

再審査報告書

平成 28 年 1 月 19 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シングレア錠 5mg ② シングレア錠 10mg ③ キプレス錠 5mg ④ キプレス錠 10mg
有 効 成 分 名	モンテルカストナトリウム
申 請 者 名	①・② MSD 株式会社 ③・④ 杏林製薬株式会社
承認の効能・効果	気管支喘息 <u>アレルギー性鼻炎</u>
承認の用法・用量	<気管支喘息> 通常、成人にはモンテルカストとして10mgを1日1回就寝前に経口投与する。 < <u>アレルギー性鼻炎</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。
承 認 年 月 日	1. 平成 13 年 6 月 20 日：「気管支喘息」の効能・効果での承認 2. 平成 20 年 1 月 25 日：「 <u>アレルギー性鼻炎</u> 」の効能追加
再 審 査 期 間	1. 8 年間（平成 13 年 6 月 20 日～平成 21 年 6 月 19 日） 2. 4 年間（平成 20 年 1 月 25 日～平成 24 年 1 月 24 日）

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査等について

再審査期間中、下表に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。いずれも MSD 株式会社及び杏林製薬株式会社が共同で実施した。なお、以下の記載では、モンテルカストナトリウム製剤のうち本審査対象となる、使用理由がアレルギー性鼻炎のシングレア錠 5mg／キプレス錠 5mg 及びシングレア錠 10mg／キプレス錠 10mg を「本剤」、シングレア錠 5mg 及びキプレス錠 5mg を「本剤 5mg 錠」、シングレア錠 10mg 及びキプレス錠 10mg を「本剤 10mg 錠」と略す。

使用成績調査					
目 的	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、使用実態下の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 9 月 ～ 平成 23 年 3 月	観 察 期 間	投与開始から 2 週間以上
施 設 数	192 施設	収 集 症 例 数	736 例	目 標 症 例 数	2 週間以上の 投与例を 600 例以上

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、12週間以上投与したときの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9月 ～ 平成23年3月	観 察 期 間	投与開始から 12週以上
施 設 数	178施設	収 集 症 例 数	655例	目 標 症 例 数	12週以上の投 与例を300例 以上

2. 使用成績調査の概要

2-1 使用成績調査

使用成績調査は、季節性アレルギー性鼻炎患者における本剤の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9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、192施設から736例が収集された。

2-1-1 安全性

収集された736例から計8例（施設が調査への参加を辞退3例、過去にモンテルカストナトリウム製剤の投与歴あり2例、期間外登録、別剤形投与¹及び再来院なし各1例）を除外した728例が安全性解析対象とされた。内訳は本剤5mg錠のみ投与された（以下、「本剤5mg錠投与」）145例、本剤10mg錠のみ投与された（以下、「本剤10mg錠投与」）581例及び本剤5mg及び10mg錠の両剤が投与された（以下、「本剤5mg/10mg錠投与」）2例であった。安全性解析対象症例のうち、95.5%（695/728例）が2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0.3%（2/728例、いずれも本剤10mg錠投与例）であった。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²の副作用発現率4.2%（70/1,678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、傾眠及び下痢各1例であった。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り、転帰は回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例において4例に有害事象が認められ、1例は傾眠（非重篤、本剤との因果関係なし）であり、残りの3例は有害事象ありとされたが、調査への参加を辞退した施設における症例であったため、事象名、本剤との因果関係、重症度等の詳細な情報が収集できなかった。

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、肝機能障害を有する患者6例及び小児（15歳未満）17例が収集されたが、副作用は認められなかった。高齢者（65歳以上）が112例収集され、このうち1例において下痢の副作用（非重篤・既知）が認められた。

以上より、申請者は、本調査において本剤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

¹ 平成27年12月時点で、モンテルカストナトリウムOD錠10mg、モンテルカストナトリウムチュアブル錠5mg及びモンテルカストナトリウム細粒4mgが市販されている。

