

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 第Ⅱ相至適用量設定試験（D211 試験：5.3.5.1.1）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施して、モンテルカストの至適用量を検討した [5.3.5.1.1]。試験方法を表 2.7.6.1.1 に示す。

表 2.7.6.1.1 第Ⅱ相至適用量設定試験の方法（その 1）

項 目	内 容
治験の標題	モンテルカスト第Ⅱ相至適用量設定試験 - アレルギー性鼻炎 -
治験責任医師名	他 合計 24 名
治験実施施設	他 合計 24 施設 24 診療科
治験期間	平成 年 月 日～平成 年 月 日
開発のフェーズ	第Ⅱ相臨床試験
目的	季節性アレルギー性鼻炎患者に対するモンテルカストの有効性及び安全性を、多施設共同二重盲検群間比較試験法により検討し、至適用量を決定する。
治験方法	デザイン：無作為化、多施設共同、二重盲検、群間比較試験 治験薬：モンテルカスト 5mg 錠、モンテルカスト 10mg 錠、モンテルカスト 5mg プラセボ錠、モンテルカスト 10mg プラセボ錠 投与量、投与方法：モンテルカスト 5mg、モンテルカスト 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 2 週間経口投与した。
患者数	計画時：780 例（1 群あたり 260 例、合計 3 群） 解析時：投与例数 945 例、有効性解析例数 942 例、安全性解析例数 943 例
診断及び 主要な組入れ基準	アレルギー性鼻炎 選択基準 下記の条件をすべて満たすアレルギー性鼻炎患者を対象とする。 【治験参加同意取得時】 1) 年齢：15 歳以上 65 歳未満。 2) 性別：不問。 3) 入院・外来：外来。 4) 診断：アレルギーの診断で、特異的 IgE 抗体定量検査結果（UniCAP-RAST）がスコア 2 以上の患者。ただし、少なくとも 2 月から 4 月に飛散している花粉に対する抗体を有すること。 5) 罹病歴：過去少なくとも 2 年間にわたり、本治験対象期間に典型的な季節性鼻症状を有した患者。 6) 同意：スクリーニング前及び治験参加前に本人から文書による同意を得た患者（ただし、未成年の場合は代諾者からも同意を得るものとする）。 【治療期開始時】 7) 観察期の症状：治験薬初回服薬日前 3 日間の症状が以下の条件を両方満たす患者。 ・日中鼻症状（鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作）の総合点数が 1 日平均 4 点（合計 12 点）以上。 ・夜間鼻症状（夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度）の総合点数が 1 日平均 2 点（合計 6 点）以上。 除外基準 下記項目のいずれかに該当する患者は本治験から除外する。 1) 効果判定に支障となる程度の鼻疾患（鼻茸、鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎等）、感染性疾患（上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎、感染性眼疾患等）を合併している患者。 2) 薬物性鼻炎、非アレルギー性鼻炎（血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等）の患者。 3) 効果判定を妨げる可能性のある薬剤（抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A₂ 薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th2 サイトカイン阻害剤、ステロイド製剤（局所、ただし外用を除く）、血管収縮薬、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物製剤（ヒスタミン加入免疫グロブリンなど）、精神安定剤（抗うつ薬、抗精神病薬、中枢神経抑制薬など）、及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗アレルギー作用のある漢方薬等。ただし感冒薬の頓用使用は可）を観察期開始前 2 週間以内に使用した患者。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.1 第II相至適用量設定試験の方法（その2）

項 目	内 容																									
診断及び 主要な組入れ基準 (続き)	4) ステロイド（内服、注射）を観察期開始前 4 週間に以内に使用した患者。 5) 観察期開始時に、減感作療法を開始して 6 ヶ月未満の患者。 6) スクリーニング同意取得前 1 年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた患者。 7) コントロールされていない軽症、中等症の気管支喘息患者。又は、重症の気管支喘息患者。 8) 肝障害、腎障害、心疾患、血液疾患、その他重篤な合併症を有する患者。 9) 授乳中の患者、妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、及び本治験中に妊娠を希望する患者。 10) 他の治験薬の投与を受けている患者、もしくは観察期開始前 3 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 11) 過去にモンテルカストナトリウム、シングレア [®] 、キプレス [®] を服用したことのある患者。 12) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当であると判断した患者。																									
治験薬、剤形、含量、ロット番号及び有効期限	<table><tr><th>治験薬</th><th>剤形</th><th>1 錠中の含量</th><th>ロット番号</th><th>有効期限</th></tr><tr><td>モンテルカスト 5mg 錠</td><td>楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠</td><td>モンテルカスト 5mg（遊離酸として）</td><td>L001*</td><td>20 年 月</td></tr><tr><td>モンテルカスト 10mg 錠</td><td>円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠</td><td>モンテルカスト 10mg（遊離酸として）</td><td>L002*</td><td>20 年 月</td></tr><tr><td>モンテルカスト 5mg プラセボ錠</td><td>楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠</td><td></td><td>L003*</td><td>20 年 月</td></tr><tr><td>モンテルカスト 10mg プラセボ錠</td><td>円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠</td><td></td><td>L004*</td><td>20 年 月</td></tr></table>	治験薬	剤形	1 錠中の含量	ロット番号	有効期限	モンテルカスト 5mg 錠	楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠	モンテルカスト 5mg（遊離酸として）	L001*	20 年 月	モンテルカスト 10mg 錠	円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠	モンテルカスト 10mg（遊離酸として）	L002*	20 年 月	モンテルカスト 5mg プラセボ錠	楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠		L003*	20 年 月	モンテルカスト 10mg プラセボ錠	円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠		L004*	20 年 月
治験薬	剤形	1 錠中の含量	ロット番号	有効期限																						
モンテルカスト 5mg 錠	楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠	モンテルカスト 5mg（遊離酸として）	L001*	20 年 月																						
モンテルカスト 10mg 錠	円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠	モンテルカスト 10mg（遊離酸として）	L002*	20 年 月																						
モンテルカスト 5mg プラセボ錠	楕円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠		L003*	20 年 月																						
モンテルカスト 10mg プラセボ錠	円形の明るい灰黄色フィルムコーティング錠		L004*	20 年 月																						
投与期間	観察期：4 日間、治療期：2 週間																									
併用薬及び療法	併用禁止薬 観察期及び治療期を通じて以下の薬剤は使用禁止とした。 1) 下記に示すような効果判定を妨げる可能性のある薬剤。 抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A ₂ 薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th2 サイトカイン阻害剤、ステロイド製剤（外用を除く）、血管収縮薬、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリンなど）、精神安定剤（抗うつ薬、抗精神病薬、中枢神経抑制薬など）。 上記の薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン薬を含む感冒薬や、抗アレルギー作用のある漢方薬など）。 ネブライザー（鼻を洗浄するためのスプレーの使用も禁止する）。 2) 他の治験薬。 併用薬における留意事項 下記薬剤及び療法は併用してもよいが、観察期及び治療期を通じて原則として同一成分のものを使用し、薬剤名、使用目的、1 日平均使用量、投与方法、投与開始日、投与終了日を症例報告書に記載することとした。 1) 従来から使用している合併症に対する薬剤は、鼻及び眼の症状に影響を及ぼさない場合、そのまま継続して差し支えない。ただし、原則として用法・用量を変えないこととする。 2) 減感作療法は、観察期開始 6 ヶ月以上前から継続的に実施している場合は、可とする。治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。																									

