

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）の略語表

略号	名称
FCT	フィルムコーティング錠
CT	チュアブル錠
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
Al-P	血中アルカリホスファターゼ
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ）
ALT（GPT）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナー）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

1.8 添付文書（案） 目次

1.8 添付文書（案）	1.8-1
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	1.8-1
1.8.1.1 効能・効果（案）	1.8-1
1.8.1.2 設定根拠	1.8-1
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	1.8-2
1.8.2.1 用法・用量（案）	1.8-2
1.8.2.2 設定根拠	1.8-2
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	1.8-3
1.8.2.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	1.8-3
1.8.2.3.2 設定根拠	1.8-3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	1.8-4
1.8.3.1 使用上の注意（案）	1.8-4
1.8.3.2 設定根拠	1.8-7
1.8.4 シングレア細粒4 mg 添付文書（案）	
1.8.5 キプレス細粒4 mg 添付文書（案）	

1.8 添付文書（案）

モンテルカストについては、成人の気管支喘息患者を対象とした 10 mg フィルムコーティング錠（FCT）及び 6 歳以上の小児の気管支喘息患者を対象とした 5 mg チュアブル錠（CT）が既に承認され、市販されている。本申請製剤の 4 mg 細粒剤については、対象年齢及び剤型が異なることから、既承認製剤とは別個の添付文書（案）とした。本剤の添付文書（案）については、1.8.4 及び 1.8.5 に添付した。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

気管支喘息

1.8.1.2 設定根拠

小児気管支喘息は、6 歳までに 80～90%が発症することが報告されていることから [5.4.1]、年少の小児に対する早期治療が重要と考え、6 歳未満の小児気管支喘息を対象として、臨床試験を実施した。2 歳以上 6 歳未満に対する開発を先行し、2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）を実施した後に、対象年齢を 1 歳以上 6 歳未満に拡大し、1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）を実施した。

有効性に関しては、C511 試験；5.3.5.2.2 及び C601 試験；5.3.5.2.6 の併合成績より、有効率は 81.7%（89/109 例）であり、6 歳以上小児と類似していた [B201；5.4.8 承認時概要 464 頁及び B601 試験治療期；5.3.5.2.7、有効率：73.4%（58/79 例）]（2.7.3.3.2.2 1 歳以上 6 歳未満小児と 6 歳以上小児の有効性の比較）。

安全性に関して、C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6 を併合した安全率は 96.4%（132/137 例）であり、6 歳以上小児の併合成績 [B201；5.4.8 承認時概要 464 頁、B501；5.4.8 承認時概要 460 頁及び B601 試験治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期 5.3.5.2.8、安全率：97.9%（94/96 例）] と類似していた（2.7.4.2.1.6 安全率）。また、C601 試験；5.3.5.2.6 において、約 2 ヶ月（8 週間）投与した場合の安全性が示された（2.7.6.3）。なお、外国の臨床試験では、最長で 2.8 年（2 歳以上 6 歳未満小児、072EXT 試験；5.3.5.1.2（2.7.6.9））及び 1.2 年（6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児、232 試験；5.3.5.1.4（2.7.6.15））投与した際の安全性が確立されている。

以上のように、本剤は 6 歳未満小児気管支喘息患者において、6 歳以上小児同様の高い有効性及び安全性を示した。したがって、本剤の効能・効果を「気管支喘息」とした。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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 4 mg（本剤 1 包）を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

1.8.2.2 設定根拠

2 歳以上 6 歳未満小児の用量について、本邦及び外国の 6 歳以上小児の薬物動態試験成績をもとに、 $AUC_{0-\infty}$ と体重との関係から回帰分析を実施し、本邦における 2 歳以上 6 歳未満の用量を 4 mg と推定した。また、1 歳の用量については、本邦及び外国の 6 歳以上小児並びに外国の 2 歳以上 6 歳未満小児の薬物動態試験成績をもとに、 $AUC_{0-\infty}$ と体重の関係から回帰分析を実施し、本邦における 1 歳小児の用量を 4 mg と推定した。

本推定用量を用いて、2 歳以上 6 歳未満小児第Ⅱ相オープン試験（C511 試験；5.3.5.2.2）、1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512 試験；5.3.5.2.4）及び 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験（C601 試験；5.3.5.2.6）を実施したところ、血漿中薬物濃度及び臨床反応性（有効性・安全性）が 6 歳以上小児試験成績と類似していた（2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析）。

以上より、1 歳以上 6 歳未満小児の臨床推奨用量は 1 日 1 回 4 mg と設定した。また、喘息の症状は早朝に最も悪化することから、就寝前投与とした。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 体重、年齢、症状等による用量調節をせず、全量を服用すること。
- (2) 開封後直ちに（15 分以内に）服用すること。

1.8.2.3.2 設定根拠

これまで 1 歳以上 6 歳未満の年齢層に使用されている薬剤は、体重による用量調節が行われることが多いが、本剤は 4 mg 一用量であり、体重、年齢、症状等による用量調節を行わないよう注意を促すため、(1) を設定した。

また、光安定性試験（蛍光ランプ）により、無包装でスルホキシド体及びシス異性体の増加、含量の低下及び性状の変化が認められたことより、開封後直ちに（15 分以内に）服用することとした（2.3.P.8 安定性）。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、喘息の悪化時ばかりでなく、喘息が良好にコントロールされている場合でも継続して服用するよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分に説明しておくこと。
- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (6) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時に **Churg-Strauss** 症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- (8) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

2. 副作用

臨床試験（治験）

1) 1 歳以上 6 歳未満の小児

国内で実施された臨床試験において、137 例中 3 例（2.2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は頭痛 1 件、悪心 1 件、皮膚乾燥 1 件、発疹 1 件であった。臨床検査値の異常変動は Al-P 上昇 2 件が認められた。

（参考）

外国で実施された 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験

において、158 例中 8 例 (5.1%) に 9 件の副作用が認められた。副作用は運動過多 4 件 (2.5%)、成長障害 1 件 (0.6%)、便習慣変化 1 件 (0.6%)、嘔吐 1 件 (0.6%)、異夢 1 件 (0.6%)、睡眠障害 1 件 (0.6%) であった。臨床検査値の異常変動は、認められなかった。モンテルカスト群と対照 (標準治療) 群で、臨床的に意味のある差はなかった。

外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験において、364 例中 12 例 (3.3%) に 19 件の副作用が認められた。主な副作用は、口渇 3 件 (0.8%)、頭痛 3 件 (0.8%)、腹痛 2 件 (0.5%)、蕁麻疹 2 件 (0.5%) 等であった。臨床検査値の異常変動は、7 例 (2.0%) に 11 件認められ、主なものは白血球数減少 3 件、AST (GOT) 上昇 2 件等であった。モンテルカスト群と対照 (標準治療) 群で、臨床的に意味のある差はなかった。

2) 6 歳以上の小児 (参考)

国内で実施された臨床試験 (市販後臨床試験を含む) において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回投与された 230 例中 6 例 (2.6%) に 6 件の副作用が認められた。副作用は蕁麻疹様皮疹 1 件、浮動性めまい 1 件、悪心 1 件、頭痛 1 件、月経障害 1 件、感情不安定 1 件であった。臨床検査値の異常変動は、230 例中 6 例 (2.6%) に 8 件認められ、白血球数増加 1 件、総蛋白増加 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件、血中尿素増加 1 件、尿中蛋白陽性 2 件、尿中ウロビリリン陽性 1 件が認められた。6 歳から 14 歳の小児気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験において、安全性が確認された。

外国で実施された小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回投与された 172 例中 10 例 (5.8%) に 13 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 件 (1.7%)、消化不良 2 件 (1.2%)、鼓腸 2 件 (1.2%) 等であった。臨床検査値の異常変動は総ビリルビン上昇 1 件が認められた。

3) 成人 (参考)