² 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相比較試験（本剤5mg錠又は本剤10mg錠、1日1回2週投与、628例）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラニルカスト対照無作為化二重盲検並行群間第Ⅲ相比較試験（本剤5mg錠又は本剤10mg錠、1日1回2週投与、919例）及び通年性アレルギー性患者を対象とした非盲検非対照長期投与試験（本剤5mg錠又は本剤10mg錠、1日1回12週投与、131例）の3試験における本剤群の安全性解析対象集団1,678例による併合解析。

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

安全性解析対象症例から計 19 例（調査対象外症例 13 例³、有効性判定不能 6 例⁴）を除外した 709 例が有効性解析対象とされた。内訳は本剤 5mg 錠投与例 142 例、本剤 10mg 錠投与例 565 例及び本剤 5mg/10mg 錠投与例 2 例であった。有効性は、担当医師により、本剤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」⁵、「不変」⁵、「悪化」、「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 95.5%（677/709 例）であった。本剤 5mg 錠投与集団、本剤 10mg 錠投与集団及び本剤 5mg/10mg 投与集団における有効率はそれぞれ 95.8%（136/142 例）、95.4%（539/565 例）及び 100%（2/2 例）であり、異な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、肝機能障害を有する患者 6 例が収集され、いずれの患者集団においても有効率は 100%であった。高齢者（65 歳以上）が 105 例収集され、総合評価による有効率は 98.1%（103/105 例）であり、一方、非高齢者の有効率は 95.0%（574/604 例）であった。小児（15 歳未満）が 17 例収集され、総合評価による有効率は 94.1%（16/17 例）であり、一方、成人（15 歳以上）の有効率は 95.5%（661/692 例）であった。

以上より、申請者は、本調査において、本剤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、以上の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. 特定使用成績調査の概要

3-1 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、通年性アレルギー性鼻炎患者における本剤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9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、178施設から655例が収集された。

3-1-1 安全性

収集された 655 例から計 18 例（期間外登録 12 例、未登録及び再来院なし各 3 例）を除外した 637 例が安全性解析対象とされた。内訳は本剤 5mg 錠投与例 112 例、本剤 10mg 錠投与例 524 例及び本剤 5mg/10mg 錠投与例 1 例であった。投与期間（平均値±標準偏差）は 16.6±11.1 週であり、67.2%（428/637 例）が 12 週以上投与された。

本調査における副作用発現率は 1.1%（7/637 例、いずれも本剤 10mg 錠投与例）であった。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²の副作用発現率 4.2%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、全身性そう痒症 2 例、便秘、胃ポリープ、悪心、傾眠及び筋痙縮各 1 例であった。胃ポリー

³ 通年性鼻炎 10 例、通年性鼻炎と考えられるが、医師がアレルギー性鼻炎と記載した 2 例、好酸球増多性鼻炎 1 例。

⁴ 有効性判定不能理由は、再来院なし 3 例、継続内服不能 2 例、予防的投与のため医師の判断不能 1 例。

⁵ 本剤投与前に症状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」、本剤投与前に症状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。

ブ（非重篤）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、胃ポリープ（不明）を除き、回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

長期使用例（本剤 12 週以上投与例）428 例において、投与開始 12 週以降に副作用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及び肝機能障害を有する患者各 2 例、小児（15 歳未満）37 例、及び妊産婦 1 例が収集されたが、いずれの症例においても副作用は認められなかった。妊産婦においては 8 カ月間投与されていたが、その後の母体及び胎児・新生児への影響に関する情報は得られなかった。高齢者（65 歳以上）が 146 例収集され、このうち 1 例において全身性そう痒症の副作用（非重篤・既知）が認められた。

以上より、申請者は、本調査において本剤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。

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。

3-1-2 有効性

安全性解析対象症例から計 17 例（調査対象外症例 12 例⁶、有効性判定不能 5 例⁷）を除外した 620 例が有効性解析対象とされた。内訳は、本剤 5mg 錠投与例 111 例、本剤 10mg 錠投与例 508 例及び本剤 5mg/10mg 錠投与例 1 例であった。有効性は、担当医師により、本剤の投与観察期間終了時に、使用成績調査と同様に評価された。

