

## 再審査報告書

平成 25 年 10 月 28 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① シングレア錠 10mg ② シングレアチュアブル錠 5mg ③ キプレス錠 10mg ④ キプレスチュアブル錠 5mg
有 効 成 分 名	モンテルカストナトリウム
申 請 者 名	①② MSD 株式会社 ③④ 杏林製薬株式会社
承認の効能・効果	①③ 1. <u>気管支喘息</u> 2. <u>アレルギー性鼻炎</u> ②④ <u>気管支喘息</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①③ 1. <u>通常、成人にはモンテルカストとして10mgを1日1回就寝前に経口投与する。</u> 2. <u>通常、成人にはモンテルカストとして5～10mgを1日1回就寝前に経口投与する。</u> ②④ <u>通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして5mgを1日1回就寝前に経口投与する。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	①③ 1. <u>平成 13 年 6 月 20 日</u> 2. <u>平成 20 年 1 月 25 日</u> ②④ <u>平成 13 年 6 月 20 日</u>
再 審 査 期 間	①③ 1. <u>8 年間**</u> 2. <u>4 年間</u> ②④ <u>8 年間**</u>
備 考	*平成 20 年 3 月 7 日、医療事故防止対策としての販売名に係る医薬品製造承認取得により、「シングレア錠 10」、「キプレス錠 10」、「シングレアチュアブル錠 5」及び「キプレスチュアブル錠 5」から「シングレア錠 10mg」、「キプレス錠 10mg」、「シングレアチュアブル錠 5mg」及び「キプレスチュアブル錠 5mg」にそれぞれ変更された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号) に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：今回の再審査対象

### 1. 製造販売後調査全般について

以下の特定使用成績調査 3 件及び製造販売後臨床試験 3 件が実施された。特定使用成績調査については MSD 株式会社と杏林製薬株式会社と共同で調査実施され、製造販売後臨床試験は MSD 株式会社により実施された。

特定使用成績調査 1 (長期使用に関する調査)：シングレア錠 10mg 及びキプレス錠 10mg					
目 的	長期使用に関する安全性と有効性を検討する。				
調 査 方 式	連続登録方式	調 査 期 間	平成 14 年 10 月 ～平成 18 年 3 月	観 察 期 間	53 週以上
施 設 数	255 施設	収 集 症 例 数	1,274 例	目 標 症 例 数	1,200 例
特定使用成績調査 2 (その他の特定使用成績調査)：シングレア錠 10mg 及びキプレス錠 10mg					

目的	高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者に関する安全性と有効性を調査する。				
調査方式	連続調査方式	調査期間	平成15年10月 ～平成20年5月	観察期間	12週以上
施設数	496施設	収集症例数	2,659例	目標症例数	2,300例
<b>特定使用成績調査3（長期使用に関する調査）：シングレアチュアブル錠5mg及びキプレスチュアブル錠5mg</b>					
目的	長期使用に関する安全性と有効性を検討する。				
調査方式	連続登録方式	調査期間	平成14年10月 ～平成18年3月	観察期間	53週以上
施設数	252施設	収集症例数	1,212例	目標症例数	1,200例
<b>製造販売後臨床試験1（長期投与試験）：MK-476（モンテルカストナトリウム）5mg チュアブル錠</b>					
目的	治験（長期投与試験）においては、MK-476 5mg チュアブル錠の12週間投与を行った場合の安全性及び有効性を検討する。また、MK-476 5mg チュアブル錠の服薬を患者及び保護者が希望する場合には継続提供を行う。				
試験デザイン	多施設共同 オープン試験	調査期間	平成12年2月 ～平成13年10月	観察期間	治験の観察期間（12週間） 終了時から発売日又は患者が15歳になるまで
対象	治験（長期投与試験）の参加症例のうち、治験の観察期間終了後の治験薬継続投与を希望した症例。				
施設数	20施設	収集症例数	33例	目標症例数	40例
<b>製造販売後臨床試験2（ケトチフェンとの比較）：シングレアチュアブル錠5mg</b>					
目的	小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認する。				
試験デザイン	多施設共同二 重盲検群間比較試験	調査期間	平成15年8月 ～平成16年6月	観察期間	観察期：2週間 治療期：4週間
対象	小児気管支喘息患者				
施設数	36施設	収集症例数	モンテルカスト投与群：94例 ケトチフェン投与群：94例	目標症例数	180例
<b>製造販売後臨床試験3（吸入ステロイドとの併用）：シングレアチュアブル錠5mg</b>					
目的	小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認する。				
試験デザイン	多施設共同非 盲検群間比較試験	調査期間	平成15年6月 ～平成16年8月	観察期間	観察期：2週間 治療期：4週間
対象	小児気管支喘息患者				
施設数	24施設	収集症例数	モンテルカスト投与群：42例 テオフィリン投与群：42例	目標症例数	80例

以下ではモンテルカストナトリウムを「本薬」、モンテルカストナトリウム製剤を「本剤」という。また、シングレア錠10mg及びキプレス錠10mgを「本剤10mg錠」といい、シングレアチュアブル錠5mg、キプレスチュアブル錠5mg及びMK-476（モンテルカストナトリウム）5mgチュアブル錠を「本剤5mgチュアブル錠」という。

