.33	16.69	-10.67	22.84	-10.50	(-54, 27)	0.1339	0.1240
	104	11	18.96	17.13	-17.05	18.06	-12.00	(-56, 4)	0.0107	0.0049
	116	9	20.18	18.89	-12.51	21.60	-9.00	(-56, 18)	0.1205	0.1289
	128	7	22.57	20.17	-16.29	24.22	-7.00	(-56, 11)	0.1255	0.1563
	140	5	21.40	20.82	-14.60	22.46	-9.00	(-54, 1)		
	152	5	18.60	21.80	-18.60	21.80	-9.00	(-56, -2)		
	164	4	21.50	24.03	-10.25	32.90	-3.00	(-56, 21)		
	176	4	21.50	24.03	-19.75	24.53	-10.50	(-56, -2)		
	188	2	5.50	4.95	-5.50	4.95	-5.50	(-9, -2)		
	200	1	9.00		-9.00		-9.00	-		

N：症例数、[†] 観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、
[‡] 観察期との比較、符号付順位和検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、[§] 継続提供期へ移行した症例の成績
投与継続中の 2 例については、176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

治療点数の推移を表 2.7.6.18.16 に示す。継続提供期に移行した症例（有効性評価対象）の観察期における治療点数は 55.24 ± 41.57 回／2 週であった。2 週時の観察期からの平均変化量は -2.97 ± 23.69 点／2 週と数値的に減少し（ $p=0.3850$ ）、4 週時以降に有意な減少を示した。また、長期投与により効果は減弱しなかった。

表 2.7.6.18.16 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における治療点数（点／2 週）の推移

評価週		観察期			観察期からの変化量				p値 [†]	p値 [‡]
		N	平均	SD	平均	SD	中央値	（最小，最大）		
治療期	2 [§]	49	55.24	41.57	-2.97	23.69	-4.00	(-52, 132)	0.3850	0.0014
	4 [§]	49	55.24	41.57	-9.55	16.86	-4.40	(-81, 14)	0.0002	<.0001
	6 [§]	49	55.24	41.57	-10.93	19.44	-4.00	(-87, 13)	0.0003	0.0001
	8 [§]	49	55.24	41.57	-13.32	19.78	-5.00	(-74, 21)	<.0001	<.0001
継続提供期	20	48	53.60	40.38	-16.47	31.72	-7.50	(-114, 84)	0.0008	<.0001
	32	38	63.55	41.91	-19.52	32.26	-14.75	(-85, 94)	0.0006	<.0001
	44	32	67.23	40.96	-16.76	30.78	-5.00	(-85, 48)	0.0043	0.0018
	56	26	58.98	36.32	-27.23	32.06	-18.00	(-123, 9)	0.0002	<.0001
	68	22	59.72	36.55	-28.63	35.10	-20.75	(-108, 40)	0.0010	0.0007
	80	17	55.70	39.92	-25.91	28.04	-23.50	(-78, 18)	0.0015	0.0030
	92	12	55.54	35.06	-37.83	28.07	-44.00	(-85, 4)	0.0007	0.0015
	104	11	58.58	35.00	-43.35	27.30	-48.00	(-85, -4)	0.0004	0.0010
	116	9	51.71	30.96	-30.71	40.44	-18.00	(-113, 30)	0.0522	0.0391
	128	7	57.43	29.30	-35.86	46.05	-44.00	(-113, 36)	0.0850	0.0781
	140	5	68.00	26.72	-40.80	50.71	-48.00	(-113, 21)		
	152	5	49.10	19.93	-29.50	21.06	-18.00	(-56, -9)		
	164	4	56.88	11.26	-17.50	37.96	-27.25	(-48, 33)		
	176	4	56.88	11.26	-18.25	43.74	-28.25	(-56, 40)		
	188	2	53.25	3.89	-32.25	33.59	-32.25	(-56, -9)		
	200	1	50.50		-8.50		-8.50	-		.