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.1 第Ⅱ相至適用量設定試験の方法（その 3）

項 目	内 容
検査・観察項目	日中鼻症状（鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作）、夜間鼻症状（夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度）、日中眼症状（流涙、眼のかゆみ）、日常生活の支障度、鼻所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）、IgE 抗体定量検査、皮膚テスト、臨床検査〔血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、白血球分画、ヘマトクリット、血小板数；血液生化学検査：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、BUN、血清クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、Na、Cl、K；尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血〕、尿中β-hCG 妊娠検査（女性。閉経後 3 年経過している場合は必要なし。）
検査・観察時期	表 2.7.6.1.2 に示す。
評価基準	有効性 ＜主要評価項目＞ - 総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）：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）の比較対照観察期の平均点数／日と、治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。 ＜副次評価項目＞ - 総合鼻症状点数（投与 1 週時、投与 2 週時）：総合鼻症状点数の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時（投与開始から投与 1 週時後）、及び投与 2 週時（投与 1 週時から投与 2 週時後）平均点数／日を比較した。 - 日中鼻症状点数：日中鼻症状点数（鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作の平均）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。なお、鼻閉、鼻汁（鼻をかんだ回数）、くしゃみ発作（回数）の点数については表 2.7.6.1.3 を参照した。 - 各日中鼻症状点数：各日中鼻症状（鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。 - 夜間鼻症状点数：夜間鼻症状（夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度の平均）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。なお、夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度の点数については表 2.7.6.1.5 を参照した。 - 各夜間鼻症状点数：各夜間鼻症状（夜間鼻閉度、入眠困難度、夜間覚醒度）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。 - 総合鼻閉点数：総合鼻閉点数（日中鼻閉点数と夜間鼻閉点数の平均）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。 - 日中眼症状点数：眼の症状（流涙、眼のかゆみの平均）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。なお、流涙、眼のかゆみの点数については表 2.7.6.1.4 を参照した。 - 各日中眼症状点数：各日中眼症状（流涙、眼のかゆみ）の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。 - 日常生活の支障度：日常生活の支障度の比較対照観察期の平均点数／日と、投与 1 週時、投与 2 週時及び治療期 2 週間の平均点数／日を比較した。なお、日常生活の支障度の点数については表 2.7.6.1.3 を参照した。 - 患者の印象：投与終了時又は投与中止時に、治験薬の効果について（治験薬服薬前と比較したアレルギー性鼻炎の症状について）、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価し鼻炎日記に記載するように指導した。判定結果と必要な場合は判定の根拠を鼻炎日記より症例報告書に転記した。 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 - 医師の印象：投与終了時又は投与中止時に、治験薬投与前と治験薬投与後のアレルギー性鼻炎の症状及び鼻所見を比較し、治験薬の効果についての医師の全般的印象（必要場合は、その判定根拠）を以下の 6 段階で評価し、症例報告書に記載した。 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 ＜探索的評価項目＞ - 各鼻所見点数：各鼻所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）ごとに、治験薬投与前と治験薬投与後の点数を比較した。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.1 第Ⅱ相至適用量設定試験の方法（その 4）

項 目	内 容
評価基準（続き）	安全性 ・有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む）：薬剤との因果関係が否定できるものを除いた場合と薬剤との因果関係の有無を問わない場合の両方について発現率の検討を行った。 ・臨床検査値の推移：ベースライン（治験投与開始時）と治験薬投与終了時との比較検討を行った。
統計手法	有効性 ・アレルギー性鼻炎の症状点数：治療期のベースラインからの変化量に対して、共分散分析モデル（因子：投与群、施設、共変量：投与前値）を用いて、モンテルカストとプラセボの比較を、モンテルカスト 10mg、モンテルカスト 5mg の順で、下降手順により実施した。各時点における実測値及び変化量に対する要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。用量反応性の解析として、ベースラインからの変化量を目的変数、用量（自由度 1）、施設及び投与前値を説明変数とした重回帰分析を実施した。 ・効果発現時期の検討として、投与 3 日目、2 日目、1 日目のベースラインからの変化量に対して、モンテルカスト 10mg とプラセボ間の比較を、上記の共分散分析モデルを用いて、3 日目、2 日目、1 日目の順で、下降手順により実施した。モンテルカスト 5mg についても同様の解析を実施した。 ・患者の印象及び医師の印象：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）に対して、ロジスティック回帰モデルを用いて、モンテルカストとプラセボの比較をモンテルカスト 10mg、モンテルカスト 5mg の順で、下降手順により実施した。印象率及びその投与群間の差に対する 95%信頼区間を算出した。 ・総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）の観察期からの平均変化量を、モンテルカスト 10mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.3457 及び-0.2294 点、変化量の標準偏差を 0.470 点と仮定した。モンテルカスト 10mg 群、モンテルカスト 5mg 群、プラセボ群の例数比を 1:1:1 とし、総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）の変化量における、モンテルカスト 10mg 群のプラセボ群に対する優越性の仮説に対して、検出力 80%を有する症例数として、目標症例数を各群 260 例、合計 780 例と設定した。 安全性 ・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た。各投与群間の発現率の差の 95%信頼区間を算出し、発現率の各投与群間の比較を Fisher の直接確率法を用いて実施した。 ・臨床検査値：各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%信頼区間を算出した。各時点の変化量について、1 標本 t 検定を用いて群内比較を実施した。定性的な検査項目については、投与群ごとに、観察期と各時点のクロス表を作成した。

表 2.7.6.1.2 第II相至適用量設定試験の検査・観察時期

	スクリーニング	観察期		治療期	
		治験来院 1	治験来院 2	治験来院 3	治験来院 4
		治験参加 同意時	投与開始時	1 週目	2 週目又は 中止時
スクリーニング同意の取得	●				
治験参加同意の取得		●			
適格性の確認	●	●	●		
鼻炎日記の交付	(●)	●			
鼻炎日記の記載内容の確認			●	●	●
鼻炎日記の回収			●	●	●
治験薬の処方			●		
治験薬の服薬の確認				●	●
治験薬の残薬の回収					●
患者背景	●	●			
臨床検査	●		●		●
特異的 IgE 抗体定量検査	●				
皮膚テスト	●				
鼻所見（鼻鏡検査）			●		●
尿中β-hCG 妊娠検査（女性） [†]		●			●
有害事象調査		●	●	●	●
医師の印象					●
患者の印象					●

[†] 閉経後 3 年経過している場合は必要なし。(●)：必要に応じて実施した。

表 2.7.6.1.3 各日中鼻症状の程度

種類 \ 程度	++++	+++	++	+	-
くしゃみ発作 (1 日の平均発作回数)	21 回以上	11～20 回	6～10 回	1～5 回	0 回
鼻汁 (1 日の平均こう鼻回数)	21 回以上	11～20 回	6～10 回	1～5 回	0 回
鼻閉	1 日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く口呼吸が 1 日のうちかな りの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が 1 日 のうち、ときど きあり	口呼吸はまった くないが、鼻閉 あり	なし
日常生活の支障度	全くできない	仕事を手につか ないほど苦しい	+++と+の中間	あまり差し 支えない	支障なし

症状を点数化する場合は、++++：4 点、+++：3 点、++：2 点、+：1 点、-：0 点とする。

参考：鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年版（改訂第 4 版）

表 2.7.6.1.4 各日中眼症状の程度

種類 \ 程度	++++	+++	++	+	-
眼のかゆみ	+++以上	度々眼をこする	ときに眼をこする	眼をこする程 ではない	なし
流涙	+++以上	度々涙をふく	ときに涙をふく	涙をふく程 ではない	なし

症状を点数化する場合は、++++：4 点、+++：3 点、++：2 点、+：1 点、-：0 点とする。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.5 各夜間鼻症状の程度

種類 \ 程度	++++	+++	++	+	-
入眠困難度	眠りにつけなかった	非常に悪かった	悪かった	すこし悪かった	悪くなかった
夜間鼻閉度	鼻づまりがとてもひどく、口呼吸がずっと続いた	鼻づまりが煩わしく持続し、口呼吸があった	鼻づまりがあり、何度か煩わしかった	鼻づまりがあったが、煩わしくなかった	鼻づまりがなかった
夜間覚醒度	4 回以上	3 回	2 回	1 回	なし

