

再審査報告書

平成 27 年 2 月 20 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シングレア細粒 4mg ② キプレス細粒 4mg
有 効 成 分 名	モンテルカストナトリウム
申 請 者 名	① MSD 株式会社 ② 杏林製薬株式会社
承認の効能・効果	気管支喘息
承認の用法・用量	通常、1歳以上6歳未満の小児にはモンテルカストとして4mg（本剤1包）を1日1回就寝前に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 7 月 31 日
再 審 査 期 間	4 年間

1. 製造販売後調査等について

再審査期間中、下表に示す特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。特定使用成績調査は MSD 株式会社及び杏林製薬株式会社が共同で実施し、製造販売後臨床試験は MSD 株式会社が実施した。なお、以下の記載では、モンテルカストナトリウム製剤を「本剤」、シングレア細粒 4mg 及びキプレス細粒 4mg を「本剤 4mg 細粒」と略す。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	1歳以上5歳未満の患者の長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 20 年 3 月 ～ 平成 23 年 3 月	観 察 期 間	投与開始から 1年以上
施 設 数	344 施設	収 集 症 例 数	1,442 例	目 標 症 例 数	24 週以上の投 与例を 800 例 以上
製造販売後臨床試験					
目 的	本剤 4mg 細粒の継続提供を目的として、本剤 4mg 細粒の承認日以降は製造販売後臨床試験として販売開始時まで実施する。				
調 査 方 式	多施設共同、 非対照、非盲 検試験	試 験 期 間	平成 19 年 7 月 ～ 平成 19 年 10 月	観 察 期 間	承認時から発 売後初回来院 日又は患者が 6 歳になるま で
対 象	長期投与試験に参加した気管支喘息患者（1歳以上6歳未満）のうち、治験薬継続投与を希望した症例				
施 設 数	2 施設	収 集 症 例 数	2 例	目 標 症 例 数	－

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

特定使用成績調査は、1歳以上5歳未満の気管支喘息患者における本剤4mg細粒の長期使用実態下での副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集することを主目的に、平成20年3月から平成23年3月までの期間に連続調査方式にて実施され、344施設から1,442例が収集された。

2-1-1 安全性

安全性については、収集された1,442例から計36例（過去に本剤の投与歴あり9例、重複例及び年齢対象外各6例、未登録及び期間外登録各5例等）を除外した1,406例（登録時：1歳児319例、2歳児328例、3歳児402例及び4歳児357例）が安全性解析対象とされた。投与期間（平均値±標準偏差）は46.5±25.9週であり、74.6%（1,049/1,406例）が24週以上投与された。

本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は0.4%（6/1,406例）であった。年齢別の内訳は、1歳児0.3%（1/319例）、2歳児0.6%（2/328例）、3歳児0.2%（1/402例）及び4歳児0.6%（2/357例）であり、年齢により副作用発現率に差異は認められなかった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験¹の副作用発現率2.2%（3/137例）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副作用は、胃腸炎、動悸、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、紫斑、蕁麻疹及び蛋白尿各1例であった。このうち動悸1例が重篤であった。これらの事象は、承認時までの本剤4mg細粒の臨床試験において認められておらず、本調査において新たに認められたが、動悸（重篤・既知）、胃腸炎及び口腔咽頭不快感（非重篤・未知）を除き、いずれも非重篤で使用上の注意から予測できる副作用であった。本調査において発現した副作用の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例36例に副作用は認められなかった。

長期使用例（本剤4mg細粒使用24週以上）1,049例において、本剤4mg細粒の投与開始24週以降に発現した副作用は、胃腸炎、紫斑、動悸及び蛋白尿の各1例で、動悸を除いて非重篤であり、転帰は、いずれも回復又は軽快であった。

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1例が収集された。本症例に副作用は認められなかった。なお、肝機能障害を有する患者は収集されなかった。

以上より、申請者は、本調査において本剤4mg細粒の安全性に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、以上の申請者の説明を了承し、安全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。

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32例（有効性判定不能27例²、適応外使用5例）を除外した1,374例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により、本剤4mg細粒の投与観察期間終了時に、臨床症状等が総合的に「改善」、「維持³」、「不変³」、「悪

¹ 2歳以上6歳未満小児対象第Ⅱ相非盲検非対照試験（モンテルカスト4mgチュアブル錠、1日1回4週投与、48例）、1歳児小児対象第Ⅱ相非盲検非対照試験（本剤4mg細粒、1日1回4週投与、17例）及び1歳以上6歳未満小児非盲検非対照長期投与試験（本剤4mg細粒、1日1回8週投与、72例）の3試験による併合解析。