国内で実施された臨床試験において、モンテルカストフィルムコーティング錠 1~20 mg を 1 日 1 回投与された 523 例中 46 例 (8.8%) に 66 件の副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 件 (1.7%)、腹痛 7 件 (1.3%)、嘔気 6 件 (1.1%)、胸やけ 5 件 (1.0%)、頭痛 5 件 (1.0%) 等であった。臨床検査値の異常変動は、49 例 (9.4%)、80 件認められ、主なものは ALT (GPT) 上昇 14 件、 γ -GTP 上昇 9 件、Al-P 上昇 8 件等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状（頻度不明）^{注)}：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 血管浮腫（頻度不明）^{注)}：血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）^{注)}：胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注）自発報告あるいは海外において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満
過敏症	瘙痒、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤	皮疹
精神神経系	異夢、易刺激性、情緒不安、痙攣、不眠、幻覚、めまい、感覚異常（しびれ等）、激越	頭痛、傾眠
消化器系	消化不良、口内炎、便秘	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇
筋骨格系	筋痙攣を含む筋痛、関節痛	
その他	出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、倦怠感	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫

注）自発報告あるいは海外において認められている。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の市販後において、妊娠中に本剤を服用した患者から出生した新生児に先天性四肢奇形がみられたとの報告がある。これらの妊婦のほとんどは妊娠中、他の喘息治療薬も服用していた。本剤とこれらの事象の因果関係は明らかにされていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は慎重に投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

（注）本剤の承認用法・用量は、1 歳以上 6 歳未満小児に対してモンテルカストとして 1 日 1 回 4 mg である。

4. 小児等への投与

- (1) 1 歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕
- (2) 6 歳以上の小児に対しては、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回就寝前に投与すること。

5. 適用上の注意

- (1) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
- (2) 本剤は口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物（室温以下）と混ぜて服用することができる。またスプーン 1 杯（約 5 mL）の調製ミルク又は母乳（室温以下）と混ぜて服用することもできる。本剤服用後は水などの飲み物を摂取してもよい。
- (3) 本剤は、開封後直ちに（15 分以内に）服用すること。柔らかい食物、調製ミルク又は母乳と混ぜた場合も、放置せずに直ちに（15 分以内に）服用すること。
- (4) 本剤は、再分包しないこと。

1.8.3.2 設定根拠

本剤は既に外国で市販されていることから、本項の設定に際しては、臨床試験成績や同種同効品の添付文書に加え、外国における本剤の添付文書の記載も参考にして設定した。

また、「禁忌」については、成人及び 6 歳以上小児と同様であると考え、既に承認されている 10 mg FCT 及び 5 mg CT の設定根拠をもとに設定した。

1. 重要な基本的注意

既に承認されている 10 mg FCT 及び 5 mg CT の添付文書の設定根拠をもとに設定した。

(8)については、1 歳以上 6 歳未満の自覚症状を訴える能力を考慮し、十分な観察及び対応を行うよう注意を促すため設定した。

2. 副作用

本邦で承認申請までに実施した 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした治験（C511 試験；5.3.5.2.2、C512 試験；5.3.5.2.4 及び C601 試験；5.3.5.2.6）において、本剤投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を集計し、その成績を記載した。また、本邦の 6 歳以上小児（B201 試験；5.4.8 承認時概要 464 頁、B601 試験治療期；5.3.5.2.7 及び継続提供期 5.3.5.2.8、B701 試験；5.3.5.4.4 及び B702 試験；5.3.5.4.6）及び成人気管支喘息患者（A201 試験；5.4.8 承認時概要 344 頁、A202 試験；5.4.8 承認時概要 354 頁、A301 試験；5.4.8 承認時概要 367 頁、A402 試験；5.4.8 承認時概要 387 頁、A501 試験；5.4.8 承認時概要 416 頁及び A601 試験；5.4.8 承認時概要 422 頁）を対象とした試験並びに外国小児長期投与試験（232 試験；5.3.5.1.4、072EXT 試験；5.3.5.1.2 及び 049 試験；5.4.8 承認時概要 508 頁）において発現した副作用及び臨床検査

1.8 添付文書（案）

値異常変動についても、参考として記載することとした。

2. (1) 重大な副作用

6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験では、重大な副作用は発現していない。しかし、既に承認されている 10 mg FCT 及び 5 mg CT の添付文書に記載されている重大な副作用は、6 歳未満小児でも予想される重大な副作用と考えられるため、本剤の添付文書にも記載することとした。

2. (2) その他の副作用

6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験では、該当する副作用はなかった。しかし、既に承認されている 10 mg FCT 及び 5 mg CT の添付文書に記載されているその他の副作用は、6 歳未満小児でも予想される副作用と考えられるため、本剤の添付文書にも記載することとした。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

既に承認されている 10 mg FCT 及び 5 mg CT の添付文書（本剤申請時）の設定根拠をもとに設定した。

また、外国の市販後データにおいて、妊娠中に本剤を服用した患者から出生した新生児に先天性四肢奇形がみられたとの報告があったことから、2006 年 8 月に 10 mg FCT 及び 5 mg CT の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追加情報を記載した。これらの添付文書の記載を参考に、本剤の添付文書にも記載することとした。

4. 小児等への投与

(1)の項には、1 歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に関しては使用経験がないため、安全性が確立していない旨を記載した。

(2)の項には、臨床試験の結果より 6 歳以上の小児の臨床推奨用量は 5 mg と設定されたため、6 歳以上の小児に関しては 5 mg CT 錠を 1 錠投与するように記載することとした。

5. 適用上の注意

本剤を食後投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は食事の影響を受けなかったことから、食事の有無にかかわらず投与できるとした。

本剤の用法については、口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物とともに混ぜて服用することとした。

本剤をベビーフード（アイスクリーム、にんじん、ごはん、アップルソース等）に混ぜ、室温散光下で放置した結果、少なくとも15分放置後では、分解物量は安全性の確認された 1/10～1/20 の範囲内であった（2.3.P.8.4 食品との安定性）。本結果より、本剤を混ぜる食物は室温以下にし、15 分以内に服用することとした。

また、授乳中の 1 歳小児も対象となることを考慮して、スプーン 1 杯程度（約 5 mL）の室温

以下の調製ミルク又は母乳と混ぜて服用することも可能とした。食物に加え、調製ミルク又は母乳と混ぜて服用する方法も選択できることを示すため、「適用上の注意」に記載した。

本剤を調製ミルク及び母乳に混ぜ、室温散光下で放置した結果、少なくとも 15 分放置後では、分解物量は安全性の確認された 1/10～1/20 の範囲内であった（2.3.P.8.4 食品との安定性）。本結果より、本剤を混ぜる調製ミルク及び母乳は室温以下にし、15 分以内に服用することとした。

また、光安定性試験（蛍光ランプ）により、無包装でスルホキシド体及びシス異性体の増加、含量の低下及び性状の変化が認められたことより、開封後直ちに（15 分以内に）服用することとした（2.3.P.8 安定性）。また、服用後に口腔内に薬剤が残った場合を考慮し、本剤服用後は水などの飲み物を摂取してもよいこととした。

日本標準商品分類番号
87449

ロイコトリエン受容体拮抗薬
◎気管支喘息治療薬◎

貯法：室温保存

使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

シングレア®細粒 4mg

SINGULAIR Fine Granules 4mg
モンテルカストナトリウム細粒

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	シングレア®細粒4 mg
剤形・色調	白色の細粒剤
有効成分の名称	モンテルカストナトリウム
含量：1包中モンテルカストとして	4 mg
添加物	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 Mg

【効能・効果】
気管支喘息

【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4 mg（本剤1包）を1日1回就寝前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 体重、年齢、症状等による用量調節をせず、全量を服用すること。
- (2) 開封後直ちに（15分以内に）服用すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、喘息の悪化時ばかりでなく、喘息が良好にコントロールされている場合でも継続して服用するよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておくこと。
- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。

添付文書（案）

- (5) 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (6) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時に Churg - Strauss 症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- (8) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

2. 副作用

臨床試験（治験）

1) 1 歳以上 6 歳未満の小児

国内で実施された臨床試験において、137 例中 3 例（2.2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は頭痛 1 件、悪心 1 件、皮膚乾燥 1 件、発疹 1 件であった。臨床検査値の異常変動は Al-P 上昇 2 件が認められた。¹⁾