症状を点数化する場合は、++++：4 点、+++：3 点、++：2 点、+：1 点、-：0 点とする。

2.7.6.1.1 用法・用量の設定根拠

2.7.6.1.1.1 用量の設定根拠

外国におけるアレルギー性鼻炎に対するモンテルカストの臨床用量は成人で 10mg である。外国人と日本人におけるモンテルカストの薬物動態が類似していることから、本邦のアレルギー性鼻炎患者に対する臨床用量は 10mg 以下であると推測した。また、モンテルカストによるアレルギー性鼻炎治療におけるベネフィットとリスクを考慮して 5mg も評価用量として選択し、低用量群を 5mg、高用量群を 10mg と設定した。

2.7.6.1.1.2 用法の設定根拠

外国における就寝前投与の 7 試験及び朝投与（朝食後又は朝食前）の 1 試験の成績から、モンテルカストの投与時期は有効性及び安全性に影響を与えないことが示された。本試験は用量反応性の検討を目的としていることから、条件を統一するために外国の 7 試験と同様に、就寝前投与とした。

2.7.6.1.2 症例の内訳

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.1.6 に示し、解析除外例を表 2.7.6.1.7 に示す。投薬症例 945 例のうち、データ使用不承諾の 1 例及び治験中止後に来院せず治験薬投与後の臨床検査結果が得られなかった 1 例を除外した 943 例（プラセボ群 315 例、モンテルカスト 5mg 群 318 例、モンテルカスト 10mg 群 310 例）を安全性の解析対象例とした。

有効性に関しては、最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）を主要な解析対象集団とし、安全性解析対象例 943 例のうち、観察期に花粉飛散開始日が観測されていない地域へ移動した 1 例を除外した 942 例（プラセボ群 314 例、モンテルカスト 5mg 群 318 例、モンテルカスト 10mg 群 310 例）を有効性の解析対象例とした。

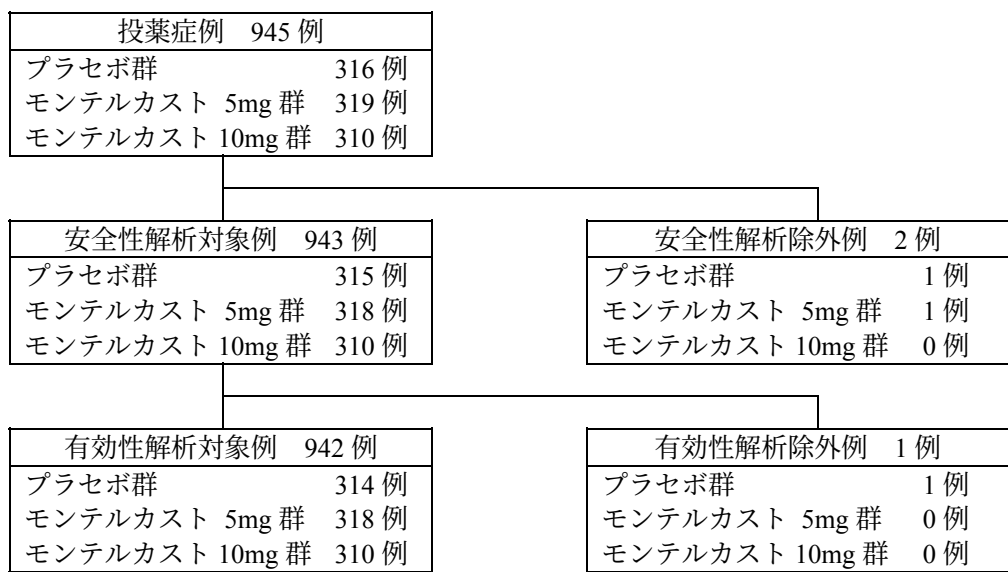


図 2.7.6.1.6 第Ⅱ相至適用量設定試験における症例の内訳

表 2.7.6.1.7 第Ⅱ相至適用量設定試験における解析除外例

投与群	除外理由	症例の取扱い	
		安全性	有効性
プラセボ	データ使用不許諾	×	×
	観察期に花粉飛散開始日が観測されていない地域へ移動	○	×
モンテルカスト 5mg	中止後に来院せず、治験薬投与後の臨床検査結果が得られなかったため [†]	×	×

○：採用、×：不採用

[†] 症例番号 16：患者が治験薬を紛失したため、治験中止。治験担当医師の催促にもかかわらず、当該患者が中止後に来院しなかったため、中止時の臨床検査実施及び鼻炎日記回収が不可能であった。治験担当医師が電話にて、中止時に妊娠していなかったこと及び中止時まで有害事象が発現していないことを確認。症例の取り扱いとして、『治験薬投与後の臨床検査データが全く得られていない症例について、自覚症状・他覚所見及び身体徴候における副作用が発現している場合は安全性の解析対象とするが、副作用が発現していない場合は、安全性の解析対象から除外すること』と規定した。当該患者の治験薬投与後の臨床検査値が全く得られていないこと、及び自覚症状・他覚所見及び身体徴候における副作用が認められなかったことから、採否基準に則り安全性の評価から除外した。

中止症例は 28 例（3.0%）で、その内訳はプラセボ群が 9 例、モンテルカスト 5mg 群が 12 例、モンテルカスト 10mg 群が 7 例であった。中止理由は、同意の撤回及び対象として不適格が各 10 例、有害事象の発現が 2 例、その他が 6 例（データ使用不許諾の 1 例を含む）であった（表 2.7.6.1.8）。

表 2.7.6.1.8 第Ⅱ相至適用量設定試験における中止例

投与群		プラセボ	モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg	合計
投薬症例数		316	319	310	945
中止例数		9 (2.8)	12 (3.8)	7 (2.3)	28 (3.0)
中止理由	同意の撤回	2 (0.6)	6 (1.9)	2 (0.6)	10 (1.1)
	対象として不適格	6 (1.9)	1 (0.3)	3 (1.0)	10 (1.1)
	有害事象の発現	0	2 (0.6)	0	2 (0.2)
	その他	1 [†] (0.3)	3 [§] (0.9)	2 (0.6)	6 (0.6)

例数 (%)

[†] データ使用不承諾の 1 例

[‡] 症例番号 17 : 治験薬投与開始前の検査で ALT 及び γ-GTP が上昇していたことが判明したため。

[§] 症例番号 16 : 被験者が治験薬を紛失したため。

症例番号 18 : 治験薬投与開始前の検査で尿潜血が認められ、その後の院内検査でも尿沈渣赤血球が 4-5/1F、尿沈渣白血球が 30-35/1F であったため。

症例番号 19 : 以前より未治療の糖尿病があり、検尿にて尿糖 3+であったことが判明したため、糖尿病の加療を優先させるべきと治験担当医師が判断した。

^{||} 症例番号 20 : 他の治療を優先した方が良いと治験担当医師が判断した。

症例番号 21 : 急性咽頭炎の治療のため。

2.7.6.1.3 患者背景

有効性解析対象例 942 例の患者背景を表 2.7.6.1.9 に示す。投与群間で患者背景に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.1.9 第 II 相至適用量設定試験における患者背景

