

審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①シングレア錠 5mg、同錠 10、②キプレス錠 5mg、同錠 10

[一 般 名] モンテルカストナトリウム

[申 請 者] ①萬有製薬株式会社、②杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本申請効能に関する再審査期間は 4 年とし、シングレア錠 5mg 及びキプレス錠 5mg は、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 19 年 10 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①シングレア錠 5mg、②シングレア錠 10、③キプレス錠 5mg、④キプレス錠 10
[一 般 名]	モンテルカストナトリウム
[申 請 者 名]	①②萬有製薬株式会社、③④杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 8 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(7) 剤型追加に係る医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 19 年 10 月 12 日

[販 売 名] ①シングレア錠 5mg、②シングレア錠 10、③キプレス錠 5mg、④キプレス錠 10

[一 般 名] モンテルカストナトリウム

[申 請 者 名] ①②萬有製薬株式会社、③④杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 8 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、現時点において類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、アレルギー性鼻炎の重症度、年齢、併用薬等の背景因子が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、長期投与時も含めて、製造販売後調査において更なる確認が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息、アレルギー性鼻炎

(下線部追加)

[用法・用量] 〈気管支喘息〉

通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

〈アレルギー性鼻炎〉

通常、成人にはモンテルカストとして 5～10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

(下線部追加)

審査報告（1）

平成 19 年 9 月 13 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①シングレア錠 5、②シングレア錠 10、③キプレス錠 5、④キプレス錠 10
[一 般 名]	モンテルカストナトリウム
[申 請 者 名]	①②萬有製薬株式会社、③④杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 8 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	①③アレルギー性鼻炎 ②④気管支喘息、 <u>アレルギー性鼻炎</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	①③ 通常、成人にはモンテルカストとして 5mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 ②④ <u>〈気管支喘息患者〉</u> 通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。 <u>〈気管支喘息とアレルギー性鼻炎を合併する患者〉</u> <u>通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。</u> <u>〈アレルギー性鼻炎患者〉</u> <u>通常、成人にはモンテルカストとして 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</u>
------------	--

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

モンテルカストナトリウム（本薬）は、メルクフロストカナダ社で開発されたロイコトリエン（CysLT₁）受容体拮抗薬である。

本邦では、「気管支喘息」を効能・効果とし、モンテルカストとして 10 mg 含有するフィルムコーティング錠(10 mgFCT) (シングレア錠 10、キプレス錠 10)、5 mg 含有するチュアブル錠(5 mgCT) (シングレアチュアブル錠 5、キプレスチュアブル錠 5) 及び 4 mg 含有する細粒剤 4 mg (シングレア細粒 4 mg、キプレス細粒 4 mg) が、それぞれ成人 (2001 年 6 月承認)、6 歳以上の小児 (2001 年 6 月承認) 及び 1 歳以上 6 歳未満の小児 (2007 年 7 月承認) を対象に承認されている。

海外においてアレルギー性鼻炎に対する臨床試験は 19 年より開始され、2007 年 8 月現在、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎に対して、それぞれ 50 カ国及び 13 カ国において承認されており、いずれも成人に対する用量は 1 日 1 回 10mg である。

本邦におけるアレルギー性鼻炎に対する臨床開発は 20 年より開始され、今般申請者は、本邦における臨床試験結果等よりアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、アレルギー性鼻炎に対する効能・効果、それに伴う用法・用量を追加するための承認事項一部変更承認申請 (10 mg FCT) 及び 5 mg FCT の剤型追加に係る製造販売承認申請を行った。

なお、今回の申請は、効能・効果、用法・用量及び剤型の追加に係るものであり、「吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」及び「毒性に関する資料」は提出されていない。

本剤の販売名については、機構より、リスクマネージメントの観点から再検討を求めたところ、「シングレア錠 5 及びキプレス錠 5」については、「シングレア錠 5mg、キプレス錠 5mg」に変更され、「シングレア錠 10 及びキプレス錠 10」については、「シングレア錠 10mg、キプレス錠 10mg」へ速やかに変更する旨、申請者より申し出があり、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

本申請は新効能、新用量及び剤型追加に係るものであり、原薬に関しては製造工程に係る資料以外に新たな資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるモンテルカストナトリウムは既に承認されているが、今般の申請にあたり、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」(平成 16 年 7 月 9 日付 薬食発第 0709004 号医薬食品局長通知) に基づいて、製造工程に係る資料が新たに提出された。

原薬の製造工程は、化合物 I を出発物質として Step1 ()、Step2 ()、Step3 () からなり、及びにて行われる。いずれの工程も重要工程とされ管理値が設定されている。また化合物IVは管理項目及び管理値が設定されており、審査の過程で重要中間体とされた。管理値を満たさない場合、Step1、Step2、Step3 のいずれも再加工が行われる。製造工程開発の過程において、合成法 I →合成法 II →合成法 III (現行合成法) の変更が行われているが、合成法の変更による不純物プロファイルの変化は認められていない。

(2) 製剤

今般、既承認のモンテルカストとして 10 mg 含有するフィルムコーティング錠 (10 mg FCT) に加え、5 mg 含有するフィルムコーティング錠 (5 mg FCT) が承認申請された。10 mg FCT 及び 5 mg FCT はいずれも明るい灰黄色の錠剤であるが、前者が円形であるのに対し、後者は楕円形である。5 mg FCT は 10 mg FCT と素錠及びフィルム層の成分組成比がすべて同一であるマルチプル製剤であり、PTP を一次包装、アルミニウム袋を二次包装とする。使用される添加剤は 10 mg FCT と同一であり、新たな配合性試験は実施されていない。5 mg FCT 2 錠と 10 mg FCT 1 錠については「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性が示されている。

5 mg FCT の製造工程は、第一工程 () 工程)、第二工程 () 工程)、第三工程 () 工程)、第四工程 () 工程)、第五工程 () 工程)、第六工程 A () 工程)、第六工程 B () 工程)、第七工程 (PTP 包装工程)、第八工程 (アルミニウム袋包装工程) よりなる。第 工程、第 工程、第 工程が重要工程とされ、第 工程の 工程が管理項目とされている。