（参考）

外国で実施された 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験²⁾において、158 例中 8 例（5.1%）に 9 件の副作用が認められた。副作用は運動過多 4 件（2.5%）、成長障害 1 件（0.6%）、便習慣変化 1 件（0.6%）、嘔吐 1 件（0.6%）、異夢 1 件（0.6%）、睡眠障害 1 件（0.6%）であった。臨床検査値の異常変動は、認められなかった。モンテルカスト群と対照（標準治療）群で、臨床的に意味のある差はなかった。

外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験³⁾において、364 例中 12 例（3.3%）に 19 件の副作用が認められた。主な副作用は、口渇 3 件（0.8%）、頭痛 3 件（0.8%）、腹痛 2 件（0.5%）、蕁麻疹 2 件（0.5%）等であった。臨床検査値の異常変動は、7 例（2.0%）に 11 件認められ、主なものは白血球数減少 3 件、AST(GOT) 上昇 2 件等であった。モンテルカスト群と対照（標準治療）群で、臨床的に意味のある差はなかった。

2) 6 歳以上の小児（参考）

国内で実施された臨床試験（市販後臨床試験^{4), 5)}を含む）において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回投与された 230 例中 6 例（2.6%）に 6 件の副作用が認められた。副作用は蕁麻疹様皮疹 1 件、浮動性めまい 1 件、悪心 1 件、頭痛 1 件、月経障害 1 件、感情不安定 1 件であった。臨床検査値の異常変動は、230 例中 6 例（2.6%）に 8 件認められ、白血球数増加 1 件、総蛋白増加 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件、血中尿素増加 1 件、尿中蛋白陽性 2 件、尿中ウロビリリン陽性 1 件が認められた。6 歳から 14 歳の小児気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験⁴⁾において、安全性が確認された。

外国で実施された小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁶⁾において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回投与された 172 例中 10 例（5.8%）に 13 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 件（1.7%）、消化不良 2 件（1.2%）、鼓腸 2 件（1.2%）等であった。臨床検査値の異常変動は総ビリルビン上昇 1 件が認められた。

3)成人（参考）

国内で実施された臨床試験において、モンテルカストフィルムコーティング錠 1～20 mg を 1 日 1 回投与された 523 例中 46 例 (8.8%) に 66 件の副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 件 (1.7%)、腹痛 7 件 (1.3%)、嘔気 6 件 (1.1%)、胸やけ 5 件 (1.0%)、頭痛 5 件 (1.0%) 等であった。臨床検査値の異常変動は、49 例 (9.4%)、80 件に認められ、主なものは ALT (GPT) 上昇 14 件、 γ - GTP 上昇 9 件、Al - P 上昇 8 件等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状（頻度不明）^{注)}：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 血管浮腫（頻度不明）^{注)}：血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)^{注)}：胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満
過敏症	瘙痒、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤	皮疹
精神神経系	異夢、易刺激性、情緒不安、痙攣、不眠、幻覚、めまい、感覚異常（しびれ等）、激越	頭痛、傾眠
消化器系	消化不良、口内炎、便秘	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇
筋骨格系	筋痙攣を含む筋痛、関節痛	
その他	出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、倦怠感	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の市販後において、妊娠中に本剤を服用した患者から出生した新生児に先天性四肢奇形がみられたとの報告がある。これらの妊婦のほとんどは妊娠中、他の喘息治療薬も服用していた。本剤とこれらの事象の因果関係は明らかにされていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は慎重に投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

（注）本剤の承認用法・用量は、1 歳以上 6 歳未満小児に対してモンテルカストとして 1 日 1 回 4 mg である。

4. 小児等への投与

- (1) 1 歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕
- (2) 6 歳以上の小児に対しては、モンテルカストチュアブル錠 5 mg を 1 日 1 回就寝前に投与すること。

5. 適用上の注意

- (1) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
- (2) 本剤は口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物（室温以下）と混ぜて服用することができる。またスプーン 1 杯（約 5 mL）の調製ミルク又は母乳（室温以下）と混ぜて服用することもできる。本剤服用後は水などの飲み物を摂取してもよい。
- (3) 本剤は、開封後直ちに（15 分以内に）服用すること。柔らかい食物、調製ミルク又は母乳と混ぜた場合も、放置せずに直ちに（15 分以内に）服用すること。
- (4) 本剤は、再分包しないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 1歳以上6歳未満の小児

1) 国内試験成績

軽症から中等症の1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4 mg を1日1回4週間経口投与した後のモンテルカスト血漿中濃度（1患者あたり投与後1.0～2.1あるいは12.0～20.9時間の1時点）は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg あるいは6歳以上小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5 mg を経口投与したときの平均血漿中濃度推移付近に分布した（図1）。⁷⁾

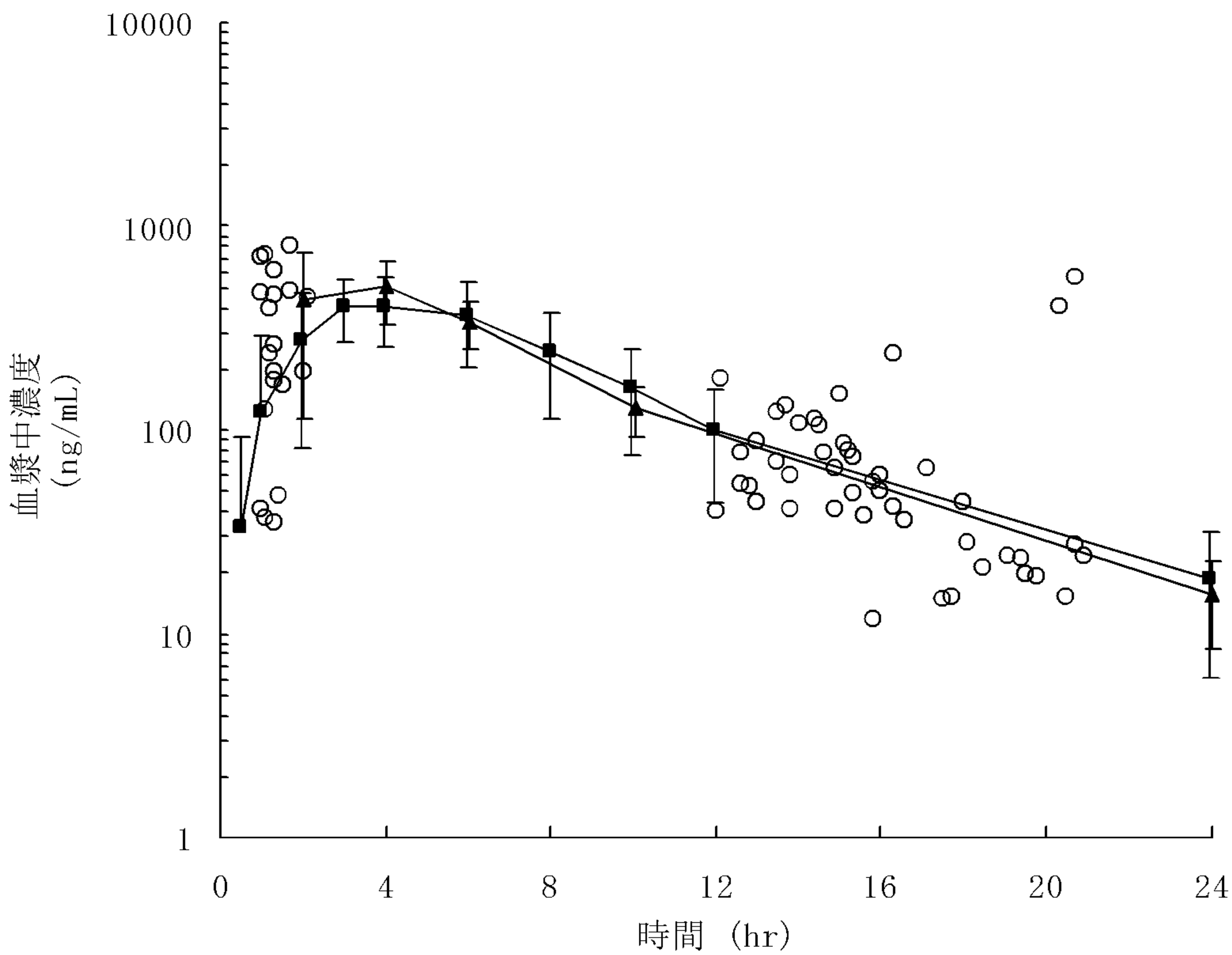


図1 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4 mg を経口投与時のモンテルカスト血漿中濃度

- 1歳以上6歳未満小児気管支患者にモンテルカスト細粒剤4 mg を4週間経口投与時の1患者あたり1時点での血漿中濃度；n=67
- ▲ 6歳以上小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移[平均±標準偏差]；n=8
- 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移[平均±標準偏差]；n=36～44