投与群		プラセボ	モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg	一様性の検定
有効性解析対象例		314	318	310	<i>P</i> 値 [†]
性別	男性	112 (35.7)	109 (34.3)	114 (36.8)	0.807
	女性	202 (64.3)	209 (65.7)	196 (63.2)	
年齢（歳）	19 以下	3 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.3)	0.421
	20～29	76 (24.2)	69 (21.7)	71 (22.9)	
	30～39	135 (43.0)	127 (39.9)	131 (42.3)	
	40～49	67 (21.3)	82 (25.8)	72 (23.2)	
	50～59	28 (8.9)	30 (9.4)	26 (8.4)	
	60～64	5 (1.6)	8 (2.5)	6 (1.9)	
	平均±標準偏差	36.3 ± 9.5	37.2 ± 9.7	36.4 ± 9.8	
体重（kg）	50 未満	61 (19.4)	58 (18.2)	71 (22.9)	0.679
	50～70 未満	190 (60.5)	207 (65.1)	177 (57.1)	
	70 以上	63 (20.1)	53 (16.7)	62 (20.0)	
	平均±標準偏差	59.7 ± 11.6	59.0 ± 11.0	59.6 ± 11.9	
病型	季節性	251 (79.9)	249 (78.3)	242 (78.1)	0.823
	季節性+通年性	63 (20.1)	69 (21.7)	68 (21.9)	
アレルギー性 疾患家族歴	なし	87 (27.7)	109 (34.3)	102 (32.9)	0.174
	あり	227 (72.3)	209 (65.7)	208 (67.1)	
アレルギー性 疾患合併症	なし	110 (35.0)	121 (38.1)	107 (34.5)	0.607
	あり	204 (65.0)	197 (61.9)	203 (65.5)	
アレルギー性 疾患既往症	なし	280 (89.2)	288 (90.6)	284 (91.6)	0.582
	あり	34 (10.8)	30 (9.4)	26 (8.4)	
非アレルギー性 疾患合併症	なし	253 (80.6)	251 (78.9)	262 (84.5)	0.183
	あり	61 (19.4)	67 (21.1)	48 (15.5)	
非アレルギー性 疾患既往症	なし	212 (67.5)	210 (66.0)	218 (70.3)	0.506
	あり	102 (32.5)	108 (34.0)	92 (29.7)	
罹病期間（年）	5 未満	16 (5.1)	16 (5.0)	17 (5.5)	0.138
	5～10 未満	93 (29.6)	85 (26.7)	88 (28.4)	
	10 年以上	205 (65.3)	217 (68.2)	205 (66.1)	
	平均±標準偏差	13.6 ± 7.1	14.8 ± 8.7	14.1 ± 7.8	
特異的 IgE 抗体	スギのみ 2 以上	139 (44.3)	129 (40.6)	126 (40.6)	0.561
	2 以上の抗体を 2 種類以上	175 (55.7)	189 (59.4)	184 (59.4)	
皮膚テスト	陰性	56 (17.8)	59 (18.6)	65 (21.0)	0.878
	陽性	248 (79.0)	248 (78.0)	236 (76.1)	
	判定不能	10 (3.2)	11 (3.5)	9 (2.9)	

例数 (%)

[†] 年齢、体重、罹病期間は ANOVA、それ以外の背景因子は χ^2 検定による検定結果。

2.7 臨床概要

2.7.6.1.4 有効性

2.7.6.1.4.1 主要評価項目：総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）

総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）の要約を表 2.7.6.1.10 に示す。モンテルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善効果を示した。なお、重回帰分析の結果、有意な用量反応性が認められた。

表 2.7.6.1.10 第 II 相至適用量設定試験における総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）

投与群	解析例数	点数の平均値		ベースラインからの変化量		P 値 [†]
		投与前	投与後	平均値±標準偏差	LS mean (95%信頼区間)	
プラセボ	314	1.53	1.18	-0.34 ± 0.45	-0.37 (-0.41, -0.32)	-
モンテルカスト 5mg	318	1.54	1.09	-0.45 ± 0.47	-0.47 (-0.51, -0.42)	0.001
モンテルカスト 10mg	310	1.52	1.07	-0.44 ± 0.43	-0.47 (-0.52, -0.43)	0.001

[†] プラセボ群との比較（投与群、施設を因子、投与前値を共変量とする ANCOVA モデル）

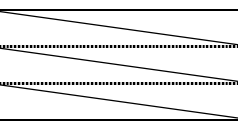
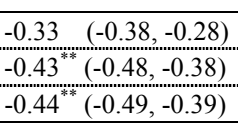
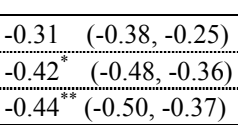
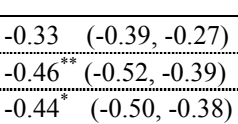
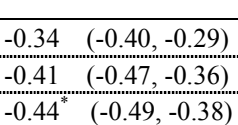
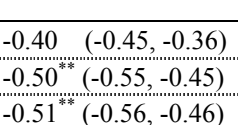
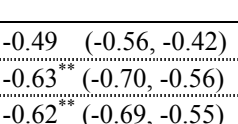
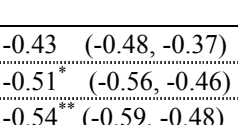
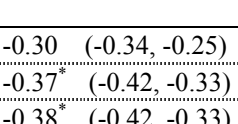
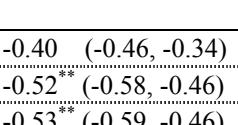
2.7.6.1.4.2 副次評価項目

副次評価項目の要約を表 2.7.6.1.11 に示し、各評価時点におけるモンテルカスト群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.1.12 に示す。

投与 1 週時及び投与 2 週時の総合鼻症状点数を含む多くの副次評価項目において、モンテルカスト 5 mg 群及びモンテルカスト 10mg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善効果を示した。

投与 2 週時の日中鼻症状点数、投与 1 週時及び治療期 2 週間の平均のくしゃみ発作点数、投与 1 週時の入眠困難度及び夜間覚醒度、患者の印象率では、モンテルカスト 10mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善効果を示したが、モンテルカスト 5mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.1.11 第II相至適用量設定試験における副次評価項目の要約（その1）

投与群	解析 例数	観察期 (平均値)	ベースラインからの変化量：LS mean（95%信頼区間）			
			投与1週時	投与2週時	治療期2週間の平均	
総合鼻症状点数						
プラセボ	314	1.53	-0.36（-0.41, -0.32）	-0.37（-0.43, -0.31）		
モンテルカスト 5mg	318	1.54	-0.45**（-0.50, -0.41）	-0.47**（-0.53, -0.41）		
モンテルカスト 10mg	310	1.52	-0.46**（-0.50, -0.41）	-0.49**（-0.55, -0.43）		
日中鼻症状点数						
プラセボ	314	1.86	-0.33（-0.38, -0.28）	-0.32（-0.39, -0.26）		
モンテルカスト 5mg	318	1.87	-0.44**（-0.49, -0.39）	-0.40（-0.47, -0.34）		
モンテルカスト 10mg	310	1.83	-0.44**（-0.49, -0.39）	-0.43*（-0.50, -0.37）		
日中鼻閉点数						
プラセボ	314	1.57	-0.32（-0.38, -0.26）	-0.30（-0.38, -0.22）		
モンテルカスト 5mg	318	1.51	-0.42*（-0.48, -0.35）	-0.42*（-0.49, -0.34）		
モンテルカスト 10mg	310	1.53	-0.43*（-0.49, -0.36）	-0.44*（-0.52, -0.36）		
鼻汁点数						
プラセボ	314	2.14	-0.33（-0.39, -0.26）	-0.34（-0.42, -0.26）		
モンテルカスト 5mg	318	2.15	-0.48***（-0.54, -0.42）	-0.41（-0.49, -0.34）		
モンテルカスト 10mg	310	2.13	-0.44*（-0.50, -0.37）	-0.44（-0.52, -0.36）		
くしゃみ発作点数						
プラセボ	314	1.88	-0.36（-0.42, -0.30）	-0.32（-0.39, -0.25）		
モンテルカスト 5mg	318	1.96	-0.43（-0.48, -0.37）	-0.38（-0.45, -0.32）		
モンテルカスト 10mg	310	1.84	-0.45*（-0.51, -0.39）	-0.42（-0.49, -0.35）		
夜間鼻症状点数						
プラセボ	314	1.19	-0.39（-0.44, -0.34）	-0.42（-0.48, -0.36）		
モンテルカスト 5mg	318	1.20	-0.47*（-0.52, -0.42）	-0.53**（-0.59, -0.47）		
モンテルカスト 10mg	310	1.20	-0.48*（-0.53, -0.43）	-0.54**（-0.60, -0.48）		
夜間鼻閉度						
プラセボ	314	1.76	-0.47（-0.54, -0.40）	-0.51（-0.60, -0.43）		
モンテルカスト 5mg	318	1.75	-0.60*（-0.67, -0.53）	-0.66**（-0.75, -0.58）		
モンテルカスト 10mg	310	1.80	-0.58*（-0.65, -0.51）	-0.66*（-0.75, -0.58）		
入眠困難度						
プラセボ	314	1.06	-0.42（-0.48, -0.36）	-0.44（-0.51, -0.38）		
モンテルカスト 5mg	318	1.09	-0.47（-0.53, -0.42）	-0.54*（-0.61, -0.47）		
モンテルカスト 10mg	310	1.10	-0.50*（-0.56, -0.44）	-0.58**（-0.65, -0.51）		
夜間覚醒度						
プラセボ	314	0.75	-0.29（-0.34, -0.24）	-0.31（-0.36, -0.25）		
モンテルカスト 5mg	318	0.76	-0.34（-0.39, -0.29）	-0.40*（-0.46, -0.34）		
モンテルカスト 10mg	310	0.71	-0.36*（-0.41, -0.31）	-0.38*（-0.44, -0.33）		
総合鼻閉点数						
プラセボ	314	1.66	-0.39（-0.45, -0.33）	-0.41（-0.48, -0.33）		
モンテルカスト 5mg	318	1.63	-0.50**（-0.56, -0.44）	-0.54*（-0.61, -0.46）		
モンテルカスト 10mg	310	1.67	-0.50**（-0.56, -0.44）	-0.55**（-0.63, -0.47）		

* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001（プラセボとの比較。投与群、施設を因子、投与前値を共変量とする ANCOVA モデル。*の記載ない項目は N.S.。）

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.11 第Ⅱ相至適用量設定試験における副次評価項目の要約（その 2）

投与群	解析 例数	観察期 (平均値)	ベースラインからの変化量：LS mean（95%信頼区間）		
			投与 1 週時	投与 2 週時	治療期 2 週間の平均
日中眼症状点数					
プラセボ	314	1.73	-0.31 (-0.37, -0.25)	-0.31 (-0.38, -0.24)	-0.31 (-0.37, -0.25)
モンテルカスト 5mg	318	1.70	-0.41 (-0.47, -0.35)	-0.36 (-0.43, -0.29)	-0.39 (-0.45, -0.33)
モンテルカスト 10mg	310	1.63	-0.37 (-0.43, -0.31)	-0.39 (-0.46, -0.32)	-0.38 (-0.44, -0.32)
流涙					
プラセボ	314	1.33	-0.23 (-0.30, -0.17)	-0.22 (-0.30, -0.15)	-0.23 (-0.29, -0.17)
モンテルカスト 5mg	318	1.29	-0.34 (-0.40, -0.28)	-0.27 (-0.35, -0.20)	-0.31 (-0.37, -0.25)
モンテルカスト 10mg	310	1.27	-0.30 (-0.37, -0.24)	-0.29 (-0.37, -0.22)	-0.30 (-0.36, -0.24)
眼のかゆみ					
プラセボ	314	2.13	-0.39 (-0.46, -0.32)	-0.40 (-0.48, -0.31)	-0.39 (-0.46, -0.32)
モンテルカスト 5mg	318	2.11	-0.49 (-0.56, -0.42)	-0.45 (-0.53, -0.36)	-0.47 (-0.54, -0.40)
モンテルカスト 10mg	310	1.99	-0.45 (-0.52, -0.38)	-0.49 (-0.58, -0.40)	-0.47 (-0.54, -0.40)
日常生活の支障度					
プラセボ	314	1.43	-0.27 (-0.33, -0.21)	-0.25 (-0.32, -0.18)	-0.26 (-0.32, -0.21)
モンテルカスト 5mg	318	1.37	-0.38 (-0.44, -0.33)	-0.35 (-0.42, -0.28)	-0.37 (-0.43, -0.31)
モンテルカスト 10mg	310	1.36	-0.30 (-0.36, -0.24)	-0.32 (-0.39, -0.25)	-0.31 (-0.37, -0.25)

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ （プラセボとの比較。投与群、施設を因子、投与前値を共変量とする ANCOVA モデル。*の記載ない項目は N.S.。）

表 2.7.6.1.11 第Ⅱ相至適用量設定試験における副次評価項目の要約（その 3）

投与群	解析例数	「良くなった」以上	印象率（95%信頼区間）
患者の印象（判定不能を含む）			
プラセボ	314	85	27.1 (22.2, 32.3)
モンテルカスト 5mg	318	103	32.4 (27.3, 37.8)
モンテルカスト 10mg	310	108	34.8* (29.5, 40.4)
医師の印象（判定不能を含む）			
プラセボ	314	89	28.3 (23.4, 33.7)
モンテルカスト 5mg	318	99	31.1 (26.1, 36.5)
モンテルカスト 10mg	310	101	32.6 (27.4, 38.1)

* $P < 0.05$ （プラセボとの比較。投与群を因子とするロジスティック回帰モデル。*の記載ない項目は N.S.。）

表 2.7.6.1.12 第Ⅱ相至適用量設定試験の副次評価項目においてプラセボ群と有意差が認められた評価時点 ($P < 0.05$)

評価項目	モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg
投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均について評価		
総合鼻症状点数	投与 1 週時、投与 2 週時	投与 1 週時、投与 2 週時
日中鼻症状点数	投与 1 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
日中鼻閉点数	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
鼻汁点数	投与 1 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、治療期 2 週間の平均
くしゃみ発作点数	—	投与 1 週時、治療期 2 週間の平均
夜間鼻症状点数	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
夜間鼻閉点数	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
入眠困難度	投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
夜間覚醒度	投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
総合鼻閉点数	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均	投与 1 週時、投与 2 週時、治療期 2 週間の平均
日中眼症状点数	—	—
流涙	—	—
眼のかゆみ	—	—
日常生活の支障度	—	—
投与終了時又は投与中止時に評価		
患者の印象 [†]	—	投与終了時又は投与中止時
医師の印象 [†]	—	—

—：有意差なし [†] 判定不能を含む

2.7.6.1.4.3 効果発現時期

モンテルカストの効果発現時期を検討するため、総合鼻症状点数、日中鼻症状点数及び夜間鼻症状点数に関し、投与 1～3 日目のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較した（**図 2.7.6.1.13**）。なお、時点間の多重性は下降手順により調整した。モンテルカスト 10mg 群は、投与 1 日目から総合鼻症状点数及び日中鼻症状点数を有意に改善し、投与 2 日目から夜間鼻症状点数を有意に改善した。モンテルカスト 5mg 群は、投与 2 日目から総合鼻症状点数、投与 3 日目から日中鼻症状点数を有意に改善したが、夜間鼻症状点数では有意な改善効果を示さなかった。

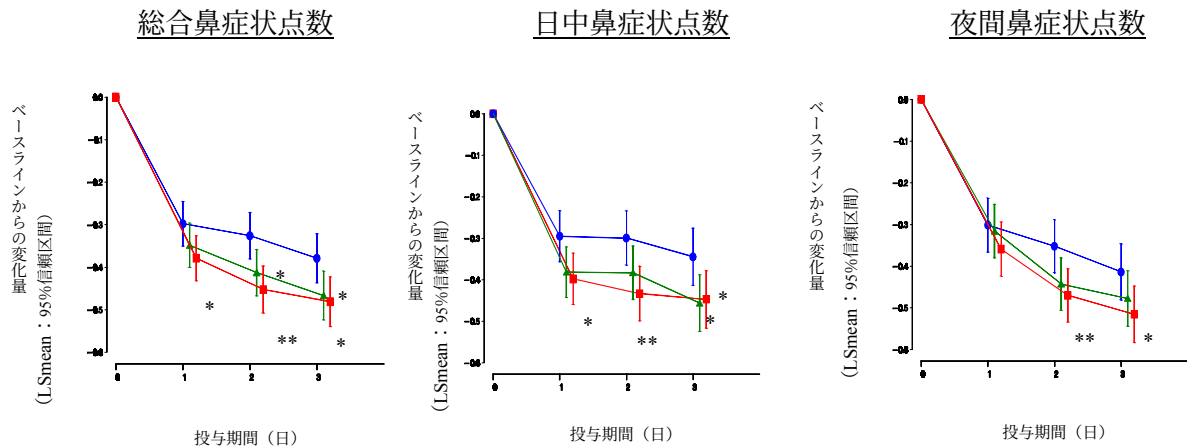


図 2.7.6.1.13 第Ⅱ相適用量設定試験における総合鼻症状点数、日中鼻症状点数及び夜間鼻症状点数の投与 1 日目から 3 日目までの推移(変化量の LS mean 及びその 95%信頼区間)

●：プラセボ群 ▲：モンテルカスト 5 mg 群 ■：モンテルカスト 10 mg 群

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (プラセボ群との比較。投与群、施設を因子、投与前値を共変量とする ANCOVA モデル。時点間の多重性は下降手順により調整。*の記載ない時点は N.S.)