5 mg FCT の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (紫外可視吸光度測定法)、純度試験 (類縁物質、HPLC 法)、水分、含量均一性試験、溶出試験、含量 (定量法、HPLC 法) が設定され、これらの試験項目は 10 mg FCT と同一である。微生物限度試験、残留溶媒については検討されたが、規格として設定されていない。類縁物質については、定量法が 10 mg FCT の試験方法から改定されたことから、 A* %以下、 B* %以下、 C* %以下、その他の各類縁物質 %未満、類縁物質の合計量 %以下と設定されていたが、審査の過程で類縁物質合計量は 10 mg FCT に合わせて %以下に変更された。

5 mg FCT の安定性については、パイロットスケールで生産された製剤を用いて、PTP 包装/アルミ袋包装の包装形態で、長期保存試験 (25°C/60%RH、暗所、36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75%RH、暗所、6 ヶ月) が実施された。また、苛酷試験 (温度 [60°C、無包装、暗所、3 ヶ月])、苛酷試験 (湿度 [25°C/85%RH、PTP 包装/アルミ袋包装、PTP 包装、無包装、暗所、6 ヶ月])、苛酷試験 (光 [25°C、PTP 包装/アルミ袋包装、PTP 包装、無包装、120 万lx・hr+209W・hr/m²]) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験、類縁物質、含量、溶出試験、水分、硬度、崩壊試験、微生物限度試験 (長期保存試験のみ) が測定項目とされた (一部の苛酷試験では水分、溶出試験、硬度、崩壊試験は測定項目とされていない)。

長期保存試験及び加速試験においては、 A* のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目にほとんど変化は認められなかった。苛酷試験 (温度) においては含量がわずかに低下し、経時的に分解物が増加した。苛酷試験 (湿度) においては無包装及び PTP 包装では品質に変化が認められたが、アルミ袋包装では経時変化はなく安定であった。光安定性試験では、無包装及び PTP 包装において含量がわずかに低下し、類縁物質が増加したが、アルミ袋包装では安定であった。5 mg FCT の貯蔵方法及び有効期間は長期保存試験の結果に基づき、「室温保存、36 ヶ月」と設定された。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

<審査の概略>

機構は、フィルムコーティング錠（FCT）とチュアブル錠（CT）は生物学的に同等ではない*ことから、5 mg FCTが新たに市販された場合に、医療現場において5 mg CTと混同して使用される事態を回避するために、どのような対応を行う予定であるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、①添付文書の「適用上の注意」において5 mg FCTと5 mg CTを相互に代用しないよう注意喚起すること、②5 mg FCTのデザイン及びPTPシートは5 mg CTと混同しないものとする、③医療従事者向けの製品取扱い注意書を作成することにより医療現場に注意喚起を行う予定であると説明した。

機構は、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。また、5mg FCTと5mg CTの混同を防止するための対策については、現時点では妥当なものと考えているが、両製剤の誤使用の有無等について情報を収集し、市販後も十分に留意していく必要があると考える。

3. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

本薬の薬理作用については、気管支喘息の効能取得時にも検討されており、作用機序及び一般薬理試験等に関しては既に評価が行われている。

本申請においては、効力を裏付ける試験として、モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻閉に対する効果が検討されている。また、副次的薬理試験として、モルモット喘息モデルにおける気道抵抗及び炎症性細胞浸潤に対する試験結果が提出されている。安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

アレルギー性鼻炎モデルでの検討（4.2.1.1.1）

卵白アルブミン（OA）にて能動的に感作された雄性モルモットに、麻酔下でエアロゾル化したOA溶液を気管内から鼻腔側に曝露することによりアレルギー性鼻炎を惹起させた。鼻閉の評価指標として設定した鼻腔通気抵抗は抗原曝露後、溶媒曝露した場合よりも3倍以上上昇した。本薬1及び3mg/kgを抗原曝露1時間前に腹腔内投与することにより鼻腔通気抵抗の上昇は用量依存的に抑制され、抑制率は各々55%及び85%であった。また、同様に投与された対照薬であるプラシルカスト10mg/kgでの抑制率は46%であった。

（2）副次的薬理試験

喘息モデルでの検討（4.2.1.2.1 及び 4.2.1.2.2）

OAにて能動的に感作された雄性モルモットをプレスチモグラフ内に入れ、無麻酔下でエアロゾ

* 外国人健康成人男子を対象にCT（2、5、10 mg）及びFCT（10mg）をクロスオーバー法で空腹時単回投与後、血漿中未変化体濃度を測定した時、用量補正後の比で、CT投与時のCmaxがFCT投与時の1.38～1.48倍、AUC_{0-∞}が1.16～1.20倍高かった。

ル化したロイコトリエン (LT) D₄溶液を曝露することにより喘息症状を惹起させた。総気道抵抗 (Penh) は抗原曝露後著しく上昇し、本薬 0.01, 0.1 及び 1mg/kg並びに対照薬であるプラナルカスト 1 及び 3mg/kgを抗原曝露 30 分前に腹腔内投与することにより総気道抵抗の上昇は用量依存的に抑制され、本薬 1mg/kgではほぼ完全な抑制が認められた。一方、抗原曝露 24 時間後に気管支肺胞洗浄液 (BAL) を採取し浸潤した細胞数を評価したところ、本薬及びプラナルカストを投与された動物ではBAL中の好酸球数の増加が抑制されていた。

申請者はこの試験結果より、アレルギー性鼻炎モデルで用いた薬物用量が感作モルモットにおけるシステイニルロイコトリエン (CysLT₁) 受容体の活性化を介する生体反応を抑制しうることを説明した。