なお、本剤5mgチュアブル錠の承認時に承認条件「小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。」が付されていたが、本剤5mgチュアブル錠の小児気管支喘息に対するケトチフェンドライシロップ又はテオフィリンを対照とした製造販売後臨床試験が実施され、当該成績に基づき、平成19年5月医薬品第一部会におい

て承認条件は解除されている。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 特定使用成績調査 1（長期使用に関する調査）：本剤 10mg錠

本剤10mg錠の長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査が実施された。

#### 2-1-1 安全性

安全性については、収集された1,274例から計12例（過去本剤投与経歴あり4例、本剤の投与期間不明3例、契約締結前投与2例、調査外剤型投与開始2例等）を除外した1,262例が解析対象とされた。安全性解析対象の本剤10mg錠の投与期間は平均46.6±27.1週であり、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は1.9%（24/1,262例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験<sup>1</sup>の副作用発現率8.8%（46/523例）を上回る傾向は認められなかった。本調査で発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「皮膚および皮下組織障害」0.9%（11/1,262例）、「胃腸障害」0.3%（4/1,262例）、「神経系障害」0.2%（3/1,262例）、「臨床検査」0.2%（2/1,262例）等であり、発現した主な基本語別の事象は、そう痒症及び発疹各4件、悪心及び頭痛各2件等であった。本調査におけるそう痒症及び発疹を含む「皮膚および皮下組織障害」の副作用発現率0.9%

（11/1,262例）は承認時までの臨床試験における発現率0.6%（3/523例）と比べて高かったが、いずれも非重篤で、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用であった。また、その他の器官別大分類別の副作用についてはいずれも承認時までの臨床試験よりも発現率が低くないか、発現例数が2例以下であった。副作用を発現した24例29件の転帰は、回復又は軽快27件及び不明2件であった。重篤な副作用は歩行障害の1例1件であり、回復した。

本剤が53週以上長期投与された701例の副作用発現率は0.1%（1/701例）で、投与期間に伴う発現率の増加は認められなかった。長期投与により発現した副作用はそう痒症（既知、非重篤）であり、転帰は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に1例2件の副作用が発現し、副作用発現率は8.3%（1/12例）であり、発現した事象は消化不良及び胃不快感であった。いずれも非重篤であり、回復した。いずれの事象も安全性解析対象においては認められなかったが、「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、入院・外来、罹病期間、投与前重症度、疾患、気管支喘息病型1（アトピー型、感染型、混合型）、気管支喘息病型2（季節型、通年型、季節型+通年型）、1日投与量、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬の有無別について、部分集団解析が実施されたが、集団間で副作用発現率に大きな違いが認められた背景因子はなかった。

特別な背景を有する患者については、妊産婦5例、腎機能障害を有する患者11例及び肝機能障害を有する患者30例が収集された。妊産婦2例に分娩開始切迫及び自然流産各1件の有害事象が発現し、情報の得られた新生児3児に異常は認められなかった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は9.1%（1/11例）であり、発現した副作用は未知で非重篤な排尿困難であり、回復した。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は3.3%（1/30例）であり、発現した副作用は既知で非重篤なそう痒症であり、回復した。

#### 2-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計59例（有効性判定不能53例、効能・効果外5例等）を除いた1,203例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により経過中の臨床症状等より総合的に全般改善度が「改善、維持<sup>2</sup>、不変、悪化、判定不能」の5段階で評価され、

<sup>1</sup>前期第Ⅱ相試験以降の成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験、承認時までの臨床試験における観察期間は4～52週間であった。

<sup>2</sup>「維持」は、臨床症状が本剤投与前には良好にコントロールされており、本剤投与後もその状態が維持されたことを意味し、「不変」は、本剤投与前にはコントロールされず、本剤投与後もその状態が持続したことを意味する。

「維持」以上が有効例とされた。その結果、本調査における有効率は89.3%（1,074/1,203例）であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性の評価は、担当医師により全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の6段階で評価され、「中等度改善」以上が有効例とされており、有効性評価基準が本調査と異なっていることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、本調査結果は承認時までの臨床試験<sup>3</sup>の有効率55.6%（145/261例）を下回る傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、投与前重症度、罹病期間及び気管支喘息病型2（季節型、通年型、季節型+通年型）の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度において、「軽症」の有効率90.5%（417/461例）に比べて「重症」の有効率は78.3%（72/92例）と低かった。重症度は喘息症状の程度と頻度の組合せで判定されているため、「重症」集団には治療によるコントロールの困難な症例が多いと考えられ、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。罹病期間において、「1年未満」の有効率92.4%（304/329例）に比べて「10年以上」は84.6%（193/228例）と低かった。「10年以上」集団では重症例の割合が相対的に高く（罹病期間別投与前重症度：「1年未満」；「軽症」48.3%＜159/329例＞、「中等症2」32.5%＜107/329例＞、「中等症1」15.5%＜51/329例＞、「重症」3.6%＜12/329例＞。「10年以上」；「軽症」24.1%＜55/228例＞、「中等症2」33.8%＜77/228例＞、「中等症1」28.1%＜64/228例＞、「重症」14.0%＜32/228例＞）、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。また、罹病期間の長い症例では、気道上皮基底膜直下の線維化、平滑筋の肥厚、粘膜下腺の過形成等からなる気道のリモデリングがみられ、喘息が難治化していると考えられた<sup>4</sup>。気管支喘息病型2（季節型、通年型、季節型+通年型）において、「季節型」の有効率95.7%（180/188例）に比べて「通年型」の有効率は87.5%（686/784例）と低かった。「通年型」では重症例の割合が相対的に高く（「季節型」3.2%＜6/188例＞、「季節型+通年型」6.7%＜14/210例＞、「通年型」9.2%＜72/784例＞）、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。なお、これらのいずれの部分集団の有効率も承認時までの臨床試験の有効率（55.6%）を下回らなかった。