2.7.6.1.4.4 観察期の症状点数別解析

統計解析計画書では計画されていなかったが、本試験で対象となった患者のうち、より症状の重い患者に対するモンテルカストの臨床効果を検討した。

本試験における観察期の平均症状点数は、総合鼻症状点数が 1.52～1.54 点、夜間鼻症状点数が 1.19～1.20 点であったことから、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、より症状の重い患者に対する解析を実施した (表 2.7.6.1.14)。

観察期の症状がより重い患者群では、モンテルカスト 10mg 群はプラセボ群と比較して、総合鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均) 及び夜間鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均) を有意に改善したが、モンテルカスト 5mg 群は夜間鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均) のみを有意に改善した。また、いずれの症状点数に関しても、モンテルカスト 10mg 群の改善値は 5mg 群を数値的に上回った。一方、観察期の症状がより軽い患者群では、モンテルカスト 5mg 群及び 10mg 群はプラセボ群と比較して、いずれの症状点数も有意に改善し、モンテルカスト 5mg 群及び 10mg 群の改善値はほぼ同程度であった。

さらに、総合鼻症状点数 (治療期 2 週間の平均) に関し、観察期の症状点数がより高い患者群において、モンテルカスト 5mg 及び 10mg の有効性を検討した (表 2.7.6.1.15)。その結果、観察期の症状が更に重い患者群においても、モンテルカスト 10mg 群の改善値は 5mg 群を数値的に上回った。

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.14 第Ⅱ相至適用量設定試験における鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）の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	ベースライン ¹⁾	変化量 ²⁾	P 値 ³⁾	N	ベースライン ¹⁾	変化量 ²⁾	P 値 ³⁾
総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）								
プラセボ	128	1.92 ± 0.41	-0.59 (-0.68, -0.50)	-	175	1.25 ± 0.19	-0.18 (-0.23, -0.13)	-
モンテルカスト5mg	129	1.94 ± 0.39	-0.70 (-0.79, -0.61)	0.055	181	1.24 ± 0.19	-0.30 (-0.35, -0.25)	0.001
モンテルカスト10mg	115	1.95 ± 0.39	-0.75 (-0.84, -0.65)	0.010	187	1.26 ± 0.18	-0.29 (-0.34, -0.24)	0.002
日中鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）								
プラセボ	128	2.20 ± 0.44	-0.54 (-0.64, -0.44)	-	175	1.63 ± 0.34	-0.17 (-0.23, -0.11)	-
モンテルカスト5mg	129	2.21 ± 0.47	-0.62 (-0.72, -0.53)	0.193	181	1.62 ± 0.33	-0.30 (-0.36, -0.24)	0.002
モンテルカスト10mg	115	2.17 ± 0.44	-0.67 (-0.77, -0.57)	0.053	187	1.63 ± 0.32	-0.29 (-0.35, -0.23)	0.003
夜間鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）								
プラセボ	128	1.63 ± 0.55	-0.64 (-0.75, -0.54)	-	175	0.87 ± 0.23	-0.20 (-0.25, -0.14)	-
モンテルカスト5mg	129	1.67 ± 0.51	-0.78 (-0.88, -0.68)	0.029	181	0.86 ± 0.20	-0.31 (-0.36, -0.25)	0.003
モンテルカスト10mg	115	1.73 ± 0.52	-0.83 (-0.93, -0.72)	0.006	187	0.89 ± 0.21	-0.29 (-0.35, -0.24)	0.010

スギ花粉飛散開始日以降の患者における解析

N：解析対象例数

¹⁾ 平均±標準偏差

²⁾ ベースラインからの変化量：LS mean（95%信頼区間）、投与群、施設を因子、ベースラインを共変量とする ANCOVA モデルにより LS mean を算出

³⁾ プラセボ群との比較

表 2.7.6.1.15 第Ⅱ相至適用量設定試験における総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）の観察期の症状点数別解析

	N	ベースライン ¹⁾	変化量 ²⁾	P 値 ³⁾
観察期の総合鼻症状点数平均 1.7 点以上かつ夜間鼻症状点数平均 1.0 点以上				
プラセボ	87	2.08 ± 0.39	-0.66 (-0.79, -0.54)	-
モンテルカスト5mg	91	2.09 ± 0.38	-0.80 (-0.92, -0.68)	0.085
モンテルカスト10mg	83	2.10 ± 0.36	-0.85 (-0.98, -0.73)	0.021
観察期の総合鼻症状点数平均 1.8 点以上かつ夜間鼻症状点数平均 1.0 点以上				
プラセボ	62	2.22 ± 0.39	-0.67 (-0.83, -0.50)	-
モンテルカスト5mg	67	2.22 ± 0.37	-0.86 (-1.01, -0.70)	0.057
モンテルカスト10mg	66	2.19 ± 0.35	-0.91 (-1.07, -0.76)	0.016
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 1.5 点以上				
プラセボ	73	2.10 ± 0.44	-0.59 (-0.73, -0.45)	-
モンテルカスト5mg	74	2.11 ± 0.42	-0.75 (-0.89, -0.61)	0.067
モンテルカスト10mg	78	2.09 ± 0.39	-0.83 (-0.96, -0.70)	0.007
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 1.7 点以上				
プラセボ	42	2.29 ± 0.46	-0.59 (-0.78, -0.40)	-
モンテルカスト5mg	51	2.25 ± 0.42	-0.85 (-1.04, -0.66)	0.030
モンテルカスト10mg	49	2.27 ± 0.37	-0.95 (-1.14, -0.76)	0.004

スギ花粉飛散開始日以降の患者における解析

N：解析対象例数

¹⁾ 平均±標準偏差

²⁾ ベースラインからの変化量：LS mean（95%信頼区間）、投与群、施設を因子、ベースラインを共変量とする ANCOVA モデルにより LS mean を算出

³⁾ プラセボ群との比較

2.7 臨床概要

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 自覚症状・他覚所見及び身体徴候

投与群別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.1.16 に示す。有害事象発現率はプラセボ群が 26.3% (83/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 29.9% (95/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 26.5% (82/310 例) であり、モンテルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった（それぞれ、 $P=0.332$ 、 $P=1.000$ ）。副作用発現率はプラセボ群が 4.1% (13/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 4.7% (15/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 4.2% (13/310 例) であり、モンテルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった（それぞれ、 $P=0.847$ 、 $P=1.000$ ）。

表 2.7.6.1.16 第 II 相至適用量設定試験における有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候）の要約

投与群	合計	プラセボ	モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg
安全性解析対象例数	943	315	318	310
有害事象発現	260 (27.6)	83 (26.3)	95 (29.9)	82 (26.5)
副作用発現	41 (4.3)	13 (4.1)	15 (4.7)	13 (4.2)
重篤な有害事象発現	0	0	0	0
重篤な副作用発現	0	0	0	0
有害事象による中止	2 (0.2)	0	2 (0.6)	0
副作用による中止	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0

例数 (%)