2) 外国試験成績（参考）

ア．6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間に最高血漿中濃度（Cmax）に到達した。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均比（95％信頼区間）は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg を投与したときに対して6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者では1.26（1.02, 1.54）、6ヵ月以上1歳未満小児気管支喘息患者では1.35（0.97, 1.87）、1歳小児気管支喘息患者では1.18（0.97, 1.44）であった（表1）。

表1 6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4 mg を空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	AUC _{pop} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{pop} の平均比 (95％信頼区間)
6ヵ月以上1歳未満 小児患者（n=12）	3470.9 [499.3]	583.5 [84.8]	2.07 [0.28]	3.24 [0.36]	1.35 (0.97, 1.87)
1歳小児患者（n=14）	3039.3 [212.5]	470.1 [40.7]	2.34 [0.14]	3.48 [0.20]	1.18 (0.97, 1.44)
6ヵ月以上2歳未満 小児患者（n=26）	3226.6 [250.0]	514.4 [43.1]	2.24 [0.14]	3.39 [0.20]	1.26 (1.02, 1.54)
健康成人（n=16）	2569.0 [165.7]	279.0 [26.5]	3.39 [0.20]	4.09 [0.17]	—

母集団薬物動態解析法による推定値〔標準誤差〕（健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg 空腹時単回経口投与時のデータ）

イ．2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠4 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間にCmaxに到達した。健康成人（モンテルカストフィルムコーティング錠10 mg空腹時投与）に対する小児気管支喘息患者のAUC幾何平均比（90％信頼区間）は1.05（0.90, 1.22）であった（表2）。なお、健康成人による試験で、モンテルカストチュアブル錠4 mgとモンテルカスト細粒剤4 mgは生物学的に同等であった。

表2 2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠4 mg を空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	AUC _{pop} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{pop} の平均比 (90％信頼区間)
2歳以上6歳未満 小児患者（n=15）	2721 [164.4]	471.01 [65.27]	2.07 [0.30]	3.17 [0.20]	1.05 (0.90, 1.22)
健康成人（n=16）	2595 [164.5]	283.71 [54.35]	3.36 [0.60]	4.09 [0.09]	—

母集団薬物動態解析法による推定値〔標準誤差〕（健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg 空腹時単回経口投与時のデータ）

(2) 6歳以上15歳未満の小児（国内試験成績 参考）

軽症から中等症の小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5 mgを1日1回7日間食後反復経口投与したとき、1日目は投与後3.1時間、7日目は投与後4.3時間にCmax（630及び628 ng/mL）に達し、消失半減期（t_{1/2}）はいずれもおよそ4時間であった。1日目及び7日目のAUC_{0-24 hr}はそれぞれ4170及び4910 ng・hr/mLであった。血漿中にモンテルカストはほとんど蓄積しないことが示唆された。

(3) 食事の影響（参考）

1) 国内試験成績

健康成人にモンテルカスト細粒剤 4 mg を食後（和食）単回経口投与したとき、空腹時に比べて最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 1.6 時間から 5.0 時間に遅延し、C_{max} は 39%減少した（251.6 ng/mL→154.2 ng/mL）。AUC_{0-∞}は空腹時 1449.1 ng・hr/mL 及び食後 1444.9 ng・hr/mL、t_{1/2}は空腹時 5.1 時間及び食後 4.8 時間であった。

2) 外国試験成績

健康成人にモンテルカスト細粒剤 4 mg を単独あるいはアップルソースと共に単回経口投与したときの AUC_{0-∞}はそれぞれ 1223.1 及び 1225.7 ng・hr/mL であった。

(4) 肝機能障害患者（外国試験成績 参考）

軽度から中等度の肝機能障害のある成人肝硬変患者にモンテルカストフィルムコーティング錠 10 mg を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}は健康成人と比べて 41%増加し、t_{1/2}がわずかに遅延した。

2. 分布

モンテルカストのヒト血漿蛋白との結合率は99.6%であった。モンテルカストは生理的な濃度のアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白質の両方に99%以上結合した。

3. 代謝

ヒトにおけるモンテルカストの主要代謝物はベンジル位のメチレン基の水酸化体及び側鎖メチル基の水酸化体であり、それぞれチトクロームP450（CYP）3A4及び2C9が関与する。更に側鎖メチル基の水酸化体はカルボン酸体まで酸化的代謝を受けることが確認されている。*In vitro*試験により治療時の血漿中濃度では、モンテルカストはCYP3A4、2C9、1A2、2A6、2C19又は2D6を阻害しないことが示された。⁸⁾

また、*in vitro*試験によりモンテルカストはCYP2C8を阻害することが示されたが、*in vivo*においてはモンテルカストは主にCYP2C8で代謝される代表的な薬剤であるロシグリタゾンとの臨床薬物相互作用試験で、CYP2C8を阻害しないことが示された（外国試験成績）。したがって、モンテルカストはCYP2C8で代謝される薬剤（パクリタキセル等）の代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

4. 排泄

(1) 国内試験成績

健康成人にモンテルカストカプセル剤 400 mg を単回経口投与したとき尿中に未変化体は検出されなかった。⁹⁾

(2) 外国試験成績（参考）

健康成人に ¹⁴C 標識モンテルカストカプセル剤 102 mg を単回経口投与した後 5 日間の、糞中及び尿中放射能排泄率はそれぞれ約 86%及び 0.1%であった。¹⁰⁾

5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）

(1) テオフィリン¹¹⁾

健康成人にモンテルカストカプセル剤を高用量（200mg を1日1回あるいは1日3回）で経口投与し、テオフィリンの経口投与（250 mg）あるいは静脈内投与（5 mg/kg）を併用したとき、血漿中テオフィリン濃度の低下が認められたが、モンテルカストフィルムコーティング錠10 mgの経口投与とテオフィリン5 mg/kgの静脈内投与の併用では変化は認められなかった。

(2) プレドニゾン、プレドニゾロン

健康成人にモンテルカストカプセル剤200 mgとプレドニゾン20 mgを経口投与により併用したとき、プレドニゾンのAUC_{0-∞}が有意に低下したが、活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態は変化しなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤200 mgとプレドニゾロン20 mgを静脈内投与により併

添付文書（案）

- 用したとき、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。
- (3) 経口避妊薬¹²⁾（エチニルエストラジオール 35 µg/ノルエチンドロン 1 mg）
- 健康成人にモンテルカストカプセル剤100 mgと経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 µg/ノルエチンドロン 1 mg）を経口投与により併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。
- (4) ジゴキシシン¹³⁾
- 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mgとジゴキシシン0.5 mgを経口投与により併用したとき、免疫反応性ジゴキシシンの薬物動態は影響を受けなかった。
- (5) ワルファリン¹⁴⁾
- 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mgとワルファリン30 mgを経口投与により併用したとき、ワルファリンの血漿中総薬物濃度は影響を受けなかった。また、プロトロンビン時間への影響もなかった。
- (6) フェノバルビタール¹⁵⁾
- 健康成人にフェノバルビタール100 mgを反復経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10 mgを経口投与により併用するとモンテルカストのAUC_{0-∞}は約40%減少した。

(注) 成人における承認用量はモンテルカストとして1回 10 mg である。

(注) 1歳以上6歳未満の小児における承認用量はモンテルカストとして1回4 mgである。

【臨床成績】

1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4 mgを1日1回8週間投与した国内臨床試験⁷⁾の結果は表3のとおりであった。

表3 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験の有効性成績

項目	観察期（実測値）	4 週 [†]	8 週 [†]
小発作回数（回／2 週）	7.98±9.26（66）	-4.03±8.18***（65）	-5.49±8.09***（65）
せきの回数（回／2 週）	19.98±12.91（66）	-6.81±11.91***（65）	-8.54±13.21***（65）
治療点数（点／2 週）	58.28±42.42（66）	-4.17±26.49（65）	-11.80±17.93***（65）