<審査の概略>

機構は、アレルギー性鼻炎の 3 主徴のうち、鼻閉以外のくしゃみ及び鼻汁分泌に及ぼす効果をアレルギー性鼻炎モデルにより検討しなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①LTD₄を曝露されたモルモットモデルでは鼻閉及び鼻汁分泌が誘発されるが、くしゃみは誘発されないことが報告されている (Fujita M et al., *Jpn J Pharmacol* 75: 355-62, 1997) こと、②類薬であるプラナルカストでは抗原感作モルモットを用いた検討において、鼻腔通気抵抗性上昇を用量依存的に抑制することにより、鼻閉に対しては顕著な抑制作用を示すが、くしゃみ及び鼻汁分泌に対しては明確な効果は認められないことが報告されている (Fujita M et al., *Eur J Pharmacol* 369: 349-56, 1999、藤田学 他, *薬理と治療* 25: 1379-86, 1997、Yamasaki M et al., *Inflamm Res* 50: 466-73, 2001) こと、③鼻炎症状のうち鼻汁及びくしゃみは鼻における神経の活性化を介して惹起され、鼻における神経反応性亢進は炎症を引き起こす (Serin S et al. *J Allergy Clin Immunol* 118:999-1014, 2006) ため、ロイコトリエン受容体拮抗薬による炎症抑制は鼻汁及びくしゃみを緩和しうると考えるが、この作用はCys LT₁受容体の活性化抑制による直接的な作用ではなく、また、動物モデルは通常抗原単回曝露で作成されており、アレルギー性鼻炎患者のように繰り返し抗原に曝露されるという実態を必ずしも反映していないことなども考慮すると、動物モデルにおいて的確に捕捉することは困難であると考えられることから、当該症状についてアレルギー性鼻炎モデルによる検討を行わなかった旨を説明した。

機構は、提出された資料より、くしゃみ及び鼻汁分泌に及ぼす効果についてはアレルギー性鼻炎モデルでは明確にはなっていないと考えるものの、本薬がCysLT₁受容体の活性化を介する鼻閉を抑制することによりアレルギー性鼻炎症状を改善することは裏付けられたと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

今回の申請にあたり、有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相至適用量設定試験 (5.3.5.1.1: D211)、第Ⅲ相二重盲検比較試験 (5.3.5.1.2: D301)、長期投与試験 (5.3.5.2.1: D601) 成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、気管

支喘息患者を対象とした国内臨床試験成績及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床試験成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 第Ⅱ相至適用量設定試験 (5.3.5.1.1: D211 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

15歳以上 65歳未満の季節性アレルギー性鼻炎と診断[†]された患者 (目標症例数各群 260例、計 780例) を対象に、モンテルカストとして 5mg含有するフィルムコーティング錠 (本剤 5mg) 及び 10mg含有するフィルムコーティング錠 (本剤 10mg) のプラセボに対する有効性、用量反応性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5mg、本剤 10mg 又はプラセボを 1日1回就寝前に 2週間経口投与と設定された。

総投与症例数 945例、データ使用不許諾 1例及び治験中止後来院なし 1例[‡]を除く 943例 (プラセボ群 315例、本剤 5mg群 318例、本剤 10mg群 310例) が安全性解析対象とされ、そのうち投与中止基準 (観察期に花粉飛散開始日が観測されていない地域へ転居又は長期滞在) に抵触したプラセボ群の 1例を除く 942例 (プラセボ群 314例、本剤 5mg群 318例、本剤 10mg群 310例) が有効性解析対象とされた。本試験における中止例は 28例 (プラセボ群 9例、本剤 5mg群 12例、本剤 10mg群 7例) に認められ、中止理由は同意撤回 10例、不適格症例 10例、有害事象 2例、その他 (他の疾患の治療等) 6例であった。

主要評価項目である治療期 2週間の総合鼻症状点数 (日中鼻症状点数[§]と夜間鼻症状点数^{**}の平均) のベースラインからの変化量 (治療期 2週間の平均点数/日と観察期 4日間の平均点数/日の差; 平均±標準偏差) は、下表のとおり、本剤 5mg群 -0.45 ± 0.47 、本剤 10mg群 -0.44 ± 0.43 、プラセボ群 -0.34 ± 0.45 であり、本剤群はいずれもプラセボ群と比較して有意に減少した (いずれも $p=0.001$; 投与群、施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析: プラセボ群と本剤群の比較は下降手順による)。

表 治療期 2週間の総合鼻症状点数

投与群	投与前値 ^{a)}	変化量 ^{a)}	プラセボ群との変化量の差 ^{b)}
プラセボ群 (n=314)	1.53 ± 0.45	-0.34 ± 0.45	—
本剤 5mg 群 (n=318)	1.54 ± 0.46	-0.45 ± 0.47	-0.10 [-0.16, -0.04]
本剤 10mg 群 (n=310)	1.52 ± 0.43	-0.44 ± 0.43	-0.11 [-0.17, -0.05]

a): 平均値 ± 標準偏差、b): 投与群、施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析による LS mean とその 95%信頼区間

有害事象 (臨床検査値異常変動は含まない) は、本剤 5mg 群 29.9% (95/318例)、本剤 10mg 群 26.5% (82/310例)、プラセボ群 26.3% (83/315例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象

[†] 過去に少なくとも 2年間にわたり、本治験対象期間に典型的な季節性アレルギー鼻炎症状を有し、2月から 4月に飛散している花粉に対する特異的 IgE抗体定量検査結果がスコア 2以上である患者。

[‡] 治験薬紛失のため治験中止したが、中止後来院しなかったため、治験中止時の臨床検査データ及び鼻炎日記は得られなかったものの、治験担当医師が電話にて、治験中止時までには有害事象が発現していないことを確認した患者。

[§] 患者が日中鼻症状 (鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作) の各症状を鼻アレルギー診療ガイドライン 2002年版 (改訂第 4版) に基づき 5段階で点数化 (0~4点) した患者日誌の記載を集計。

^{**} 患者が夜間鼻症状 (夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度) の各症状を本剤の海外臨床試験における夜間鼻症状点数の基準を参考に 5段階で点数化 (0~4点) した患者日誌の記載を集計。

は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、本剤 5 mg 群 4.7 %（15/318 例）、本剤 10 mg 群 4.2 %（13/310 例）、プラセボ群 4.1 %（13/315 例）で認められ、主な事象は下表のとおりであった。臨床検査値異常変動は、本剤 5 mg 群 7.2 %（23/318 例）、本剤 10 mg 群 9.0 %（28/310 例）、プラセボ群 6.0 %（19/315 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動）は、本剤 5 mg 群 1.9 %（6/318 例）、本剤 10 mg 群 5.8 %（18/310 例）、プラセボ群 3.2 %（10/315 例）とされ、主な事象は下表のとおりであった。