本剤が53週以上投与された症例の有効率は90.9%（622/684例）であり、投与期間により有効率に大きな相違は認められなかった。承認時までの臨床試験とは投与期間、患者背景、評価方法等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本調査における53週以上の長期投与例の有効率は、承認時までの長期投与試験<sup>5</sup>の有効率43.4%（33/76例）を下回る傾向は認められなかった。

特別な背景を有する患者については、妊産婦5例、腎機能障害を有する患者10例及び肝機能障害を有する患者30例が収集された。妊産婦症例の有効率は80.0%（4/5例）であった。また、腎機能障害を有する患者の有効率は80.0%（8/10例）であり、腎機能障害を有しない患者の有効率89.4%（1,041/1,165例）との間に大きな違いは認められなかった。さらに、肝機能障害を有する患者の有効率は86.7%（26/30例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率89.3%（1,023例/1,145例）との間に大きな違いは認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の長期使用時における安全性及び有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

## 2-2 特定使用成績調査2（その他の特定使用成績調査）：本剤10mg錠

本剤10mg錠投与時の特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査が実施された。

<sup>3</sup>後期第Ⅱ相試験以降の成人気管支喘息患者を対象とした10mg群における臨床試験

<sup>4</sup>喘息予防・管理ガイドライン2012

<sup>5</sup>成人気管支喘息患者を対象とした長期投与試験

## 2-2-1 安全性

安全性については、収集された 2,659 例から計 30 例（本登録外 17 例、調査外剤型投与開始 4 例、本剤の投与期間不明 3 例、過去本剤投与経歴あり 2 例等）を除外した 2,629 例が解析対象とされた。

副作用発現率は 2.7%（70/2,629 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験の副作用発現率

（8.8%）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」1.0%（25/2,629 例）、「胃腸障害」0.5%（12/2,629 例）、「皮膚および皮下組織障害」0.4%（11/2,629 例）及び「肝胆道系障害」0.3%（9/2,629 例）等で、発現した主な基本語別の事象は、肝機能異常、血中LDH増加及び血中ALP増加各 8 件、腹部不快感 5 件、ALT増加、AST増加及び発疹各 4 件等であった。「肝胆道系障害」については、承認時までの臨床試験<sup>6</sup>の副作用発現率より高かったが、いずれも「使用上の注意」から予測できる既知の副作用であった。重篤な副作用は 5 例 5 件が収集され、その内訳は発熱、肝機能異常、糖尿病、食欲不振及び動悸各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 4 件、不明 1 件（糖尿病）であった。肝機能異常は肝機能障害を有する患者に発現し、動悸は腎機能障害を有する患者に発現した。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 21 例 25 件発現し、主な事象は血中LDH増加 8 件、血中尿素増加 2 件、食欲不振及び糖尿病各 1 件等であり、食欲不振及び糖尿病各 1 件は重篤であった。転帰は回復又は軽快 19 件、不明 6 件であった。なお、安全性解析対象除外例の副作用発現率は 3.3%（1/30 例）で、発現した副作用は味覚異常（未知、非重篤）であり、回復した。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、特定使用成績調査 1 と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。下表のとおり、合併症の有無において、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明した。

患者背景項目		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		2,629	70	2.7
性別	男	1,127	23	2.0
	女	1,502	47	3.1
年齢（歳）	65 未満	1,425	32	2.2
	65 以上	1,204	38	3.2
入院・外来	入院	51	0	0.0
	外来	2,503	67	2.7
	入院・外来	74	3	4.1
罹病期間	1 年未満	902	19	2.1
	1 年以上 5 年未満	461	16	3.5
	5 年以上 10 年未満	262	11	4.2
	10 年以上	397	9	2.3
投与前重症度	軽症	1,106	30	2.7
	中等症 2	877	18	2.1
	中等症 1	480	18	3.8
	重症	153	4	2.6
使用理由	気管支喘息	2,598	70	2.7
	効能・効果外	17	0	0.0
気管支喘息病型 1*	アトピー型	806	18	2.2
	混合型	991	27	2.7