本試験で発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.1.17 に示す。

いずれかの投与群で 10 例（約 3%）以上発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」及び「頭痛」であった。「鼻咽頭炎」の発現率はプラセボ群が 5.1% (16/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 3.8% (12/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 3.5% (11/310 例) であった。「頭痛」の発現率はプラセボ群が 5.1% (16 例/315)、モンテルカスト 5mg 群が 9.1% (29/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 5.5% (17/310 例) であった。

いずれかの群で 3 例（約 1%）以上発現した副作用は、「頭痛」、「便秘」、「口渇」及び「傾眠」であった。「頭痛」の発現率はプラセボ群が 0.6% (2/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 0.3% (1/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 1.0% (3/310 例) であった。「便秘」の発現率はそれぞれ 1.0% (3/315 例)、0.3% (1/318 例)、0.6% (2/310 例) であり、「口渇」の発現率はそれぞれ 0.6% (2/315 例)、0.3% (1/318 例)、1.3% (4/310 例) であった。「傾眠」の発現率はプラセボ群が 1.3% (4/315 例)、モンテルカスト 10mg 群が 1.0% (3/310 例) であり、モンテルカスト 5mg 群では発現しなかった。これらの副作用はすべて軽度又は中等度の症状であり、臨床上問題となる所見ではなかった。

有害事象の発現のために治験薬の投与を中止した症例はモンテルカスト 5mg 群の 2 例であり、

2.7 臨床概要

うち 1 例は副作用の発現による中止であった。

抗ヒスタミン剤で比較よくみられる副作用の「傾眠（眠気）」の発現率は、モンテルカスト群とプラセボ群とで統計学的に類似していた [モンテルカスト 10mg 群：3 例 (1.0%)、プラセボ群：4 例 (1.3%)]。これらの結果は、モンテルカストの 2 週間投与によってアレルギー性鼻炎患者の QOL が損なわれないことを示し、本剤の臨床的ベネフィットを安全性の面から裏づけるものである。

上記の安全性の結果により、モンテルカスト 5mg 及び 10mg の 2 週間投与における安全性及び忍容性は良好であることが確認された。本邦の季節性アレルギー性鼻炎患者におけるモンテルカストの安全性プロファイルは、海外で外国人を対象として実施された試験の結果と類似していた。

表 2.7.6.1.17 第Ⅱ相至適用量設定試験における有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候の発現又は悪化）（その 1）

投与群	プラセボ		モンテルカスト 5mg		モンテルカスト 10mg	
安全性解析対象例	315		318		310	
有害事象／副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
耳及び迷路障害	1 (0.3)		2 (0.6)			
耳垢栓塞	1 (0.3)		1 (0.3)			
耳管障害			1 (0.3)			
眼障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)		4 (1.3)	
眼瞼炎	1 (0.3)	1 (0.3)				
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)				1 (0.3)	
眼瞼紅斑					1 (0.3)	
眼瞼浮腫					1 (0.3)	
眼乾燥					1 (0.3)	
結膜充血			1 (0.3)			
胃腸障害	23 (7.3)	6 (1.9)	26 (8.2)	6 (1.9)	14 (4.5)	4 (1.3)
腹部不快感	1 (0.3)		1 (0.3)			
腹痛	2 (0.6)		3 (0.9)			
下腹部痛					1 (0.3)	
上腹部痛	6 (1.9)	1 (0.3)	6 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	
アフタ性口内炎			1 (0.3)			
便秘	5 (1.6)	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
下痢	4 (1.3)		3 (0.9)		3 (1.0)	
口内乾燥			3 (0.9)	1 (0.3)		
胃炎			1 (0.3)			
血便排泄			1 (0.3)			
口唇乾燥			1 (0.3)			
悪心			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	
歯根嚢胞					1 (0.3)	
胃不快感	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
口内炎	2 (0.6)		1 (0.3)			
舌障害	1 (0.3)					
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)			2 (0.6)	1 (0.3)
嘔吐			2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	
全身障害及び投与局所様態	5 (1.6)	3 (1.0)	9 (2.8)	2 (0.6)	7 (2.3)	5 (1.6)
胸部不快感			1 (0.3)			
疲労					1 (0.3)	
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)		1 (0.3)			
口渇	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
肝胆道系障害			1 (0.3)	1 (0.3)		
肝機能異常			1 (0.3)	1 (0.3)		

日本語版 MedDRA ver.7.1

同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例と集計し、器官別の合計欄でも 1 例と集計した。
発現例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.17 第Ⅱ相至適用量設定試験における有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候の発現又は悪化）（その 2）

投与群	プラセボ		モンテルカスト 5mg		モンテルカスト 10mg	
安全性解析対象例	315		318		310	
有害事象／副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症及び寄生虫症	26 (8.3)		20 (6.3)		26 (8.4)	
急性副鼻腔炎			1 (0.3)		1 (0.3)	
慢性副鼻腔炎					1 (0.3)	
膀胱炎	1 (0.3)					
齲歯			2 (0.6)		1 (0.3)	
胃腸炎	1 (0.3)		1 (0.3)			
ウイルス性胃腸炎			1 (0.3)			
麦粒腫	2 (0.6)					
インフルエンザ	1 (0.3)				1 (0.3)	
喉頭炎			1 (0.3)			
鼻咽頭炎	16 (5.1)		12 (3.8)		11 (3.5)	
外耳炎					1 (0.3)	
咽頭炎	2 (0.6)		2 (0.6)		9 (2.9)	
副鼻腔炎			1 (0.3)			
水痘	1 (0.3)					
歯感染	1 (0.3)					
咽喉頭炎	1 (0.3)		1 (0.3)		2 (0.6)	
細菌性結膜炎					1 (0.3)	
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.3)		1 (0.3)		2 (0.6)	
挫傷			1 (0.3)		1 (0.3)	
皮膚裂傷					1 (0.3)	
四肢損傷	1 (0.3)					
筋骨格系及び結合組織障害	4 (1.3)		6 (1.9)	4 (1.3)	1 (0.3)	
関節痛			1 (0.3)	1 (0.3)		
背部痛	1 (0.3)		2 (0.6)	1 (0.3)		
筋痛	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		
頸部痛			1 (0.3)			
顎関節症候群					1 (0.3)	
椎間板突出	1 (0.3)					
筋骨格硬直	1 (0.3)					
四肢不快感			1 (0.3)	1 (0.3)		
神経系障害	22 (7.0)	6 (1.9)	34 (10.7)	1 (0.3)	26 (8.4)	6 (1.9)
浮動性めまい	1 (0.3)		3 (0.9)		3 (1.0)	1 (0.3)
体位性めまい			1 (0.3)		1 (0.3)	
頭痛	16 (5.1)	2 (0.6)	29 (9.1)	1 (0.3)	17 (5.5)	3 (1.0)
片頭痛			1 (0.3)			
錯感覚			1 (0.3)			
傾眠	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)		6 (1.9)	3 (1.0)
精神障害			1 (0.3)			
不眠症			1 (0.3)			

日本語版 MedDRA ver.7.1

同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で 1 例と集計し、器官別の合計欄でも 1 例と集計した。
発現例数 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6.1.17 第II相至適用量設定試験における有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見及び身体徴候の発現又は悪化）（その3）

投与群	プラセボ		モンテルカスト 5mg		モンテルカスト 10mg	
安全性解析対象例	315		318		310	
有害事象／副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
生殖系及び乳房障害	6 (1.9)		4 (1.3)		6 (1.9)	
月経困難症	3 (1.0)		3 (0.9)		5 (1.6)	
子宮内膜症	1 (0.3)					
機能性子宮出血			1 (0.3)			
月経過多	1 (0.3)					
性器出血	1 (0.3)				1 (0.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (2.2)		9 (2.8)	2 (0.6)	11 (3.5)	
喘息			1 (0.3)			
咳嗽	3 (1.0)		2 (0.6)		4 (1.3)	
咽喉乾燥			1 (0.3)			
鼻出血			1 (0.3)	1 (0.3)		
鼻乾燥			2 (0.6)	1 (0.3)		
咽喉頭疼痛	3 (1.0)		1 (0.3)		5 (1.6)	
喘鳴			1 (0.3)			
上気道の炎症	2 (0.6)				2 (0.6)	
皮膚及び皮下組織障害	7 (2.2)		5 (1.6)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
ざ瘡			1 (0.3)			
接触性皮膚炎	1 (0.3)					
皮膚乾燥					1 (0.3)	
湿疹	2 (0.6)				2 (0.6)	1 (0.3)
顔面浮腫					1 (0.3)	
そう痒症	2 (0.6)		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	
発疹	1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	
顔面腫脹			1 (0.3)			
蕁麻疹	1 (0.3)		1 (0.3)			
外科及び内科処置			1 (0.3)			
抜歯			1 (0.3)			
血管障害	1 (0.3)				1 (0.3)	
高血圧	1 (0.3)					
末梢冷感					1 (0.3)	