平均±標準偏差、（ ）：例数

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001（観察期との比較、1標本t検定）

† ベースラインからの変化量

小発作回数：軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数

治療点数：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000に基づき、併用薬の使用状況を集計した点数

【薬効薬理】

作用機序

モンテルカストは、システイニルロイコトリエン タイプ1受容体（Cys LT₁受容体）に選択的に結合し、炎症惹起メディエーターであるLTD₄やLTE₄による病態生理学的作用（気管支収縮、血管透過性の亢進、及び粘液分泌促進）を抑制する。この作用機序に基づき、モンテルカストは抗喘息作用として、喘息性炎症の種々の因子を改善する。

1. LT受容体拮抗作用（受容体結合試験）

受容体結合試験（モルモット肺細胞膜、U937 細胞膜及び THP-1 細胞膜）で、LTD₄ の受容体結合を強力に阻害し、その作用は血液成分による影響を受けなかった。LTC₄ 及び LTB₄ に対する受容体拮抗作用は弱かった。¹⁶⁾

2. 気管支収縮抑制作用（摘出臓器及び動物試験）

モルモット摘出気管における LTD₄ の収縮を競合的に阻害した。また、モルモット及びリスザルにおいて LTD₄ 誘発気管支収縮反応に対して強力かつ持続的な阻害作用を示した。一方、モンテルカストは、LTC₄（LTC₄ の代謝を阻害した条件下）による摘出組織の収縮を阻害しなかった。また、モルモットを用いたヒスタミン、アラキドン酸、セロトニン及びアセチルコリン誘発の気管支収縮をほとんど阻害しなかった。¹⁶⁾

3. 抗原誘発による気管支収縮抑制作用

感作した近交系喘息ラット、モルモット及びリスザルの抗原誘発による気管支収縮反応を静脈内投与及び経口投与で抑制した。¹⁶⁾ 海外の臨床試験において、抗原投与による即時型及び遅発型気管支収縮をそれぞれ 75%、57%抑制した。¹⁷⁾

4. 即時型及び遅発型気管支収縮反応に対する抑制作用

感作リスザルの抗原誘発による即時型及び遅発型気管支収縮反応を経口投与で抑制した。¹⁶⁾

5. アナフィラキシーショックに対する抑制作用

感作モルモットの卵アルブミンによるアナフィラキシーショックを部分的に抑制した。

6. 肺機能の改善作用

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、1 秒量及び最大呼気流量を改善した。¹⁸⁾

7. 好酸球に対する効果

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、喀痰中の好酸球比率をプラセボに比べて有意に低下させた。¹⁹⁾ 同様に成人¹⁸⁾、小児患者^{7), 20)} における末梢血好酸球比率も有意に低下させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モンテルカストナトリウム (Montelukast sodium)

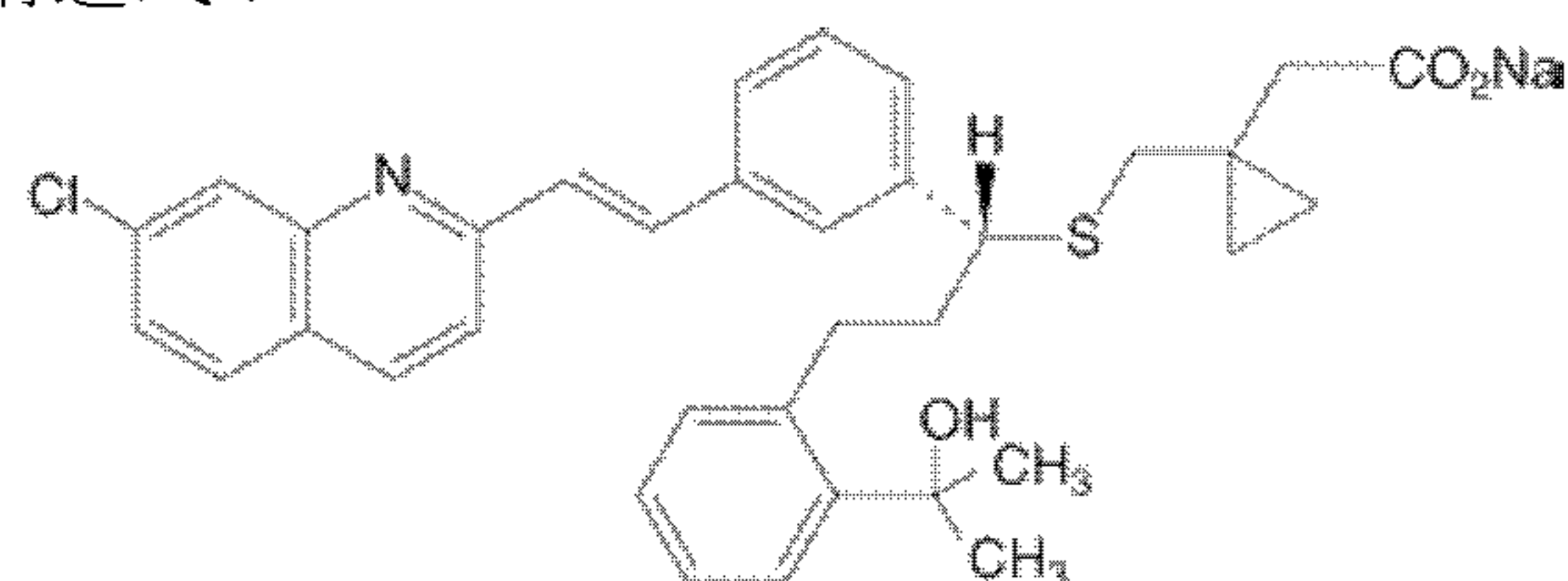
化学名：(+)-1-[[[(*R*)-3-[(*E*)-2-(7-Chloro-2-quinolyl)vinyl]- α -[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenethyl]benzyl]thio]methyl]cyclopropaneacetic acid monosodium salt

分子式：C₃₅H₃₅ClNNaO₃S

分子量：608.18

性状：モンテルカストナトリウムは白色の粉末で、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール（95）又はピリジンに極めて溶解やすく、水又はエチレングリコールに溶解やすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



【包 装】

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Van Adelsberg J. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 167(7):A271, 2003
- 3) Bisgaard, H. et al.: Eur. Respir. J., 16(Suppl 31):307, 2000
- 4) 西間三馨 他：臨床医薬, 21(6):605, 2005
- 5) Kondo, N. et al.: Allergol. Int., 55(3):287, 2006
- 6) Storms, W., et al.: Clin. Exp. Allergy 31:77, 2001
- 7) 古庄卷史 他：臨床医薬, 21(10):1019, 2005
- 8) Chiba, M. et al.: Drug Metab. Dispos., 25(9):1022, 1997
- 9) 大西明弘 他：臨床医薬, 17(4):443, 2001
- 10) Balani, S.K. et al.: Drug Metab. Dispos., 25(11):1282, 1997
- 11) Malmstrom, K. et al.: Am. J. Ther., 5(3):189, 1998
- 12) Schwartz, J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 61(2):162, 1997
- 13) Depre, M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 39(9):941, 1999
- 14) Van Hecken, A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 39(5):495, 1999
- 15) Holland, S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 63(2):231, 1998
- 16) Jones, T.R. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol., 73(2):191, 1995
- 17) Diamant, Z. et al.: Clin. Exp. Allergy, 29(1):42, 1999
- 18) 宮本昭正 他：臨床医薬, 17(4):577, 2001
- 19) Minoguchi, K. et al.: Chest, 121(3):732, 2002
- 20) 古庄卷史 他：臨床医薬, 17(4):609, 2001

日本標準商品分類番号
87449

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

指定医薬品

ロイコトリエン受容体拮抗剤
気管支喘息治療剤

キプレス[®] 細粒4mg

KIPRES[®] Fine Granules

（モンテルカスト細粒）

承認番号	XXXXXXXX
薬価収載	XXXXXXXX
販売開始	XXXXXXXX
国際誕生	1997年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量 （1包中）	モンテルカスト 4mg
添加物	D－マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
剤形	細粒剤
色調	白色
識別コード	X X X