<sup>6</sup>前期第Ⅱ相試験以降の成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験

	感染型	749	25	3.3
気管支喘息病型 2*	季節型	521	9	1.7
	季節型+通年型	496	12	2.4
	通年型	1,525	47	3.1
1日投与量	10mg	2,628	70	2.7
	その他**	1	0	0.0
合併症の有無	無	852	13	1.5
	有	1,636	54	3.3
既往歴の有無	無	1,612	38	2.4
	有	819	25	3.1
併用薬の有無	無	130	2	1.5
	有	2,492	68	2.7
腎疾患の有無	無	2,358	60	2.5
	有	130	7	5.4
肝疾患の有無	無	2,224	59	2.7
	有	264	8	3.0

\*本剤の使用理由が気管支喘息であった患者の内訳

\*\*調査外剤型変更例

合併症の有無別において、合併症「有」の副作用発現率 3.3% (54/1,636 例) は合併症「無」1.5% (13/852 例) に比べて高かった。これは本調査に登録された高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者では、計画的に臨床検査を含む種々の検査が実施され、その結果として臨床検査値異常が多く検出及び報告されたことによると考えられた。臨床検査値異常に関する詳細な経過情報が不足しており本剤 10mg 錠との関連は明確ではないが、いずれも非重篤で、特段の問題はないと考えられた。

### 2-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計94例（有効性判定不能76例、効能・効果外17例等）を除いた2,535例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により特定使用成績調査1と同様に実施された。その結果、本調査における有効率は91.9% (2,329/2,535例) であった。有効性の評価において、承認時までの臨床試験と本調査では有効性評価基準、評価法等が異なることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、本調査における有効率は承認時までの臨床試験の有効率 (55.6%) を下回る傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、特定使用成績調査1と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、性別、投与前重症度、罹病期間、気管支喘息病型1（アトピー型、感染型、混合型）、気管支喘息病型2（季節型、通年型、季節型+通年型）、合併症の有無及び併用薬の有無の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度において、「重症」の有効率 81.9% (122/149 例) は「軽症」93.0% (988/1,062 例) に比べて低かった。重症度は喘息症状の程度と頻度の組合せで判定されているため、「重症」集団では治療によるコントロールの困難な症例が多いと考えられ、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。罹病期間において、「1年未満」の有効率 95.3% (824/865 例) に比べて「10年以上」の有効率は 87.2% (334/383 例) と低かった。罹病期間の長い集団においては重症例の割合が相対的に高く（罹病期間別投与前重症度：「1年未満」；「軽症」49.1% < 421/858 例>、「中等症 2」33.6% < 288/858 例>、「中等症 1」13.6% < 117/858 例>、「重症」3.7% < 32/858 例>。「10年以上」；「軽症」27.5% < 105/382 例>、「中等症 2」36.6% < 140/382 例>、「中等症 1」27.0% < 103/382 例>、「重症」8.9% < 34/382 例>）、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。また、罹病期間の長い症例では気道のリモデリングによる喘息の難治化が推定された。気管支喘息病型2（季節型、通年型、季節型+通年型）において、「季節型」の有効率 95.1% (470/494 例) に比

べて「通年型」の有効率は 89.9% (1,330/1,480 例) と低かった。また、併用薬の有無において、併用薬「無」の有効率 96.7% (119/123 例) に比べて併用薬「有」の有効率は 91.7% (2,205/2,405 例) と低かった。これら気管支喘息病型 2 の「通年型」及び併用薬の有無の併用薬「有」では、いずれも重症例の割合が相対的に高く (気管支喘息病型 2 別: 「季節型」 2.2% < 11/494 例>、「季節型+通年型」 6.9% < 34/493 例>、「通年型」 6.9% < 102/1,480 例>)。併用薬有無別: 「無」 3.3% < 4/123 例>、「有」 6.0% < 145/2,405 例>)、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。一方、性別、気管支喘息病型 1 別及び合併症の有無別において、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められた理由は明確ではないが、いずれの部分集団の有効率も 90% を超えており臨床的に問題とならないと考えられた。なお、承認時までの臨床試験とは投与期間、患者背景、評価方法等が異なるため直接比較は困難と考えるが、いずれの部分集団の有効率も承認時までの臨床試験の有効率 (55.6%) を下回る傾向は認められなかった。

### 2-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、特定使用成績調査 2 として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

**高齢者 (65 歳以上):** 安全性解析対象症例として 1,204 例、有効性解析対象症例として 1,168 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 3.2% (38/1,204 例) であり、非高齢者の副作用発現率 2.2% (32/1,425 例) との間に大きな違いは認められず、高齢者に特異的な副作用が発現する傾向も認められなかった。また、高齢者の有効率は 91.3% (1,066/1,168 例) であり、非高齢者の有効率 92.4% (1,263/1,367 例) との間に大きな違いは認められなかった。

**腎機能障害を有する患者:** 安全性解析対象症例として 130 例、有効性解析対象症例として 124 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 5.4% (7/130 例) であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 2.5% (60/2,358 例) との間に大きな違いは認められなかった。重篤な副作用は狭心症を合併する患者に発現した動悸 1 件であり、腎機能障害を有する患者において特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者の有効率は 91.9% (114/124 例) であり、腎機能障害を有しない患者の有効率 91.8% (2,098/2,285 例) との間に大きな違いは認められなかった。