表 主な副作用（自覚症状及び臨床検査値異常変動）

投与群	本剤 5 mg 群 318 例	本剤 10 mg 群 310 例	プラセボ群 315 例
副作用			
上腹部痛	2 例 (0.6%)	0 例	1 例 (0.3%)
口渇	1 例 (0.3%)	4 例 (1.3%)	2 例 (0.6%)
頭痛	1 例 (0.3%)	3 例 (1.0%)	2 例 (0.6%)
傾眠	0 例	3 例 (1.0%)	4 例 (1.3%)
副作用（臨床検査値異常変動）			
血中ビリルビン増加	0 例	3 例 (1.0%)	3 例 (1.0%)
血中トリグリセリド増加	0 例	3 例 (1.0%)	0 例
白血球数増加	2 例 (0.6%)	2 例 (0.6%)	2 例* (0.6%)
尿潜血陽性	2 例 (0.6%)	4 例 (1.3%)	3 例 (1.0%)
尿中蛋白陽性	0 例	4 例 (1.3%)	0 例

*: 314 例

有害事象による投与中止は本剤 5 mg 群に 2 例（胸部不快感、掻痒症及び悪心各 1 例）認められた。

以上より申請者は、アレルギー性鼻炎に対する本剤の至適用量について、第Ⅲ相試験でも本剤 5 及び 10mg の両用量を設定し、さらに検討することとした旨を説明した。

（2）第Ⅲ相二重盲検比較試験（5.3.5.1.2: D301 試験<20██年██月～20██年██月>）

15 歳以上 65 歳未満の季節性アレルギー性鼻炎と診断^{††}された患者（目標症例数各群 450 例、計 1350 例）を対象に、本剤 5 mg 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討するため、プランルカスト水和物（以下、プランルカスト）対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前、プランルカスト 225 mg（112.5 mg カプセル×2）を 1 日 2 回朝食後及び夕食後にダブルダミー法により 2 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 1375 例（本剤 5 mg 群 462 例、本剤 10 mg 群 457 例、プランルカスト群 456 例）全例が安全性解析対象とされ、服薬日数が 1 日未満、日中データが 1 日もない各 2 例を除く 1371 例（本剤 5 mg 群 461 例、本剤 10 mg 群 454 例、プランルカスト群 456 例）が有効性解析対象とされた。本試験における中止例は 98 例（本剤 5 mg 群 24 例、本剤 10 mg 群 30 例、プランルカスト群 44 例）に認められ、中止理由は患者の都合による服薬中止 32 例、同意撤回 23 例、有害事象 15 例、不適格症例 13 例、その他（他の疾患の治療等）15 例であった。

主要評価項目である治療期 2 週間の総合鼻症状点数（日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均）

^{††}過去に少なくとも 2 年間にわたり、本試験対象期間に典型的な季節性アレルギー性鼻炎症状を有し、2 月から 4 月に飛散している花粉に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果がスコア 2 以上である患者。

のベースラインからの変化量（治療期 2 週間の平均点数/日と観察期 4 日間の平均点数/日の差；平均±標準偏差）は、本剤 5 mg 群-0.20 ± 0.58、本剤 10 mg 群-0.20 ± 0.59、プラナルカスト群-0.22 ± 0.59 であり、本剤群とプラナルカスト群の変化量（LSMean）の差とその 95 %信頼区間は、本剤 5 mg 群 0.01 [-0.062, 0.075]、本剤 10 mg 群 0.01 [-0.059, 0.079] と、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 0.085 を下回ったことから、各本剤群のプラナルカスト群に対する非劣性が検証された（投与群、施設、治療期開始日を因子、投与前値を共変量とした共分散分析：プラナルカスト群と本剤群の比較は下降手順による）。

なお、本試験における主要評価項目及び副次評価項目の対象観察期からの変化量は、第Ⅱ相試験（D211 試験）における変化量と比べて小さかったが、この原因は治験期間中に花粉飛散量が急激に増加したために、治療期開始時期により観察期と治療期の花粉の曝露量が大きく異なったことに起因すると考えられ、観察期と治療期の花粉量が一定であった患者群のサブグループ解析では、各投与群における変化量は全患者を対象とした解析より増大した。

有害事象（臨床検査値異常変動は含まない）は、本剤 5 mg 群 24.9 %（115/462 例）、本剤 10 mg 群 24.3 %（111/457 例）、プラナルカスト群 23.5 %（107/456 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用（臨床検査値異常変動は含まない）は、本剤 5 mg 群 4.8 %（22/462 例）、本剤 10 mg 群 4.2 %（19/457 例）、プラナルカスト群 3.7 %（17/456 例）で認められ、主な事象は下表のとおりであった。臨床検査値異常変動は、本剤 5 mg 群 2.8 %（13/459 例）、本剤 10 mg 群 2.9 %（13/456 例）、プラナルカスト群 5.5 %（25/452 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動）は、本剤 5 mg 群 2.4 %（11/459 例）、本剤 10 mg 群 2.0 %（9/456 例）、プラナルカスト群 3.5 %（16/452 例）とされ、主な事象は下表のとおりであった。

表 主な副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）

投与群	本剤 5 mg 462 例	本剤 10 mg 457 例	プラナルカスト 456 例
副作用			
下痢	3 例 (0.6 %)	2 例 (0.4 %)	5 例 (1.1 %)
胃不快感	4 例 (0.9 %)	3 例 (0.7 %)	2 例 (0.4 %)
倦怠感	0 例	3 例 (0.7 %)	2 例 (0.4 %)
口渇	6 例 (1.3 %)	1 例 (0.2 %)	1 例 (0.2 %)
傾眠	5 例 (1.1 %)	5 例 (1.1 %)	2 例 (0.4 %)
副作用（臨床検査値異常変動）			
ALT 増加	4 例* (0.9 %)	2 例** (0.4 %)	5 例# (1.1 %)
AST 増加	2 例* (0.4 %)	2 例** (0.4 %)	2 例# (0.4 %)
血中カリウム増加	0 例	2 例** (0.4 %)	0 例
γ-GTP 増加	2 例* (0.4 %)	0 例	0 例
血中 ALP 増加	1 例* (0.2 %)	2 例** (0.4 %)	0 例

*: 459 例, **: 456 例, #: 452 例

有害事象による投与中止は本剤 5 mg 群に 5 例（インフルエンザ 2 例、蕁麻疹、頭痛、下痢各 1 例）、本剤 10 mg 群に 6 例（下痢・悪心・感覚減退・倦怠感、湿疹、痒疹・顔面腫脹、鼻咽頭炎、耳痛・頭痛、頭痛各 1 例）、プラナルカスト群に 4 例（胸痛、胃不快感、胃不快感・倦怠感・悪心、インフルエンザ各 1 例）認められた。