【効能・効果】

気管支喘息

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 体重、年齢、症状等による用量調節をせず、全量を服用すること。
2. 開封後直ちに（15分以内に）服用すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、喘息の悪化時ばかりでなく、喘息が良好にコントロールされている場合でも継続して服用するよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておくこと。
- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起きている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (6) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時にChurg-Strauss症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

- (8) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

2. 副作用

- ・1歳以上6歳未満の小児

国内で実施された臨床試験において、137例中3例(2.2%)に4件の副作用が認められた。副作用は頭痛1件、悪心1件、皮膚乾燥1件、発疹1件であった。臨床検査値の異常変動はAl-P上昇2件が認められた¹⁾。（承認時）（参考）

外国で実施された6ヵ月以上32ヵ月未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験²⁾において、158例中8例(5.1%)に9件の副作用が認められた。副作用は運動過多4件(2.5%)、成長障害1件(0.6%)、便習慣変化1件(0.6%)、嘔吐1件(0.6%)、異夢1件(0.6%)、睡眠障害1件(0.6%)であった。臨床検査値の異常変動は、認められなかった。モンテルカスト群と対照（標準治療）群で、臨床的に意味のある差はなかった。

外国で実施された2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験³⁾において、364例中12例(3.3%)に19件の副作用が認められた。主な副作用は、口渇3件(0.8%)、頭痛3件(0.8%)、腹痛2件(0.5%)、蕁麻疹2件(0.5%)等であった。臨床検査値の異常変動は、7例(2.0%)に11件認められ、主なものは白血球数減少3件、AST(GOT)上昇2件等であった。モンテルカスト群と対照（標準治療）群で、臨床的に意味のある差はなかった。

- ・6歳以上の小児（参考）

国内で実施された臨床試験（市販後臨床試験^{4),5)}を含む）において、モンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回投与された230例中6例(2.6%)に6件の副作用が認められた。副作用は蕁麻疹様皮疹1件、浮動性めまい1件、悪心1件、頭痛1件、月経障害1件、感情不安定1件であった。臨床検査値の異常変動は、230例中6例(2.6%)に8件認められ、白血球数増加1件、総蛋白増加1件、血中ビリルビン増加1件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1件、血中尿素増加1件、尿中蛋白陽性2件、尿中ウロビリリン陽性1件が認められた。6歳から14歳の小児気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験⁴⁾において、安全性が確認された。

外国で実施された小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁶⁾において、モンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回投与された172例中10例(5.8%)に13件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛3件(1.7%)、消化不良2件(1.2%)、鼓腸2件(1.2%)等であった。臨床検査値の異常変動は総ビリルビン上昇1件が認められた。

・成人（参考）

国内で実施された臨床試験において、モンテルカストフィルムコーティング錠1～20mgを1日1回投与された523例中46例(8.8%)に66件の副作用が認められた。主な副作用は下痢9件(1.7%)、腹痛7件(1.3%)、嘔気6件(1.1%)、胸やけ5件(1.0%)、頭痛5件(1.0%)等であった。臨床検査値の異常変動は、49例(9.4%)、80件に認められ、主なものはALT(GPT)上昇14件、 γ -GTP上昇9件、Al-P上昇8件等であった。（キプレス錠10の承認時）

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状（頻度不明）^{注)}

アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 血管浮腫（頻度不明）^{注)}

血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）^{注)}

胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注)：自発報告あるいは海外において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症	皮疹	痒疹、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤
精神神経系	頭痛、傾眠	異夢、易刺激性、情緒不安、痙攣、不眠、幻覚、めまい、感覚異常（しびれ等）、激越
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐	消化不良、口内炎、便秘
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、総ビリルビン上昇	
筋骨格系		筋痙攣を含む筋痛、関節痛
その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫	出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、倦怠感

注)：自発報告あるいは海外において認められている。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の市販後において、妊娠中に本剤を服用した患者から出生した新生児に先天性四肢奇形がみられたとの報告がある。これらの妊婦のほとんどは妊娠中、他の喘息治療薬も服用していた。本剤とこれらの事象の因果関係は明らかにされていない。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は慎重に投与すること。
〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

注)：本剤の承認用法・用量は、1歳以上6歳未満小児に対してモンテルカストとして1日1回4mgである。

4. 小児等への投与

(1) 1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していない。

〔国内での使用経験がない。〕

(2) 6歳以上の小児に対しては、モンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回就寝前に投与すること。

5. 適用上の注意

- (1) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
- (2) 本剤は口に直接入れるか、スプーン1杯程度の柔らかい食物（室温以下）と混ぜて服用することができる。またスプーン1杯（約5mL）の調製ミルク又は母乳（室温以下）と混ぜて服用することもできる。本剤服用後は水などの飲み物を摂取してもよい。
- (3) 本剤は、開封後直ちに（15分以内に）服用すること。柔らかい食物、調製ミルク又は母乳と混ぜた場合も、放置せずに直ちに（15分以内に）服用すること。
- (4) 本剤は、再分包しないこと。

【薬物動態】

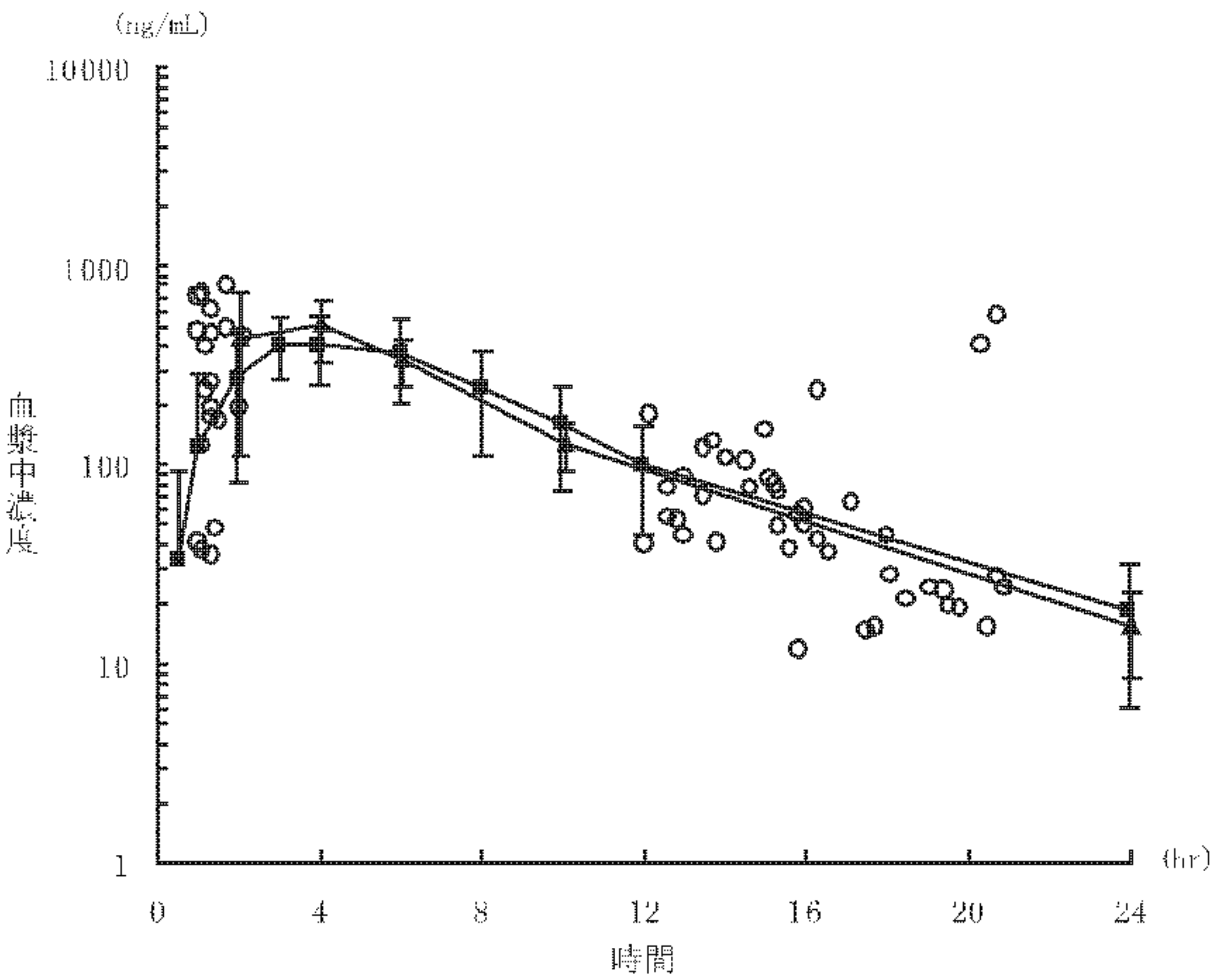
1. 血中濃度

(1) 1歳以上6歳未満の小児

1) 国内試験成績

軽症から中等症の1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを1日1回4週間経口投与した後のモンテルカスト血漿中濃度（1患者あたり投与後1.0～2.1あるいは12.0～20.9時間の1時点）は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgあるいは6歳以上小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5mgを経口投与したときの平均血漿中濃度推移付近に分布した（図1）⁷⁾。