**肝機能障害を有する患者:** 安全性解析対象症例として 264 例、有効性解析対象症例として 259 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 3.0% (8/264 例) であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率 2.7% (59/2,224 例) との間に大きな違いは認められなかった。発現した副作用 10 件において肝機能異常 1 件が重篤であり、その他はいずれも非重篤で、肝機能障害を有する患者において特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者の有効率は 91.5% (237/259 例) であり、肝機能障害を有しない患者の有効率 91.9% (1,975/2,150 例) との間に大きな違いは認められなかった。

本調査において妊産婦の安全性及び有効性解析対象症例として 2 例が収集された。2 症例に有害事象の発現は認められなかった。追加情報の収集された 1 例は経膈分娩で出産し、新生児に異常は認められなかった。また、有効率は 100% (2/2 例) であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、本剤の安全性及び有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

## 2-3 特定使用成績調査 3 (長期使用に関する調査): 本剤 5mg チュアブル錠

本剤 5mg チュアブル錠の長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査が実施された。

### 2-3-1 安全性

安全性については、収集された 1,212 例から計 18 例 (契約締結前投与 6 例、過去本剤投与経歴あり 5 例、調査外剤型投与 2 例、本登録外 2 例等) を除外した 1,194 例が解析対象とされた。

安全性解析対象症例の平均年齢は 8.3±2.4 歳（年齢範囲：2～20 歳）、気管支喘息の平均罹病期間は 4.1±3.0 年であり、平均投与期間は 45.9±26.5 週であった。

本調査において、副作用発現率は 0.7%（8/1,194 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験<sup>7</sup>の副作用発現率 2.1%（2/96 例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「皮膚および皮下組織障害」0.3%（3/1,194 例）、「胃腸障害」0.2%（2/1,194 例）等であり、発現した主な基本語別の事象は悪心 2 件等であった。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 3 例 3 件（チック、多形紅斑及び潮紅各 1 件）で、いずれも回復した。重篤な副作用は多形紅斑の 1 例 1 件であり、本剤投与開始約 11 ヶ月後に発現し、3 日後に入院した。本剤の投与は中止され、患者は発現から約 2 週間で回復した。なお、安全性解析対象除外例に有害事象は発現しなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、特定使用成績調査 1 と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われたが、集団間で副作用発現率に大きな違いが認められた背景因子はなかった。

本剤 5mg チュアブル錠が 53 週以上投与された長期投与例 618 例、腎機能障害を有する患者 4 例及び肝機能障害を有する患者 3 例において副作用は発現しなかった。

### 2-3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 49 例（有効性判定不能 37 例、効能・効果外 4 例等）を除いた 1,145 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により特定使用成績調査 1 と同様に実施された。その結果、本調査における有効率は 93.4%（1,069/1,145 例）であった。有効性の評価において、承認時までの臨床試験と本調査では有効性評価基準が異なっていることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、本調査における有効率は承認時までの臨床試験<sup>8</sup>の有効率 73.4%（58/79 例）を下回る傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、特定使用成績調査 1 と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、入院・外来、投与前重症度及び罹病期間の各因子について、部分集団間で有効率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

入院・外来において、「入院・外来」の有効率 78.0%（32/41 例）は、「入院」100.0%（2/2 例）、「外来」93.9%（1,032/1,099 例）と比較して低かった。「入院・外来」は「外来」に比べて症例数が少ないため臨床的に意味のある差とは考えられないが、「入院・外来」では症状の重い症例の割合が相対的に高く（「入院」0.0%＜0/2 例＞、「外来」2.5%＜27/1,099 例＞、「入院・外来」9.8%＜4/41 例＞）、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。投与前重症度において、「軽症」の有効率 95.0%（570/600 例）に比べて「重症」の有効率は 87.1%（27/31 例）と低かった。「重症」集団には治療によるコントロールの困難な症例が多いと考えられ、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。罹病期間において、「1 年未満」の有効率 96.8%（180/186 例）に比べて「10 年以上」の有効率は 86.8%（33/38 例）と低かった。「10 年以上」では症状の重い症例の割合が相対的にやや高く（罹病期間別投与前重症度：「1 年未満」；「軽症」62.9%＜117/186 例＞、「中等症」36.6%＜68/186 例＞、「重症」1.0%＜1/186 例＞。「10 年以上」；「軽症」57.9%＜22/38 例＞、「中等症」39.5%＜15/38 例＞、「重症」2.6%＜1/38 例＞）、有効率に影響を及ぼしたと考えられた。また、罹病期間の長い症例では気道のリモデリングによる喘息の難治化が推定された。なお、承認時までの臨床試験とは投与期間、患者背景、評価方法等が異なるため直接比較は困難と考えるが、これらのいずれの部分集団の有効率も承認時までの臨床試験の有効率（73.4%）を下回らなかった。

本剤 5mg チュアブル錠が 53 週以上投与された長期投与例 604 例の有効率は 93.7%（566/604

<sup>7</sup>薬物動態試験以降の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験

<sup>8</sup>第 II 相オープン試験以降の臨床試験

例)であり、投与期間により有効率に大きな相違は認められなかった。なお、長期投与例の有効率は、承認時までの長期投与試験<sup>9</sup>とは投与期間、患者背景、評価方法等が異なるため直接比較は困難と考えるが、長期投与試験の有効率 80.9% (38/47 例)を下回る傾向は認められなかった。