以上より申請者は、アレルギー性鼻炎に対し、本剤 5 mg 及び 10 mg はともにプラナルカストと

同程度の有効性を有し、安全性についても同程度と考えられる旨を説明した。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2.1: D601 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

15歳以上の通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者^{††} (目標症例数各群 60 例、計 120 例) を対象に、本剤 5 mg 及び 10 mg を 12 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に 12 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 131 例 (本剤 5 mg 群 66 例、本剤 10 mg 群 65 例) 全例が安全性及び有効性解析対象とされた。本試験における中止例は 9 例 (本剤 5 mg 群 5 例、本剤 10 mg 群 4 例) に認められ、中止理由は同意撤回 5 例、有害事象 2 例 (不正子宮出血 1 例、腸炎 1 例)、その他 2 例 (患者の都合による服薬中止、治験薬紛失、各 1 例) であった。

総合鼻症状点数 (日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均) は、下表のとおりであり、12 週時まで効果の減弱は認められなかった^{§§}。

表 治療期 2 週時及び 12 週時の総合鼻症状点数

評価時点	投与群	投与前値 ^{a)}	変化量 ^{a)}
2 週時	本剤 5mg 群 (n=66)	1.56 ± 0.42	-0.41 ± 0.42
	本剤 10 mg 群 (n=65)	1.63 ± 0.48	-0.42 ± 0.48
12 週時	本剤 5 mg (n=61)	1.56 ± 0.43	-0.78 ± 0.57
	本剤 10mg (n=61)	1.65 ± 0.48	-0.87 ± 0.59

a): 平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常は含まない) は、本剤 5 mg 群 59.1 % (39/66 例)、本剤 10 mg 群 49.2 % (32/65 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用 (臨床検査値異常は含まない) は、本剤 5 mg 群 1 例 (肝機能異常) のみであった。臨床検査値異常変動は、本剤 5 mg 群 4.5 % (3/66 例)、本剤 10 mg 群 7.9 % (5/63 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動) は、本剤 5 mg 群 1 例 (ALT 増加)、本剤 10 mg 群 1 例 (白血球数増加) の 2 例のみであった。

以上より申請者は、通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤 5 mg 及び 10 mg の 12 週間投与の安全性及び有効性が示されたと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、国内臨床試験において有効性の主要評価項目として用いられた総合鼻症状点数<日中鼻症状点数 (日中鼻閉点数、鼻汁点数、くしゃみ発作点数の平均) 及び夜間鼻症状点数 (夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度の平均) の平均>の設定根拠及び妥当性について説明するよう、申請者に

^{††} 過去に少なくとも 2 年間にわたり、本治験対象期間に典型的な通年性アレルギー性鼻炎症状を有し、通年性アレルギー性鼻炎の抗原に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果がスコア 2 以上である患者。

^{§§} 治療開始 2 週時及び 12 週時の総合鼻症状点数 (日中鼻症状点数 と夜間鼻症状点数 の平均) のベースラインからの変化量 (治療開始 2 週時及び 12 週時の平均点数/日と観察期 4 日間の平均点数/日の差; 平均 ± 標準偏差、95%信頼区間) は、2 週時が本剤 5 mg 群 -0.41 ± 0.42 [-0.52, -0.30]、本剤 10 mg 群 -0.42 ± 0.48 [-0.53, -0.30]、12 週時が本剤 5 mg 群 -0.78 ± 0.57 [-0.93, -0.63]、本剤 10 mg 群 -0.87 ± 0.59 [-1.02, -0.72]。

求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎症状は個人差が大きく、日中と夜間の鼻症状でどちらの改善がより意義があるかについては患者個人に依存すること、さらに「鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版（改訂第 5 版）」（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会作成）において、ロイコトリエン受容体拮抗薬は鼻閉を有する患者への使用が推奨されていることなどを踏まえると、本剤の有効性評価においては特に鼻閉の評価が重要であると考えられ、鼻閉は睡眠障害等の原因にもなるため、評価に際しては日中症状のみならず夜間症状も必要であると考えられることなどを勘案すると、有効性の主要評価項目には一日を通じた鼻症状の評価が可能な項目として、日中鼻症状点数と夜間鼻症状点数の平均である総合鼻症状点数を設定することが妥当と考える旨を説明した。また申請者は、国内試験における日中鼻症状点数は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年版（改訂第 4 版）」と同様の基準とし、夜間鼻症状点数は、同ガイドラインに記載がないため、本剤の海外臨床試験で用いられたバリデーション済みの基準を参考に作成したこと、さらに第Ⅱ相試験（D211 試験）に先立ち実施した 2 つの鼻炎日記使用調査によりその適切性が確認されていることから、国内試験で用いた総合鼻症状点数は適切な主要評価項目であると考えられる旨を説明した。

機構は、夜間鼻症状点数において鼻汁、くしゃみ発作を評価項目としなかった理由について申請者に説明を求め、さらに、夜間鼻閉度と入眠困難度及び夜間覚醒度との相関性について検討し、鼻閉症状及び鼻閉症状と相関性の高い評価項目によってのみ夜間鼻症状点数が評価されていないか申請者に説明を求めた。

申請者は、海外試験で現行の夜間症状点数が設定された経緯について、①海外試験の実施に先立ち実施された鼻炎日記の調査項目に関するパイロット試験において、患者は、睡眠中の鼻そう痒感、鼻汁、くしゃみ又は鼻閉といった特定の鼻炎症状について取り上げず、これらの症状が睡眠の質に及ぼす影響について訴えており、その主要な症状は夜間鼻閉であったこと、②専門医への意見聴取の結果、大多数の医師より、患者は、鼻汁又はくしゃみではなく睡眠障害に基づく夜間症状を訴えるとの見解が示されたこと、③公表文献（Lack G *J Allergy Clin Immunol* 108:S9-15, 2001、Kushida CA et al. *Allergy Asthma Proc* 18:69-71, 1997、Spaeth J et al. *Allergy* 51:893-906, 1996 等）においてもアレルギー性鼻炎における睡眠障害の重要性に関する複数のエビデンスが報告されていたことを勘案し、鼻汁及びくしゃみを含まず、入眠困難度、夜間鼻閉度及び夜間覚醒度の 3 項目からなる夜間症状点数が作成されたことを説明し、さらに夜間症状点数に関するバリデーション試験の結果、①重要と考える症状に関するインタビューにおいて、患者が訴えた夜間症状には、入眠困難、いびき、夜間覚醒、不穏睡眠、睡眠時不快感、不安定睡眠、覚醒時非静養感、寝返り等の睡眠の質に関する症状が含まれていたこと、②症状の重要度に関するアンケートにおいては、最も頻回に発生する煩わしい症状として鼻閉を挙げた患者が最も多く、夜間鼻閉、入眠困難及び夜間覚醒の 3 項目は大半の患者において煩わしい症状として報告されていたことなどが確認されたことから（Santanello NC et al. *Allergy Asthma Proc* 27:231-239, 2006）、アレルギー性鼻炎の夜間症状を評価する上で夜間鼻閉、入眠困難及び夜間覚醒は適切な指標であると考えられる旨を併せて説明した。さらに申請者は、国内臨床試験 3 試験のベースライン及び治療期における夜間鼻閉度と入眠困難度及び夜間覚醒度との