図1 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを経口投与時のモンテルカスト血漿中濃度



○ 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを4週間経口投与時の1患者あたり1時点での血漿中濃度；n=67

■ 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを単回経口投与時の血漿中濃度推移[平均±標準偏差]；n=36～44

▲ 6歳以上小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5mgを単回経口投与時の血漿中濃度推移[平均±標準偏差]；n=8

2) 外国試験成績（参考）

・6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間に最高血漿中濃度(Cmax)に到達した。血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC)の幾何平均比（95%信頼区間）は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを投与したときに対して6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者では1.26(1.02, 1.54)、6ヵ月以上1歳未満小児気管支喘息患者では1.35(0.97, 1.87)、1歳小児気管支喘息患者では1.18(0.97, 1.44)であった（表1）。

表1 6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	AUC _{pop} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{pop} の平均 比 (95%信頼区 間)
6ヵ月以上 1歳未満 小児患者 (n=26)	3470.9 [499.3]	583.5 [84.8]	2.07 [0.28]	3.24 [0.36]	1.35 (0.97, 1.87)
1歳 小児患者 (n=14)	3039.3 [212.5]	470.1 [40.7]	2.34 [0.14]	3.48 [0.20]	1.18 (0.97, 1.44)
6ヵ月以上 2歳未満 小児患者 (n=26)	3226.6 [250.0]	514.4 [43.1]	2.24 [0.14]	3.39 [0.20]	1.26 (1.02, 1.54)
健康成人 (n=16)	2569.0 [165.7]	279.0 [26.5]	3.39 [0.20]	4.09 [0.17]	—

母集団薬物動態解析法による推定値〔標準誤差〕（健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠10mg空腹時単回経口投与時のデータ）

・2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠4mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間にCmaxに到達した。健康成人（モンテルカストフィルムコーティング錠10mg空腹時投与）に対する小児気管支喘息患者のAUC幾何平均比（90%信頼区間）は1.05(0.90, 1.22)であった（表2）。なお、健康成人による試験で、モンテルカストチュアブル錠4mgとモンテルカスト細粒剤4mgは生物学的に同等であった。

表2 2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠4mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	AUC _{pop} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{pop} の平均 比 (90%信頼区 間)
2歳以上 6歳未満 小児患者 (n=15)	2721 [164.4]	471.01 [65.27]	2.07 [0.30]	3.17 [0.20]	1.05 (0.90, 1.22)
健康成人 (n=16)	2595 [164.5]	283.71 [54.35]	3.36 [0.60]	4.09 [0.09]	—

母集団薬物動態解析法による推定値〔標準誤差〕（健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠10mg空腹時単回経口投与時のデータ）

- (2)6歳以上15歳未満の小児（国内試験成績 参考）
軽症から中等症の小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回7日間食後反復経口投与したとき、1日目は投与後3.1時間、7日目は投与後4.3時間にCmax(630及び628ng/mL)に達し、消失半減期(t_{1/2})はいずれもおよそ4時間であった。1日目及び7日目のAUC₀₋₂₄はそれぞれ4170及び4910ng・h/mLであった。血漿中にモンテルカストはほとんど蓄積しないことが示唆された。
- (3)食事の影響（参考）
1)国内試験成績
健康成人にモンテルカスト細粒剤4mgを食後（和食）単回経口投与したとき、空腹時に比べて最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は1.6時間から5.0時間に遅延し、Cmaxは39%減少した(251.6ng/mL→154.2ng/mL)。AUC_{0-∞}は空腹時1449.1ng・h/mL及び食後1444.9ng・h/mL、t_{1/2}は空腹時5.1時間及び食後4.8時間であった。
- 2)外国試験成績
健康成人にモンテルカスト細粒剤4mgを単独あるいはアップルソースと共に単回経口投与したときのAUCはそれぞれ1223.1及び1225.7ng・h/mLであった。
- (4)肝機能障害患者（外国試験成績 参考）
軽度から中等度の肝機能障害のある成人肝硬変患者にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}は健康成人と比べて41%増加し、t_{1/2}がわずかに遅延した。

- 2．分布
モンテルカストのヒト血漿蛋白との結合率は99.6%であった。モンテルカストは生理的な濃度のアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白質の両方に99%以上結合した。
- 3．代謝
ヒトにおけるモンテルカストの主要代謝物はベンジル位のメチレン基の水酸化体及び側鎖メチル基の水酸化体であり、それぞれチトクロームP450(CYP)3A4及び2C9が関与する。更に側鎖メチル基の水酸化体はカルボン酸体まで酸化的代謝を受けることが確認されている。In vitro試験により治療時の血漿中濃度では、モンテルカストはCYP3A4、2C9、1A2、2A6、2C19又は2D6を阻害しないことが示された⁸⁾。
また、in vitro試験によりモンテルカストはCYP2C8を阻害することが示されたが、in vivoにおいてはモンテルカストは主にCYP2C8で代謝される代表的な薬剤であるロシグリタゾンとの臨床薬物相互作用試験で、CYP2C8を阻害しないことが示された（外国試験成績）。したがって、モンテルカストはCYP2C8で代謝される薬剤（パクリタキセル等）の代謝に影響を及ぼさないと考えられる。
- 4．排泄
(1)国内試験成績
健康成人にモンテルカストカプセル剤400mgを単回経口投与したとき尿中に未変化体は検出されなかった⁹⁾。
(2)外国試験成績（参考）
健康成人に¹⁴C標識モンテルカストカプセル剤102mgを単回経口投与した後5日間の、糞中及び尿中放射能排泄率はそれぞれ約86%及び0.1%であった¹⁰⁾。
- 5．他剤との併用（外国試験成績 参考）
(1)テオフィリン¹¹⁾
健康成人にモンテルカストカプセル剤を高用量（200mgを1日1回あるいは1日3回）で経口投与し、テオフィリンの経口投与(250mg)あるいは静脈内投与(5mg/kg)を併用したとき、血漿中テオフィリン濃度の低下が認められたが、モンテルカストフィルムコーティング錠10mgの経口投与とテオフィリン5mg/kgの静脈内投与の併用では変化は認められなかった。
(2)プレドニゾン、プレドニゾロン
健康成人にモンテルカストカプセル剤200mgとプレドニゾン20mgを経口投与により併用したとき、プレドニゾンのAUC_{0-∞}が有意に低下したが、活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態は変化しなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤200mgとプレドニゾロン20mgを静脈内投与により併用したとき、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。
(3)経口避妊薬¹²⁾（エチニルエストラジオール35μg/ノルエチンドロン1mg）
健康成人にモンテルカストカプセル剤100mgと経口避妊薬（エチニルエストラジオール35μg/ノルエチンドロン1mg）を経口投与により併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。
(4)ジゴキシン¹³⁾
健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgとジゴキシン0.5mgを経口投与により併用したとき、免疫反応性ジゴキシンの薬物動態は影響を受けなかった。
(5)ワルファリン¹⁴⁾
健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgとワルファリン30mgを経口投与により併用したとき、ワルファリンの血漿中総薬物濃度は影響を受けなかった。また、プロトロンビン時間への影響もなかった。
(6)フェノバルビタール¹⁵⁾
健康成人にフェノバルビタール100mgを反復経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10mgを経口投与により併用するとモンテルカストのAUC_{0-∞}は約40%減少した。
（注）成人における承認用量はモンテルカストとして1回10mgである。
（注）1歳以上6歳未満の小児における承認用量はモンテルカストとして1回4mgである。