本調査において、総合評価による有効率は 93.7%（581/620 例）であった。本剤 5mg 錠投与集団、本剤 10mg 錠投与集団及び本剤 5mg/10mg 錠投与集団における有効率はそれぞれ、93.7%（104/111 例）、93.7%（476/508 例）及び 100%（1/1 例）であり、異なる傾向は認められなかった。

また、本剤が 12 週以上投与された集団の有効率は 96.0%（410/427 例）、本剤投与 12 週未満の集団の有効率は 88.6%（171/193 例）であり、12 週以上投与した集団において有効率が高い傾向が認められた。

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及び肝機能障害を有する患者各 2 例、並びに妊産婦 1 例が収集され、いずれの集団においても有効率は 100%であった。高齢者（65 歳以上）が 144 例収集され、総合評価による有効率は 92.4%（133/144 例）であり、一方、非高齢者の有効率は 94.1%（445/473 例）であった。小児（15 歳未満）が 37 例収集され、有効率は 91.9%（34/37 例）であり、一方、成人（15 歳以上）の総合評価による有効率は 93.8%（544/580 例）であった。

申請者は、本剤投与 12 週未満の集団と比較して投与 12 週以上の集団で有効率が高い傾向にあった点について、12 週未満の集団では有効性が得られる前に投与を中止した症例が含まれていることが要因として考えられることを考察しており、本調査において、本剤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、以上の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。

⁶ 季節性アレルギー性鼻炎 6 例、慢性副鼻腔炎 2 例、並びに季節性鼻炎、血管運動性鼻炎、肥厚性鼻炎及び鼻漏各 1 例。

⁷ 有効性判定不能理由は、短期間の投与のため判定不能及び予防的な投与が行われたため医師の判断不能各 2 例、並びに鼻症状が後鼻漏及び咳症状のため判定不能 1 例。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された、本剤に関する副作用⁸は 308 例 384 件（使用成績調査 5 例 5 件、特定使用成績調査 7 例 7 件、自発報告 296 例 372 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 18 例 22 件であり、その割合は 5.7%（22/384 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、12 例 13 件であった。その内訳は、肝障害 3 件、薬疹 2 件、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、痙攣、感覚鈍麻、全身性皮疹、末梢性浮腫及び肝機能検査異常各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 8 件、未回復 3 件（痙攣、感覚鈍麻、末梢性浮腫）、不明 1 件（薬疹）及び後遺症 1 件（アナフィラキシーショック）であった。アナフィラキシーショックによる後遺症例について、他の被疑薬の可能性もあるため、本剤との関連性は不明と判断された。

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、9 例 9 件であった。その内訳は、呼吸困難 2 件、認知症、血管炎、間質性肺疾患、膵臓障害、多形紅斑、血管性紫斑病及び四肢痛各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 4 件、未回復 1 件（四肢痛）、不明 3 件（認知症、多形紅斑、血管性紫斑病）及び死亡 1 件（間質性肺疾患）であった。間質性肺炎による死亡例について、臨床経過等の情報が不足しており、本剤との関連性は不明と判断された。

再審査期間終了以降（平成 24 年 1 月 25 日から平成 27 年 2 月 28 日）に収集された本剤に関する副作用⁸は 148 例 191 件（自発報告 138 例 180 件、救済基金又は規制当局からの情報 10 例 11 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 15 例 16 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 12 件であった。内訳は、薬疹 3 件、薬物性肝障害及び多形紅斑各 2 件、黄疸、肝機能異常、肝障害、ステイブンス・ジョンソン症候群及び皮膚粘膜眼症候群各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 6 件及び不明 6 件（多形紅斑 2 件、肝障害、薬物性肝障害、皮膚粘膜眼症候群及び薬疹各 1 件）であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 4 例 4 件であった。内訳は、麻疹、意識消失、四肢麻痺及び麻痺性イレウス各 1 件であり、転帰は回復 2 件及び不明 2 件（四肢麻痺及び麻痺性イレウス）であった。