特別な背景を有する患者について、腎機能障害を有する患者4例及び肝機能障害を有する患者3例が収集された。腎機能障害又は肝機能障害を有する患者の有効率はいずれも100.0%であり、腎機能障害を有しない患者の有効率93.5% (1,056/1,129例)、肝機能障害を有しない患者の有効率93.5% (1,057/1,130例)と大きな相違は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤 5mg チュアブル錠の長期使用において安全性及び有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤 5mg チュアブル錠の長期使用時の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

#### 3-1 製造販売後臨床試験 1 (長期投与試験) : 本剤 5mg チュアブル錠

本剤5mgチュアブル錠(以下、「本製剤」)の長期投与に関する安全性と有効性を検討する目的で、小児気管支喘息患者を対象とする製造販売後臨床試験が多施設共同オープン試験として実施された。本試験では、本製剤の長期投与試験において安全性及び有効性を検討(治療期)後、本製剤の服薬を患者及び保護者(代諾者)が希望する場合に市販時まであるいは患者が15歳になるまでのいずれか早い日まで継続提供された(継続提供期)。長期投与試験を完了した43例中33例が継続提供を受け、全例が安全性及び有効性解析対象症例とされた。平均投与日数は $321.7 \pm 120.3$ 日(112~579日)であった。

##### 3-1-1 安全性

安全性の評価は、担当医師により継続提供期終了時又は中止時に概括安全度が「安全性に問題なし、ほぼ安全、安全性に問題あり、安全ではない、判定不能」の5段階で評価され、「安全性に問題なし」の症例比率が安全率とされた。その結果、本試験における安全率は100.0% (33/33例)であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本試験における安全率は、小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相オープン試験の安全率97.4% (38/39例)及び成人の長期投与試験<sup>10</sup>の安全率79.3% (73/92例)を下回る傾向は認められなかった。

本試験において、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のいずれにおいても副作用は認められず、死亡例はなかった。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を合わせた有害事象発現率は97.0% (32/33例)であった。自覚症状・他覚所見及び身体徴候の器官別大分類別における主な有害事象発現率は、「感染症および寄生虫症」84.8% (28/33例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」63.6% (21/33例)、「胃腸障害」57.6% (19/33例)、「皮膚および皮下組織障害」36.4% (12/33例)、「神経系障害」33.3% (11/33例)、「全身障害および投与局所様態」18.2% (6/33例)等であった。発現した主な基本語別の事象は、感冒19件、上気道炎16件、頭痛9件、鼻出血8件及び咽頭痛6件等であり、いずれも成人の臨床試験において報告されており、小児特有の有害事象と考えられなかった。鼻出血の発現率は、本試験では24.2% (8/33例)、成人気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験では0.5% (1/182例)であり、小児患者における発現率は成人患者に比べて高い傾向が認められたものの、いずれの事象も軽度で全例が処置なく回復し、副作用と判定されたものはなかった。重篤な有害事象が5例に発現した。その内訳は、喘息増悪2例、インフルエンザ、マイコプラズマ性肺炎及び呼吸困難各1例で、転帰は回復又は軽快であり、副作用と判定されたものはなかった。なお、有害事象発現率

<sup>9</sup>小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験(治療期)

<sup>10</sup>第Ⅱ相オープン試験(4週間)、長期投与試験(52週間)

は、治験期間を通じて徐々に増加し、20週までに約90%に達したが、有害事象が特定の時期に集中して発現することはなく、長期間投与により特異的に発現する有害事象もなかった。臨床検査値異常変動についての有害事象発現率は21.2%（7/33例）であり、主な事象は白血球数増加4件、尿蛋白増加及び尿沈渣白血球増加各2件等であった。

### 3-1-2 有効性

有効性の評価は、担当医師により継続提供期終了時又は中止時に、最終全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の6段階で評価され、「中等度改善」以上が有効例とされた。その結果、本試験における有効率は84.8%（28/33例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難と考えるが、本試験における有効率は、本試験の治療期<sup>11</sup>12週投与時に評価判定された最終全般改善度の有効率80.9%（38/47例）及び第Ⅱ相オープン試験<sup>12</sup>の有効率62.5%（20/32例）を下回る傾向は認められなかった。

申請者は、本試験成績に基づき、本製剤の安全性及び有効性について以下のように説明した。

本試験の結果、副作用は認められず、臨床上問題となる有害事象は認められなかったことから、小児気管支喘息患者に対する本製剤の長期投与時の忍容性は良好であると考え。また、有効性についても特段の問題は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 3-2 製造販売後臨床試験 2（ケトチフェンとの比較）：本剤 5mg チュアブル錠

本試験について、機構は、本剤細粒4mgの審査報告書（承認日：平成19年7月31日）において検討済みであり、現時点において新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

### 3-3 製造販売後臨床試験 3（吸入ステロイドとの併用）：本剤 5mg チュアブル錠

本試験について、機構は、本剤細粒 4mg の審査報告書（承認日：平成 19 年 7 月 31 日）において検討済みであり、現時点において新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