日本語版 MedDRA ver.7.1

同一症例に複数の症状が発現した場合、それぞれの症状の欄で1例と集計し、器官別の合計欄でも1例と集計した。
発現例数 (%)

2.7.6.1.5.2 臨床検査値異常変動

投与群別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.1.18 に示す。有害事象発現率はプラセボ群が 6.0% (19/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 7.2% (23/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 9.0% (28/310 例) で、モンテルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった（それぞれ、 $P=0.633$ 、 $P=0.174$ ）。副作用発現率はプラセボ群が 3.2% (10/315 例)、モンテルカスト 5mg 群が 1.9% (6/318 例)、モンテルカスト 10mg 群が 5.8% (18/310 例) で、モンテ

2.7 臨床概要

ルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった（それぞれ、 $P=0.324$ 、 $P=0.125$ ）。

表 2.7.6.1.18 第Ⅱ相適用量設定試験における有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）の要約

投与群	合計	プラセボ	モンテルカスト 5mg	モンテルカスト 10mg
安全性解析対象例数	943	315	318	310
有害事象発現	70 (7.4)	19 (6.0)	23 (7.2)	28 (9.0)
副作用発現	34 (3.6)	10 (3.2)	6 (1.9)	18 (5.8)
重篤な有害事象発現	0	0	0	0
重篤な副作用発現	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0
副作用による中止	0	0	0	0

例数 (%)

本試験で発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.1.19 に示す。

いずれかの投与群で 10 例（約 3%）以上発現した有害事象は「血中トリグリセリド増加」であり、プラセボ群が 1.3%（4/315 例）、モンテルカスト 5mg 群が 3.1%（10/318 例）、モンテルカスト 10mg 群が 1.6%（5/310 例）であった。

いずれかの投与群で 3 例（約 1%）以上発現率した副作用は、「血中ビリルビン増加」、「血中トリグリセリド増加」、「尿潜血陽性」及び「尿中蛋白陽性」であった。「血中ビリルビン増加」の発現率は、プラセボ群及びモンテルカスト 10mg 群がそれぞれ 1.0%（3/315 例及び 3/310 例）であり、モンテルカスト 5mg 群には発現しなかった。「血中トリグリセリド増加」の発現率は、モンテルカスト 10mg 群が 1.0%（3/310 例）であり、プラセボ群及びモンテルカスト 5mg 群には発現しなかった。「尿潜血陽性」の発現率は、プラセボ群が 1.0%（3/315 例）、モンテルカスト 5mg 群が 0.6%（2/318 例）、モンテルカスト 10mg 群が 1.3%（4/310 例）であった。「尿中蛋白陽性」の発現率は、モンテルカスト 10mg 群が 1.3%（4/310 例）であり、プラセボ群及びモンテルカスト 5mg 群には発現しなかった。なお、モンテルカスト群に発現したすべての副作用は、一過性の症状であり、処置なくして回復又は回復傾向（軽快）が確認された。

表 2.7.6.1.19 第Ⅱ相適用量設定試験における有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動）

投与群	プラセボ		モンテルカスト 5mg		モンテルカスト 10mg	
安全性解析対象例	315		318		310	
有害事象／副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
ALT 増加	3/315 (1.0)	1/315 (0.3)	1/318 (0.3)	1/318 (0.3)	1/310 (0.3)	1/310 (0.3)
AST 増加	1/315 (0.3)				1/310 (0.3)	1/310 (0.3)
血中ビリルビン増加	3/315 (1.0)	3/315 (1.0)			5/310 (1.6)	3/310 (1.0)
血中コレステロール増加			3/318 (0.9)		1/310 (0.3)	
血中カリウム増加	1/315 (0.3)	1/315 (0.3)				
血中トリグリセリド増加	4/315 (1.3)		10/318 (3.1)		5/310 (1.6)	3/310 (1.0)
血中尿素増加					1/310 (0.3)	
γ-GTP 増加	2/315 (0.6)	1/315 (0.3)	1/318 (0.3)			
リンパ球数減少					1/309 (0.3)	
好中球数増加					1/309 (0.3)	
白血球数減少	1/314 (0.3)	1/314 (0.3)				
白血球数増加	3/314 (1.0)	2/314 (0.6)	4/318 (1.3)	2/318 (0.6)	4/310 (1.3)	2/310 (0.6)
尿中白血球陽性			1/1 (100)	1/1 (100)		
血小板数増加					1/310 (0.3)	1/310 (0.3)
尿潜血陽性	4/315 (1.3)	3/315 (1.0)	6/318 (1.9)	2/318 (0.6)	6/310 (1.9)	4/310 (1.3)
尿中蛋白陽性	1/315 (0.3)		1/318 (0.3)		5/310 (1.6)	4/310 (1.3)
リンパ球形態異常					1/1 (100)	1/1 (100)

日本語版 MedDRA ver. 7.1

同一症例に複数の臨床検査値異常変動が発現した場合、それぞれの測定項目の欄で1例と集計した。

臨床検査値異常変動発現例数／投与前後に臨床検査を実施した例数（％）

2.7.6.1.5.3 死亡例

本試験において死亡例はなかった。

2.7.6.1.5.4 重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.6 結論

成人季節性アレルギー性鼻炎患者において、

- 1) 有効性の主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）において、モンテルカスト 10mg 群及びモンテルカスト 5mg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善効果を示した。また、有意な用量反応性も認められた。
- 2) 投与 1 週時及び投与 2 週時の総合鼻症状点数を含むいくつかの副次評価項目において、モンテルカスト 5mg 群及びモンテルカスト 10mg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善効果を示した。
- 3) 投与 2 週時の日中鼻症状点数、投与 1 週時及び治療期 2 週間の平均のくしゃみ発作点数、投与 1 週時の入眠困難度及び夜間覚醒度、並びに患者の印象率では、モンテルカスト 10mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善効果を示したが、モンテルカスト 5mg 群とプラセボ群間

2.7 臨床概要

に有意差はなかった。

- 4) 効果発現時期の検討として、総合鼻症状点数及び日中鼻症状点数において、モンテルカスト 10mg 群はプラセボ群と比較して、投与 1 日目から有意な改善効果を示し、夜間鼻症状点数では投与 2 日目から有意な改善効果を示した。モンテルカスト 5mg 群は、総合鼻症状点数において投与 2 日目から、日中鼻症状点数において投与 3 日目から有意な改善効果を示したが、夜間鼻症状点数では有意な改善効果を示さなかった。
- 5) 本試験で対象とした患者のうち、より症状が重い患者群において、モンテルカスト 10mg 群の改善値はモンテルカスト 5mg 群を数値的に上回った。
- 6) 有害事象発現率及び副作用発現率において、モンテルカスト 10mg 群及びモンテルカスト 5mg 群とプラセボ群間に有意差はなかった。
- 7) モンテルカスト 10mg 及び 5mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、安全性プロファイルはプラセボと類似していた。

以上の成績に基づき、季節性アレルギー性鼻炎患者に対するモンテルカストの至適用量は 10mg と推察されたが、第Ⅲ相試験を実施し、更に検討することとした。

2.7 臨床概要