² 有効性判定不能理由は、再来院なし10例、有効性に影響を及ぼす併用薬の使用8例、継続内服不能4例、短期間の投与のため判定不能3例等。

³ 本剤投与前に喘息が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場合は「維持」、本剤投与前に喘息が良好にコントロールされておらず、本剤投与後もその状態が持続した場合は「不変」とされた。

化」、「判定不能」の4段階5区分で評価された。

本調査において、総合評価による有効率（「維持」以上の割合）は92.8%（1,275/1,374例）であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性は、喘息症状、併用薬の使用状況、保護者及び患者の印象より全般改善度が「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階6区分で評価され、有効率（「中等度改善」以上の割合）は89.4%（59/66例）であった。

また、本剤4mg細粒が24週以上投与された集団の有効率は93.0%（964/1,037例）、本剤4mg細粒投与24週未満の集団の有効率は92.2%（309/335例）であり、大きな相違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1例が収集され、総合評価により「改善」と判定された。

以上より、申請者は、本調査において、本剤4mg細粒の有効性に特段の問題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し、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

製造販売後臨床試験は、本剤4mg細粒の承認日以降、「MK-0476長期投与試験－乳幼児気管支喘息（1歳以上6歳未満）－」の組み入れ例を対象に本剤4mg細粒の継続提供を目的として、販売開始時まで実施された。本試験において、5歳の患者2例が収集され、いずれの症例においても副作用は認められなかった。また、有効性は、治験薬の継続提供終了後に、喘息症状、併用薬の使用状況、保護者及び患者の印象より、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階6区分で判定され、いずれの症例においても「著明改善」であった。

以上より、申請者は、本剤4mg細粒の安全性及び有効性に関して特段の問題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た。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された、本剤4mg細粒に関する副作用は271例343件（特定使用成績調査6例7件、自発報告265例336件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は17例27件であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は、11例14件であった。内訳は、激越3件、蕁麻疹、痙攣及び発熱各2件、不眠症、傾眠、動悸、肝機能異常及び浮腫各1件であり、転帰は回復10件、未回復1件（肝機能異常）及び不明3件（痙攣、蕁麻疹及び発熱）であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は、10例13件であった。内訳は、譫妄3件、特発性血小板減少性紫斑病2件、糖尿病、絶叫、異常行動、睡眠時随伴症状、泣き、頻脈、脱毛症及び四肢痛各1件であり、転帰は回復11件、未回復1件（脱毛症）及び不明1件（糖尿病）であった。

再審査期間終了以降（平成23年7月31日から平成26年6月30日）に機構に報告された本剤4mg細粒に関する副作用は77例100件（すべて自発報告）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は5例7件であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は4例4件であった。

内訳は、痙攣、激越、皮膚粘膜眼症候群及び蕁麻疹各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 2 件及び不明 2 件（痙攣及び皮膚粘膜眼症候群）であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 3 例 3 件であった。内訳は、肺炎、異常行動、小発作てんかん各 1 件であり、転帰は回復 2 件及び不明 1 件（肺炎）であった。

再審査期間中に過量投与症例⁴における副作用として 8 例 9 件が報告された。いずれも非重篤であり、特有の事象は認められなかった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における本剤の国内副作用集積状況及び定期的安全性最新報告の海外情報を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

再審査期間中において主に集積された本剤の未知の副作用のうち、本剤 4mg 細粒においても副作用情報が集積された「四肢痛」及び「呼吸困難」、集積件数は少なかったものの、国内症例で投与中止後に症状が回復した症例の割合が多かった「腹部膨満」及び「多汗症」について対応を検討した結果、いずれも本剤との因果関係は明確でなく、現時点では新たな安全確保措置を講ずる情報は得られていないと判断した。

再審査期間終了以降（平成 23 年 7 月 31 日から平成 26 年 6 月 30 日）に認められた「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「皮膚粘膜眼症候群」及び「多形紅斑」については、平成 24 年 2 月に添付文書の「重大な副作用」の項に、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を追記し、また、「譫妄」については、平成 25 年 8 月に添付文書の「その他の副作用」の項にせん妄を追記し、それぞれ注意喚起を行った。

機構は、再審査期間中に報告された特発性血小板減少性紫斑病並びに、現在までに本剤で報告された血小板減少の集積を踏まえ、「重大な副作用」の項に血小板減少を注意喚起する添付文書改訂が必要と判断した。機構の判断に基づき、平成 27 年 2 月 17 日に厚生労働省より当該添付文書改訂を指示する安全対策課長通知が発出された。機構は、その他には、本剤の安全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。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査終了以降に本剤 4mg 細粒との薬物相互作用に係る報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

平成 25 年 7 月時点で、本剤 4mg 細粒、モンテルカスト 10mg 錠、モンテルカスト 5mg 錠及びモンテルカスト 5mg チュアブル錠は、米国、欧州を含む 104 カ国において、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等の治療薬として承認されている。そのうち本剤 4mg 細粒は、85 カ国で承認されている。