N：症例数、[†] 観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、
[‡] 観察期との比較、符号付順位和検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、[§] 継続提供期へ移行した症例の成績
投与継続中の 2 例については、176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。

末梢血中好酸球数比率の推移を表 2.7.6.18.17 に示す。末梢血中好酸球数比率は、観察期と比較して大きな変化は認められなかった。

表 2.7.6.18.17 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（継続提供期 中間解析）における末梢血中好酸球数比率（%）の推移

評価週		観察期			観察期からの変化量				p値 [†]	p値 [‡]
		N	平均	SD	平均	SD	中央値	(最小, 最大)		
治療期	4 [§]	46	6.33	5.16	-1.06	3.60	-1.35	(-12, 8)	0.0514	0.0252
	8 [§]	47	6.23	5.14	-1.59	4.09	-0.50	(-18, 6)	0.0108	0.0154
継続提供期	20	40	6.49	5.18	-1.33	4.78	-1.00	(-19, 10)	0.0865	0.0579
	32	31	6.01	4.36	-0.20	4.16	-0.10	(-11, 12)	0.7942	0.6880
	44	26	5.77	4.61	-0.98	4.96	-0.25	(-19, 7)	0.3214	0.3128
	56	21	5.05	2.94	-0.02	2.58	0.10	(-5, 7)	0.9667	0.9491
	68	16	4.38	2.98	-0.35	2.43	0.00	(-5, 4)	0.5729	0.6141
	80	13	5.08	2.86	0.13	2.47	0.10	(-4, 5)	0.8519	1.0000
	92	10	5.10	3.28	-0.07	2.44	0.05	(-5, 4)	0.9297	0.8164
	104	8	5.53	3.38	2.45	6.45	-0.10	(-2, 18)	0.3182	0.5781
	116	8	5.53	3.38	0.33	2.41	0.05	(-3, 5)	0.7143	0.9375
	128	6	5.33	3.53	0.02	2.09	0.40	(-3, 3)	0.9852	1.0000
	140	5	4.80	3.66	-0.38	0.66	-0.30	(-1, 1)		
	152	4	4.78	4.23	1.00	0.89	0.90	(0, 2)		
	164	4	4.78	4.23	2.28	2.58	1.45	(0, 6)		
	176	4	4.78	4.23	-0.37	1.50	-0.15	(-2, 1)		
	188	2	5.55	6.58	1.10	1.70	1.10	(-0, 2)		

N：症例数、[†] 観察期との比較、1 標本 t 検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、
[‡] 観察期との比較、符号付順位和検定、評価対象例数が 6 例以上の週について記載、[§] 継続提供期へ移行した症例の成績
投与継続中の 2 例については、176 週（症例番号 360、361）までのデータを集計した。
200 週に末梢血中好酸球数比率データが PPS 採用となった症例はなかった。

2.7.6.18.5 結論

1 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者 53 例に対するモンテルカスト 4 mg 細粒剤投与の平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書のデータについて中間解析を実施した。投与継続中の 2 例を除いた継続提供期移行例 51 例における治療期及び継続提供期を含めた通算投与期間の平均は 60.96 週、中央値は 47.57 週、最小値は 8.57 週、最大値は 201.71 週であった。

安全性に関して、治療期及び継続提供期を通じて、副作用及び問題となる重篤な有害事象は発現せず、本剤の長期投与時の忍容性は良好であり、十分な安全性が認められた。

有効性に関して、客観的評価項目である小発作回数は、2 週時から有意に改善し、長期投与により効果は減弱しなかった。

以上より、モンテルカスト 4 mg 細粒剤の 1 日 1 回就寝前長期投与において、高い安全性及び有効性が認められ、長期投与における有用性が示されたことから、本剤は小児気管支喘息患者における長期管理薬として、臨床上有用な薬剤であることが示唆された。なお本試験では、平成 19 年 3 月現在、継続提供を実施中であり、本剤の承認時まで、モンテルカストの長期投与時の安全性データを引き続き収集する。