## 4. 副作用及び感染症

本剤10mg錠について、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は計172例210件（内訳：特定使用成績調査6例6件、自発報告166例204件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は110例119件であり、いずれも重篤であった。その内訳はアレルギー性肉芽腫性血管炎45件、肝機能異常17件、発疹及び発熱各5件等であり、転帰は回復又は軽快94件、未回復14件、不明7件、回復したが後遺症あり4件で、死亡例はなかった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は77例91件であり、いずれも重篤であった。その内訳は血小板減少症4件、食欲不振、喘息、急性肝炎、多形紅斑、横紋筋融解及び血小板数減少各3件等であり、転帰は回復又は軽快72件、未回復13件、回復したが後遺症あり1件、死亡2件及び不明3件であった。

本剤5mgチュアブル錠について、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は17例21件（内訳：特定使用成績調査1例1件、自発報告16例20件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は11例14件であり、いずれも重篤であった。その内訳は肝機能異常4件及び痙攣2件等であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は7例7件であり、いずれも重篤であった。その内訳は睡眠障害、異常行動、ジスキネジー、喘息、血便排泄、多形紅斑及びステイブンス・ジョンソン症候群各1件であり、転帰はいずれも回復であった。

再審査期間終了以降（平成 21 年 6 月 20 日～平成 25 年 2 月 28 日）に機構に報告された、本

<sup>11</sup>小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験（12週間）

<sup>12</sup>小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相オープン試験（4週間）

剤の副作用は37例51件であり<sup>13</sup>、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は24例28件であり、いずれも重篤であった。その内訳はアレルギー性肉芽腫性血管炎8件、痙攣、肝機能異常、紅斑及び多形紅斑各2件等であり、転帰は回復又は軽快14件、回復したが後遺症あり1件、未回復7件及び不明6件であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は15例23件であり、いずれも重篤であった。その内訳は好酸球性肺炎3件、四肢痛及び腎障害各2件等であり、転帰は回復又は軽快13件、未回復1件及び不明9件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

本薬のすべての製剤<sup>14</sup>について再審査期間中に収集された副作用を集計<sup>15</sup>し、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用729例851件（内訳：重篤113件、非重篤738件）のうち主な副作用13項目33事象（好酸球数増加症・好酸球増加症候群・好酸球数増加、血小板減少症・血小板減少、食欲不振・食欲減退、異常行動・絶叫・錯乱状態・睡眠時驚愕・睡眠時随伴症・睡眠障害・夢遊症・譫妄・不相応な情動・泣き、味覚異常、ほてり・潮紅・熱感、呼吸困難・咳嗽・喘息、脱毛症・円形脱毛症、多汗症、排尿困難・排尿異常、遺尿、胸痛・胸部不快感及び血中LDH増加）について新たな対応の必要性について検討した。その結果、「使用上の注意」に「脱毛」を平成24年2月に、「夢遊症」を平成22年3月に、「譫妄、集中力低下、記憶障害」を平成25年8月にそれぞれ追加記載した。その他の副作用については、情報不足や他の要因も考えられ、本剤との関連が明確ではないため、現時点では、記載の必要はないと判断した。また、再審査期間終了後に「使用上の注意」から予測できない未知の副作用として、着色尿（7件）、発声障害、変色歯及び眼瞼浮腫（各6件）の4事象が多く集積されたが、いずれも本剤投与との関連が明確ではないため、現時点では「使用上の注意」に記載の必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に相互作用に関する副作用が2例2件報告された。一例は本剤10mg錠とメキタジンの併用により、口渇、味覚異常、舌炎、食欲不振が発現したものであった。他の一例は本剤5mgチュアブル錠に関するもので、テオフィリンドライシロップを単剤投与していた患者において、喘息症状の改善が認められないためにアムプロキソール塩酸塩ドライシロップ、ツロブテロール塩酸塩ドライシロップに加え本剤5mgチュアブル錠を併用したところ、腹痛と嘔吐の胃腸障害が発現し、テオフィリンドライシロップを中止した結果、症状が回復したものであった。なお、再審査期間中に本剤10mg錠について、トスフロキサシントシル酸塩との併用による薬疹、テオフィリン及びラマトロバンとの併用による全身筋肉痛の2例2件の副作用も収集された。

申請者は、いずれの症例も、患者側の要因等の他の要因の関与も考えられ、本剤と当該併用薬との相互作用であったかは特定困難であり、現時点では新たな対応は行わないこととし、今後も同様の情報を収集し安全性の確保に努める旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承するものの、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

<sup>13</sup>複数の投与剤型を投与された症例や剤型不明の症例が含まれることから、本剤5mg及び10mg錠、本剤5mgチュアブル錠及び細粒4mg投与により発現した副作用が合わせて集計された。

<sup>14</sup>本剤10mg錠（使用理由がアレルギー性鼻炎以外）、本剤5mgチュアブル錠に、モンテルカスト細粒4mg、本剤5mg錠及び本剤10mg錠（使用理由がアレルギー性鼻炎）が加えられた。

<sup>15</sup>複数剤型を服用している場合は、1例1件として集計された。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