Spearman 相関係数を検討した結果、入眠困難度ではそれぞれ 0.20～0.58 及び 0.33～0.74、夜間覚醒度では 0.10～0.34 及び 0.17～0.57 であったことから、夜間鼻症状点数は夜間鼻閉度及びそれと相関性の高い評価項目のみで構成されているものではなく、QOL 的な観点も加味した夜間症状を総合的に評価する指標であると考えられる旨を説明した。

機構は、本剤の国内臨床試験において用いられた総合鼻症状点数は、鼻閉度のみ日中及び夜間ともに評価するように設定されており、特に鼻閉症状の改善に重みをおいた評価方法であると考えますが、本剤の特徴及び臨床的位置付けを明確にする上では妥当な評価項目であると考えられ、第Ⅲ相比較試験（D301 試験）における対照薬が本剤と同様にロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラネルカストであることを踏まえると比較結果の解釈においても特段の問題はないものとする。

2) 通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性について

機構は、本邦における通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験は非盲検非対照で実施された長期投与試験（D601 試験）のみであることから、通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性が示されたと考える根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、①通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎では、発症に関わる抗原の種類が異なり、通年性アレルギー性鼻炎患者は、一年中持続してアレルゲンに曝露され慢性的な症状を呈するのに対し、季節性アレルギー性鼻炎患者は急激に増加するアレルゲンに曝露されるため、急性症状の発現を伴うという相違はあるものの、両者の病態及び臨床症状は類似しており、治療法も同様であること、②通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内長期投与試験（D601 試験）は非盲検非対照で実施されているものの、総合鼻症状点数の投与 2 週時におけるベースラインからの平均変化量は、本剤 5 mg 群（66 例）で -0.41 点、本剤 10 mg 群（65 例）で -0.42 点であり、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（D211 試験）における変化量と同程度であったこと、③海外で実施された通年性アレルギー性鼻炎を対象としたプラセボ対照臨床試験の結果、本剤のプラセボに対する優越性が検証されていることなどを踏まえると、本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対しても有効性を示すと判断し得ると考える旨を説明した。

機構は、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の発症に関与するケミカルメディエーター及びその結果現れる臨床所見は類似しており、両者に対する薬剤の治療効果は基本的にはほぼ同様に発現すると考えられること、また通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内長期投与試験において本剤の有効性を示唆する結果が得られていることなどを勘案すると、季節性アレルギー性鼻炎と同様に通年性アレルギー性鼻炎に対しても本剤の治療効果を期待できるものと判断するが、引き続き製造販売後調査において季節性及び通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の安全性及び有効性を確認していく必要があると考える。

(2) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量を、「通常、成人にはモンテルカストとして 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」と設定しているが、国内第Ⅱ相試験

(D211 試験) 及び第Ⅲ相試験 (D301 試験) のいずれにおいても本剤 5 mg と 10 mg で主要評価項目である総合鼻症状点数に有意差は認められず、ベースラインからの変化量もほとんど同じであることなどを踏まえ、本剤 5 mg 及び 10 mg の 2 用量を推奨用量とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①国内第Ⅱ相試験 (D211 試験) において、投与 2 週時の日中鼻症状点数 (プラセボ群-0.32、5 mg 群-0.40、10 mg 群-0.43; 投与群、施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析による LS Mean)、投与 1、2 週時及び治療期 2 週間の平均のくしゃみ発作点数 (1 週時; プラセボ群-0.36、5 mg 群-0.43、10 mg 群-0.45、2 週間平均; プラセボ群-0.34、5 mg 群-0.41、10 mg 群-0.44)、投与 1 週時の入眠困難度 (プラセボ群-0.42、5 mg 群-0.47、10 mg 群-0.50) 及び夜間覚醒度 (プラセボ群-0.29、5 mg 群-0.34、10 mg 群-0.36) 等については、本剤 10 mg 群のみがプラセボ群に対して有意な改善を認めたこと、②国内第Ⅱ相試験 (D211 試験) 及び第Ⅲ相試験 (D301 試験) について、観察期の症状がより重い患者群 (観察期の総合鼻症状点数が平均 1.5 点以上かつ夜間鼻症状点数が平均 1.0 点以上の患者) のサブグループ解析を行った結果 (下表)、いずれの試験においても、本剤 10 mg 群における総合鼻症状点数、日中鼻症状点数及び夜間鼻症状点数の対象観察期からの変化量は本剤 5 mg 群を数値的に上回り、第Ⅱ相試験 (D211 試験) における総合鼻症状点数の変化量については、本剤 10 mg 群のみがプラセボ群に対して有意な改善を認めたこと、