再審査期間中に成人における過量投与症例 3 例⁹において副作用が 2 例 2 件発現した。内訳は、消化不良（20mg/日投与例、非重篤・既知）及び排便回数増加（100mg/日以上投与例、非重篤・未知）各 1 件であった。

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⁸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、未知の副作用のうち 5 件以上集積された事象は、味覚異常 8 件、呼吸困難、脱毛症及び副作用各 5 件であった。脱毛症については、平成 24 年 2 月に添付文書の「その他の副作用」の項に脱毛を追記して注意喚起を行った。味覚異常、呼吸困難及び副作用については、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。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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。

⁸ 使用理由不明を含む。

⁹ 100mg/日以上、60mg/日及び 20mg/日各 1 例。

5. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用に係る報告は1件あり、モンテルカストナトリウム製剤¹⁰との併用によりブロチゾラムの治療効果が減弱した旨の報告であった。再審査終了以降、再審査申請以降も含め、安全性及び有効性に関する相互作用の情報はなかった。

申請者は、以下のように説明した。

ブロチゾラムとの併用に関する報告は、具体的な症状、投与用量、患者背景等の詳細情報が入手できなかった。また、本症例以外にモンテルカストナトリウム製剤とブロチゾラムとの相互作用に関する症例の収集はなく、現時点ではモンテルカストナトリウム製剤とブロチゾラムとの相互作用を評価するための情報が不足していると考えられるため、今後も情報を収集し、安全性の確保に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

モンテルカストナトリウム製剤は平成27年4月時点で、米国、欧州を含む110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。

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。

再審査期間中に、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。

再審査期間中の海外措置報告一覧

No	公表元	第一報報告年月	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、不安が追加された。
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付けられた。しかし、数カ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、追加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、EU-pharmacovigilance working party により、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、並びに現行の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の妥当性。) が審査され、通常の監視活動に加え、精神神経系事象を注意深く監視し、今後のperiodic safety update report においてその結果を報告することとされた。

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、厚生労働省医薬品食品局安全対策課事務連絡(平成22年3月23日付け)に基づき、平成22年3月に、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

¹⁰ 剤形不明。

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、本剤のアレルギー性鼻炎に対する効能・効果の承認日以降の平成 20 年 1 月 25 日～平成 27 年 2 月 28 日の期間に集積された、モンテルカストナトリウム製剤投与により認められた精神神経学的副作用の発現率¹¹は、小児（15 歳未満）において 19.8%（107/540 例）、成人（15 歳以上）において 5.2%（35/668 例）であった。このうち 5 件以上認められた副作用は、小児においては、激越 33 件、不眠症 15 件、異常行動 13 件、悪夢及び夢遊症各 10 件、譫妄及び幻覚各 7 件、感情不安定 6 件、並びに攻撃性 5 件であり、成人においては、不眠症 10 件、感情不安定 7 件及び幻覚 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いる。異常行動については、モンテルカストナトリウム製剤との因果関係を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、モンテルカストナトリウム製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、本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

再審査期間中に同一有効成分を有するモンテルカストナトリウムチュアブル錠 5mg 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。

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、モンテルカストナトリウムチュアブル錠 5mg がプラセボと比較して有効性を示さなかった旨の報告（Weiss KB et al. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 105: 174-181, 2010）であった。当該報告における多くの患児は試験開始時に喘息症状が良好にコントロールされており、また、試験期間中も吸入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本剤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、カテゴリー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

¹¹ 平成 20 年 1 月 25 日～平成 27 年 2 月 28 日の期間中にモンテルカストナトリウム製剤に関する 1,308 例の副作用が収集され、その内訳は、小児（15 歳未満）540 例、成人（15 歳以上）668 例、年齢区分不明 100 例であり、年齢区分が明らかな症例で発現した副作用のみから副作用発現率を算出。