平成 24 年 7 月時点で、本剤 10mg 錠は本邦の他 113 ヶ国において、本剤 5mg チュアブル錠は 112 ヶ国において、喘息治療薬として承認されている。

再審査期間中に、国内及び国外における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかったが、安全性に関する措置報告 1 報及びその追加報告 1 報が報告された。

措置報告は、米国食品医薬品局 (FDA) が Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (米メルク社) に、本剤と自殺傾向 (希死念慮、自殺企図) 及び自殺に関する試験成績を精査するよう要請した旨の報告であった。第 1 追加報告は、米メルク社が、6 歳以上の患者を対象としたプラセボ対照臨床試験 41 試験において、自殺念慮が本剤を投与された症例の 0.01% (1/9,929 例) (成人) に認められたものの、自殺行動は認められなかった情報を FDA に提出した旨の報告であった。

再審査終了以降に、再審査期間中に報告された措置報告の追加報告 3 報、新たな措置報告 1 報及びその追加報告 1 報が報告された。再審査期間中に報告された措置報告の第 2 追加報告は、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (本薬、ザフィルルカスト、ジロートン) を服用した一部の患者に精神神経学的な有害事象 (激越、攻撃性、不安、異夢、幻覚、うつ病、不眠、易刺激性、情緒不安、自殺念慮及び自殺行為、振戦) が報告され、FDA がこれらロイコトリエン受容体拮抗薬の製造元に対して米国添付文書の PRECAUTIONS の改訂を要請した旨の報告であった。第 3 追加報告は、Health Canada が承認日から平成 21 年 1 月 31 日までに、本剤使用との関連性が疑われた自殺傾向又は自傷行為に関連する 13 症例、うつ病、敵意又は精神病に関連する 29 症例の報告を受領した旨の報告であり、第 4 追加報告は、FDA が本剤の米国添付文書の PRECAUTIONS の項に精神神経学的事象に関して記載することを承認した旨の報告であった。新たな措置報告は、欧州医薬品委員会 (CHMP) の医薬品安全性監視作業部会 (PhVWP) において、本剤の精神神経学的事象に関連した副作用に関する情報は EU の製品情報に反映されていると結論づけられたが、小児の本剤使用に関するリスクマネジメント計画 (RMP) の提出を要求された旨の報告で、追加報告は、PhVWP が EU 製品情報は適切であると判断し、本剤の小児における精神神経学的事象の厳密な監視、定期的安全性最新報告 (PSUR) を含む医薬品安全性監視活動を行い、小児における精神神経学的事象の監査について最終決定すべきであると結論した旨の報告であった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

本剤の精神神経学的事象に関して、平成 22 年 3 月に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「本剤との因果関係は明らかではないが、うつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。」を、「その他の注意」の項に上記プラセボ対照臨床試験成績の概要を記載し注意喚起を行った。また、平成 25 年 8 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に、「集中力低下、記憶障害、譫妄」を追記して注意喚起している。

機構は、精神神経学的事象について、現時点で必要な注意喚起はなされていると考えるが、今後も関連する副作用等の情報を集積し、本剤との関連についてさらに検討する必要があると考える。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、本剤 10mg 錠の安全性に関する 2 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。

第 1 報<sup>16</sup>は、妊婦への投与、肝機能への影響等の安全性について 3 種類のロイコトリエン受容体拮抗薬を比較検討したもので、本剤は忍容性に問題がなく安全な薬剤と結論付けられた。

<sup>16</sup>Spector S.L., et al., Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2001, 86 (Suppl. 1): 18-23.

第2報<sup>17</sup>は、フルチカゾンとサルメテロールの配合剤と本剤の中等症持続型喘息患者に対する一次緩解維持療法について比較したもので、臨床効果及び安全性ともにフルチカゾンとサルメテロールの配合剤が優れていると結論付けられた。

申請者は、以下のように説明した。第1報は本剤の忍容性に問題がないことを示した内容であった。第2報は、サルブタモールに対する有効性が確認された患者を対象とした試験のため、患者選択には偏りがあり、本剤に不利な試験デザインであった。本結論は一般の喘息患者集団に対して当てはまるとは考えにくく、特段の対応は不要と判断した。

再審査期間終了後、本剤5mgチュアブル錠の有効性に関する研究報告1報が報告された。本報告<sup>18</sup>は、本剤の予防投与は学校の新年度開始時に起こる小児の喘息に対して一貫した改善傾向を示したものの、プラセボと比較して喘息悪化日数の割合の低下に対して有意な効果を示さなかったというものであった。本報告において、多くの患者の喘息は試験開始時に良好にコントロールされており、吸入コルチコステロイド等の治療薬の投与は試験中も継続可能とされ、本剤は喘息状態にかかわらず新年度開始時に投与開始された。申請者は、本報告は新学期に起こり得る喘息悪化の予防という限定された状況において本剤が有効性を示さなかったというものであり、慢性的な喘息に対する一般的な持続投与での有効性が欠如することを意味するものではないと考えられることから、特段の対応は不要と判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

---

<sup>17</sup>Calhoun W.J., et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001, 164: 759-763.

<sup>18</sup>Weiss K.B., et al., Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2010, 105: 174-181.