表 観察期の症状点数別解析

		観察期の総合鼻症状点数平均 1.5 点以上かつ 夜間鼻症状点数平均 1.0 点以上				観察期の総合鼻症状点数平均 1.5 点未満又は 夜間鼻症状点数平均 1.0 点未満			
		N ¹⁾	投与前値 ²⁾	変化量 ³⁾	p値 ⁴⁾	N ¹⁾	投与前値 ²⁾	変化量 ³⁾	p値 ⁴⁾
D211 試験	総合鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均)								
	本剤 5 mg	129	1.94 ± 0.39	-0.70	0.055	181	1.24 ± 0.19	-0.30	0.001
	本剤 10 mg	115	1.95 ± 0.39	-0.75	0.010	187	1.26 ± 0.18	-0.29	0.002
	プラセボ	128	1.92 ± 0.41	-0.59	-	175	1.25 ± 0.19	-0.18	-
D301 試験	総合鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均)								
	本剤 5 mg	356	2.19 ± 0.48	-0.24	<0.001	105	1.36 ± 0.20	-0.04	0.532
	本剤 10 mg	357	2.21 ± 0.49	-0.27	<0.001	97	1.39 ± 0.22	0.02	0.738
	برانルカスト	346	2.23 ± 0.50	-0.27	<0.001	110	1.36 ± 0.18	0.00	0.970

1): スギ花粉飛散開始日以降の患者、2): 平均値 ± 標準偏差、

3): D211 試験; 投与群、施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析による LS Mean、D301 試験; 投与群、施設、治療期開始日を因子、投与前値を共変量とした共分散分析による LS Mean

4): D211 試験; プラセボ群との比較、D301 試験; ベースラインとの比較

③さらに第Ⅱ相試験 (D211 試験) に関し、総合鼻症状点数を構成する各鼻症状点数について観察期の症状と有効性との関係を検討した結果、くしゃみ発作点数、日中鼻閉点数、入眠困難度及び夜間覚醒度では、観察期の症状が重症化するに従い、本剤 10 mg 群の有効性が 5 mg 群と比較し数値的に高くなる傾向が認められたことなどから、症状の重い患者に対しては本剤 10 mg がより有効と考えられ、症状に応じて本剤 5 mg と 10 mg を使い分けることが適切であるとする旨を説明した。

機構は、気管支喘息とアレルギー性鼻炎を合併する患者に対する用量として、別途、「通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。」を設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内における成人の気管支喘息患者のアレルギー性鼻炎合併率は 44～68 %、成人のアレルギー性鼻炎患者の気管支喘息合併率は 7.1 %であり（喘息予防・管理ガイドライン 2006、共和企画、190）、アレルギー性鼻炎と気管支喘息を合併する患者が多いこと、気管支喘息における本剤の承認用量は 10 mg であり、気管支喘息はアレルギー性鼻炎よりも重篤な疾患であるため、両疾患を合併する患者に対しては気管支喘息の用量を優先して投与すべきであることから、当該患者に対する用量を別途設定することが適切であると考えた旨を説明した。

機構は、国内臨床試験において、本剤 5 mg と 10 mg の有効性及び安全性はほぼ同等であると判断するが、副次評価項目、後付けではあるもののサブグループでの解析結果等も参考情報として勘案すると、両用量を推奨用量とした上で、症状に応じて本剤 5 mg と 10 mg を適宜使い分けることに大きな問題はないものとする。しかしながら、用法・用量に「症状により適宜増減する」との規定を付し、さらなる増量も可能とすることについては、日本人の成人アレルギー性鼻炎患者において本剤 10 mg を超す用量での試験成績は得られておらず、海外 068 試験では本剤 10 mg と 20 mg の有効性に差は認められないとの結果が示されていることを踏まえると、適切ではないと考える。また、気管支喘息を合併する患者に対する用法・用量を別途設定せずとも、医療現場では気管支喘息の症状を優先して用量の選択がなされると想定され、添付文書の使用上の注意等において適切に注意喚起することにより、特段の混乱は生じないと考えられること、さらに他の治療により気管支喘息の症状がコントロールされている患者等に対しては、アレルギー性鼻炎治療に対し必ずしも本剤 10 mg を投与する必要はないと思われることなどを勘案すると、気管支喘息を合併するアレルギー性鼻炎患者に対して別途、用法・用量を設定する必要性はないものとする。以上より、機構はアレルギー性鼻炎患者の用法・用量を「通常、成人にはモンテルカストとして 5～10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。」とすることが適切と考える。

（3）安全性について

機構は、国内外の臨床試験及び市販後の安全性データから、気管支喘息患者では認められず、アレルギー性鼻炎患者のみに認められた有害事象及び副作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験の併合成績（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験等の 7 試験、本剤群の安全性解析対象例数 523 例）及び成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の併合成績（D211 試験、D301 試験及び D601 試験、本剤群の安全性解析対象例数 1678 例）を比較した結果、成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験のみで発現した有害事象及び副作用は、月経困難症を除き、いずれも 0.5 %未満の発現率であり、発現した器官や事象の種類に特定の傾向はなく、臨床上問題となる事象は認められなかったこと、なお月経困難症については 1.5 %（26/1678 例）で認められたが、報告された事象はいずれも「月経痛」及び「生理痛」であり、因果関係はすべて否定されていること、②海外で実施された成人喘息患者を対象とした各臨床試験の併合成績（第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験 31 試験、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 10 試験及び延長試験、本剤群の全安全性解析対象例数 2606 例）、成人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした各臨床試験の併合成績（068、077、102、117、162、192、235