再審査期間及び再審査期間終了以降に、国内外において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

再審査期間及び再審査期間終了以降に、下表のとおり、海外において適正使用に関する措置報告が 5 件報告された。

⁴ 本剤 4mg 細粒の 1 日用量（4mg）を超える用量を服用 6 例（8mg 投与 5 例、12mg 投与 1 例）、及び 1 歳未満の小児における本剤 4mg 細粒服用 2 例（4mg 投与 1 例、用量不明 1 例）

再審査期間中の海外措置報告一覧

No	公表元	第一報告年月	措置報告の概要
1	米国	平成 21 年 6 月	米国において、ロイコトリエン阻害剤を使用した患者における精神神経系有害事象の情報について調査が行われ、使用上の注意への精神神経系事象への記載が要請された。
2	カナダ	平成 21 年 7 月	カナダ製品モノグラフ (Canadian product monograph) の有害反応セクションが更新され、うつ、自殺傾向、不安が加えられた。
3	欧州	平成 23 年 2 月	欧州において、小児の本剤の使用に関する精神学的行動に関連した副作用の情報を得るため、 risk management plan が要求された。
4	欧州	平成 23 年 3 月	欧州において、小児における精神学的副作用の審査の結果、本剤の精神学的副作用は、現在の EU の製品情報に十分に反映されていると結論づけられた。しかし、いくつかの国において予想以上に小児における精神学的副作用の発現が多かったため、さらなる情報を収集するための risk management plan が要求された。
5	欧州	平成 24 年 1 月	欧州において、 risk management plan (小児における精神学的副作用の用量反応性、リスクファクターの特定、投与過誤及び適応外使用における安全性及び疫学データを踏まえた、精神学的副作用に関する考察。また現行の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策が妥当であるか。) が審査され、EU-pharmacovigilance working party に、将来的な periodic safety update report に精神学的副作用のさらなる総括的な評価が得られるようすることとし、受け入れられた。

これらについて、申請者は以下のように説明している。

精神神経学的事象に対する国内の対応について、申請者は平成 22 年 3 月 23 日付け事務連絡により、平成 22 年 3 月、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「うつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状」を追記し、さらに「その他の注意」の項に「自殺念慮」及び「行動変化に関する事象」について国内外の複数のプラセボ対照臨床試験を統合解析した結果を掲載し注意喚起しており、対応済みである。これ以降に評価された欧州の **risk management plan** において、新たに対応が必要な問題は認められていない。

なお、本邦において、本剤 4mg 細粒承認日以降の平成 19 年 7 月 31 日から平成 26 年 6 月 30 日の期間中に集積された、本剤投与により認められた精神神経学的副作用の発現率⁵は、15 歳未満 21.5% (129/599 例)、15 歳以上 5.4% (36/669 例) であり、15 歳未満における主な精神神経学的副作用は、激越 42 件、不眠症 17 件、異常行動、悪夢各 14 件、夢遊症 11 件、感情不安定 9 件、譫妄 8 件、幻覚 7 件、易刺激性、異常な夢各 5 件、15 歳以上においては、不眠症 11 件、感情不安定 7 件、幻覚 5 件であった。これらのうち、異常行動以外の副作用については、承認時に添付文書に記載済み又はその後添付文書を改訂し注意喚起を行っており、異常行動については、本剤との因果関係の評価するために必要な情報が不足していることから、今後も引き続き情報収集を行う。

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更に検討する必要があると考える。

7. 研究報告

再審査期間中並びに再審査期間満了日以降に、本剤 4mg 細粒の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。同一有効成分を有するモンテルカスト 5mg チュアブル錠に関する研究報告 1 報があり、本報告について、申請者は以下のように説明した。

⁵ 平成 19 年 7 月 31 日～平成 26 年 6 月 30 日の期間中に本剤に関する 1,373 例の副作用が収集され、その内訳は、小児 (15 歳未満) 599 例、成人 (15 歳以上) 669 例、年齢区分不明 105 例であり、年齢区分が明らかな副作用のみから副作用発現率を算出。

本報告は、学校の新学期に起こりうる小児の気管支喘息悪化の予防に関して、モンテルカスト 5mg チュアブル錠がプラセボと比較して有効性を示さなかった旨の報告であった⁶。当該報告における多くの患者は登録時に喘息症状が良好にコントロールされており、また、観察期間中も吸入コルチコステロイド等の治療薬の投与が可能であったこと等から、コントロール不良の気管支喘息に対するモンテルカスト 5mg チュアブル錠の有効性の欠如を意味するものではないと考え、今後も適切な情報収集に努める。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいづれにも該当しない。）と判断した。

以上

⁶ Weiss KB, et al. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2010; 105: 174-181.