及び240試験、本剤群の全安全性解析対象例数2199例)、及び成人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした各臨床試験の併合成績(246及び265試験、本剤群の全安全性解析対象例数3235例)について、本剤群で1%以上発現し、プラセボ群より発現率が高かった有害事象及び副作用を比較した結果、アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験のみで認められた事象はなかったこと、③本剤の国内外の市販後の安全性情報として、1997年の市販開始から2007年7月31日までに入手した自発報告についてWAES(Worldwide adverse experience system)データベースを用いて、気管支喘息患者及び気管支喘息を合併していないアレルギー性鼻炎患者で報告された副作用を検索した結果、両患者群ともに器官別大分類で「神経系障害」、「全身及び投与局所様態」、「皮膚及び皮下組織障害」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」及び「精神障害」の副作用の発現頻度が高く、安全性プロファイルは類似しており、現時点においてアレルギー性鼻炎患者に特定される副作用は認められなかったことから、アレルギー性鼻炎患者で特異的な副作用が発現し、安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、アレルギー性鼻炎の治療に用いられる薬剤との併用療法時及び合併症治療薬との併用時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、治療薬剤による効果が不十分な患者等においては、本剤はアレルギー性鼻炎の治療において頻用されている第2世代抗ヒスタミン薬(塩酸フェキソフェナジン、塩酸セチリジン、ロラタジン等)、鼻噴霧用ステロイド薬(プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン)等と主に併用されることが想定される旨を説明した上で、国内でのアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験においては、これら薬剤との併用時のデータは得られていないが、①成人気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験では気管支喘息に対する吸入剤としてプロピオン酸フルチカゾン及びプロピオン酸ベクロメタゾンの使用例があったことから、これら吸入ステロイド剤との併用の有無により有害事象及び副作用発現率を比較したところ、併用時に有害事象及び副作用の発現率が増加するとの傾向は認められなかったこと(自他覚症状の有害事象;プロピオン酸フルチカゾン併用61.9%(13/21例)、非併用49.0%(246/502例)、プロピオン酸ベクロメタゾン併用55.4%(212/383例)、非併用33.6%(47/140例):ただし、異なる試験デザイン(長期/短期、二重盲検/非盲検等)を併合した結果のため、見かけ上、併用時に高頻度であるが、同一条件で実施した吸入ステロイド減量試験では、吸入ステロイド剤を使用している患者に対して本剤10mg併用82.0%(73/89例)、プラセボ併用78.3%(72/92例)と同程度であった)、②抗ヒスタミン薬との併用については、海外では本剤とロラタジンとの併用療法群又は本剤/ロラタジン配合剤群を含む季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした4つの臨床試験が実施されており(068試験:5.3.5.1.3、077試験:5.3.5.1.4、102試験:5.3.5.1.5、117試験:5.3.5.1.6)、本剤10mgとロラタジン10mg併用時もしくは本剤10mgとロラタジン10mg配合剤の安全性はプラセボと同程度であったこと(自他覚症状の有害事象;068試験:本剤10mgとロラタジン併用群20.0%(18/90例)、プラセボ群26.4%(24/91例)、077試験:本剤10mgとロラタジン併用群25.3%(44/174例)、プラセボ群26.3%(15/57例)、102試験:本剤10mgとロラタジン併用群23.0%(48/209例)、プラセボ群29.6%(16/54例)、117試験:本剤10mgとロラタジン併用群17.2%(52/302例)、プラセボ群20.1%(30/149例))、③代

謝に關与する CYP 分子種、消失過程、薬物輸送等に基づく薬物動態学的な検討からも、これらの薬剤と相互作用を生じる可能性は低いと推察されることなどを勘案すると、鼻噴霧用ステロイド薬及び第2世代抗ヒスタミン薬との併用時の安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。さらに申請者は、アレルギー性鼻炎に合併する頻度の高い慢性副鼻腔炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎、感冒等に対する治療薬である、去痰薬、抗菌薬、気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、総合感冒薬等との併用も想定されるが、成人気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験においてこれらの薬剤の多くが併用されており、各薬剤での併用症例数が限られているため詳細な検討は困難であるものの、当該併用例において臨床上問題となる副作用及び有害事象は発現していないこと、薬物動態学的な観点からもこれらの薬剤と相互作用を生じる可能性は低いと考えられることなどから、合併症治療薬との併用に際しても、安全性上の大きな懸念はないと考える旨を説明した。

機構は、アレルギー性鼻炎を対象とした国内臨床試験において、日本人成人患者における安全性に大きな問題は認められていないこと、また、気管支喘息とアレルギー性鼻炎はともにI型アレルギー反応によって発症する疾患であるため互いに合併して発現するケースが多く、両疾患の合併症及び合併症の治療に使用される薬剤等も類似していると考えられることから、アレルギー性鼻炎の適応が追加されることにより、安全性上の新たな問題が生じる可能性は低いと考え、上記回答を了承するが、製造販売後調査の中で通年性及び季節性の別、重症度、併用薬剤等の情報を収集した上でアレルギー性鼻炎患者における安全性を引き続き検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、5.3.5.1.2を実施した一治験実施医療機関の調査において、調査対象となった全症例で治験分担医師が自ら同意説明を行っていなかったにもかかわらず同意文書に日付を記載し署名していたこと、また当該事項に対し治験責任医師による治験分担医師及び治験協力者に対する是正等の指導がなされていないと判断したことから、当該治験実施医療機関に対し説明を求めた。これに対し、治験責任医師等から、当該医療機関の登録ボランティアに対しスクリーニング時に、治験責任医師等が自ら説明を行い同意の意思確認を行い、その後個別に治験コーディネーター(CRC)による説明、署名等を行っていた旨の説明がなされた。機構は当該医療機関における治験の同意取得手続きに問題はあるものの、当該説明の内容は適切であると判断した。さらに、当該事例に関し、今後の治験の実施における改善指導を行った。また、治験依頼者より提出さ

れた副作用等報告を迅速審査により審議していたこと、登録除外基準に抵触する被験者が登録されていたこと（以上、治験実施医療機関）、除外すべき症例が登録されたことに関しモニタリング手順書が遵守された業務が行われていなかったこと（以上、治験依頼者）が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤のアレルギー性鼻炎に対する有効性は示されていると判断する。「効能・効果」、「用法・用量」等の記載については整備が必要と考える。安全性については、現時点で特に問題はないと考えるが、製造販売後調査において更なる確認が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠の「効能・効果」、「用法・用量」を下記のようにした上で、承認して差し支えないと考える。

[効能・効果] 気管支喘息、アレルギー性鼻炎
（下線部追加）

[用法・用量] 〈気管支喘息〉
通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
〈アレルギー性鼻炎〉
通常、成人にはモンテルカストとして 5～10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。
（下線部追加）

審査報告（2）

平成 19 年 10 月 12 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、使用実態下における安全性情報等の集積が必要と判断し、製造販売後にさらに安全性及び有効性について検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、長期投与時の調査を含む製造販売後調査を実施し、疾患の重症度、年齢、併用薬等の情報を収集し、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因等につき検討する予定であること、また、医療機関向け資材及び患者向け資材等も準備し、適切に情報提供を行う旨を説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要があるとあり、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであるとする。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、シングレア錠 10 及びキプレス錠 10 のアレルギー性鼻炎への追加適応、シングレア錠 5mg 及びキプレス錠 5mg の製造販売を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、シングレア錠 5mg 及びキプレス錠 5mg は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 気管支喘息、アレルギー性鼻炎

(下線部追加)

[用法・用量] 〈気管支喘息〉

通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

〈アレルギー性鼻炎〉

通常、成人にはモンテルカストとして 5～10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

(下線部追加)