【臨床成績】

1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを1日1回8週間投与した国内臨床試験⁷⁾の結果は表3のとおりであった。
表3 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験の有効性成績

項目	観察期 (実測値)	4週 ^{\$} (変化量)	8週 ^{\$} (変化量)
小発作回数 (回/2週)	7.98±9.26 (66)	-4.03±8.18 ^{***} ※ (65)	-5.49±8.09 ^{****} (65)
せきの回数 (回/2週)	19.98±12.91 (66)	-6.81±11.91 [※] ^{***} (65)	-8.54±13.21 ^{****} (65)
治療点数 (点/2週)	58.28±42.42 (66)	-4.17±26.49 (65)	11.80±17.93 ^{****} (65)

平均±標準偏差、（ ）：例数

※p<0.05、***p<0.01、****p<0.001（観察期との比較、1標本t検定）

^{\$}ベースラインからの変化量

小発作回数：軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数

治療点数：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000に基づき、併用薬の使用状況を集計した点数

【薬効薬理】

作用機序

モンテルカストは、システイニルロイコトリエン タイプ1受容体（Cys LT₁受容体）に選択的に結合し、炎症惹起メディエーターであるLTD₄やLTE₄による病態生理学的作用（気管支収縮、血管透過性の亢進、及び粘液分泌促進）を抑制する。この作用機序に基づき、モンテルカストは抗喘息作用として、喘息性炎症の種々の因子を改善する。

1. LT受容体拮抗作用（受容体結合試験）

受容体結合試験（モルモット肺細胞膜、U937細胞膜及びTHP-1細胞膜）で、LTD₄の受容体結合を強力に阻害し、その作用は血液成分による影響を受けなかった。LTC₄及びLTB₄に対する受容体拮抗作用は弱かった¹⁶⁾。

2. 気管支収縮抑制作用（摘出臓器及び動物試験）

モルモット摘出気管におけるLTD₄の収縮を競合的に阻害した。また、モルモット及びリスザルにおいてLTD₄誘発気管支収縮反応に対して強力かつ持続的な阻害作用を示した。一方、モンテルカストは、LTC₄（LTC₄の代謝を阻害した条件下）による摘出組織の収縮を阻害しなかった。また、モルモットを用いた、ヒスタミン、アラキドン酸、セロトニン及びアセチルコリン誘発の気管支収縮をほとんど阻害しなかった¹⁶⁾。

3. 抗原誘発による気管支収縮抑制作用

感作した近交系喘息ラット、モルモット及びリスザルの抗原誘発による気管支収縮反応を静脈内投与及び経口投与で抑制した¹⁶⁾。海外の臨床試験において、抗原投与による即時型及び遅発型気管支収縮をそれぞれ75%、57%抑制した¹⁷⁾。

4. 即時型及び遅発型気管支収縮反応に対する抑制作用

感作リスザルの抗原誘発による即時型及び遅発型気管支収縮反応を経口投与で抑制した¹⁶⁾。

5. アナフィラキシーショックに対する抑制作用

感作モルモットの卵アルブミンによるアナフィラキシーショックを部分的に抑制した。

6. 肺機能の改善作用

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、1秒量及び最大呼気流量を改善した¹⁸⁾。

7. 好酸球に対する効果

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、喀痰中の好酸球比率をプラセボに比べて有意に低下させた¹⁹⁾。同様に成人¹⁸⁾、小児患者^{7),20)}における末梢血好酸球比率も有意に低下させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： モンテルカストナトリウム（Montelukast Sodium）[JAN]

化学名： (+)-1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-Chloro-2-quinolyl)vinyl]-α-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenethyl]benzyl]thio]methyl]cyclopropaneacetic acid monosodium salt

分子式： C₃₅H₃₅ClNNaO₃S

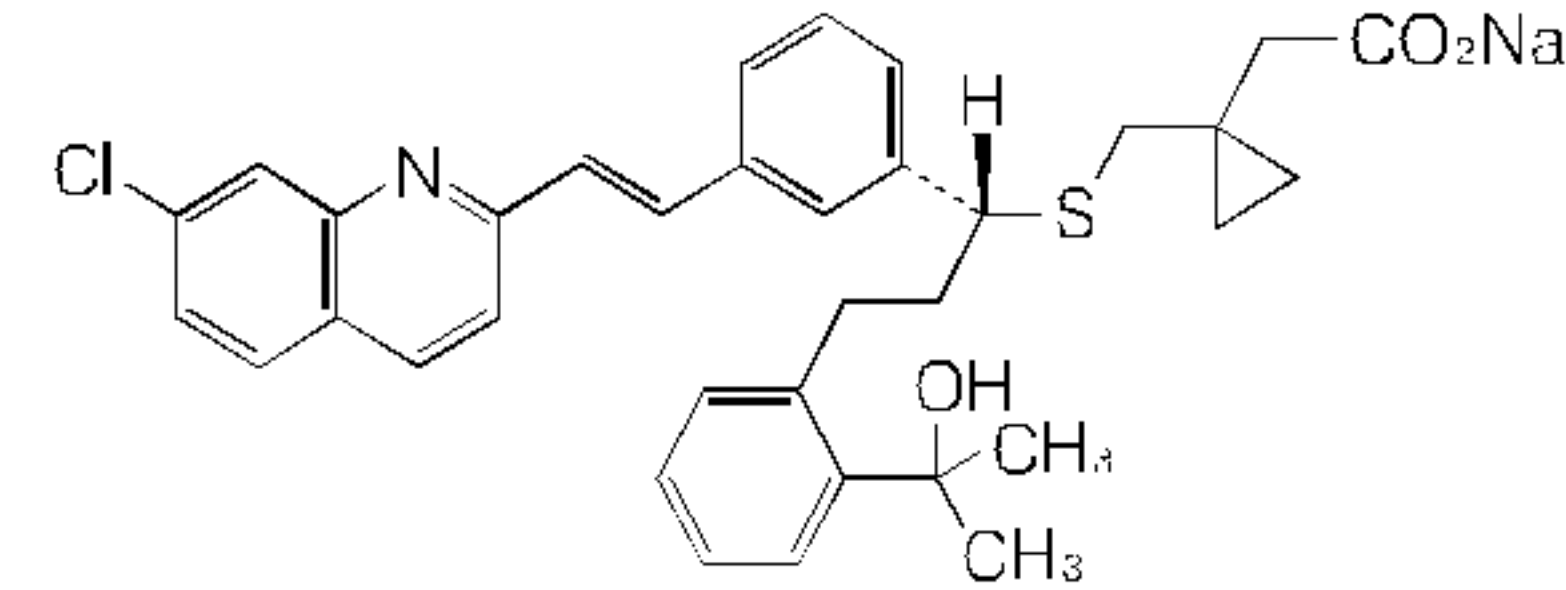
分子量： 608.17

性状： 本品は白色の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール（95）又はピリジンに極めて溶けやすく、水又はエチレングリコールに溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	リン酸塩緩衝液(pH7)	200

化学構造式：



【包装】

XXXX XXXXXXXXXX

【主要文献】

1)社内資料
2)Van, Adelsberg, J., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **167**(7), A271(2003).
3)Bisgaard, H., et al., *Eur. Respir. J.*, **16**(Suppl 31), 307(2000).
4)西間三馨, 他, 臨床医薬, **21**(6),605(2005).
5)Kondo, N., et al., *Allergol. Int.*, **55**(3), 287(2006).
6)Storms, W., et al., *Clin. Exp. Allergy*, **31**, 77(2001).
7)古庄卷史, 他, 臨床医薬, **21**(10),1019(2005).
8)Chiba, M., et al., *Drug Metab. Dispos.*, **25**(9), 1022(1997).
9)大西明弘, 他, 臨床医薬, **17**(4), 443(2001).
10)Balani, S. K., et al., *Drug Metab. Dispos.*, **25**(11), 1282(1997).
11)Malmstrom, K., et al., *Am. J. Ther.*, **5**(3), 189(1998).
12)Schwartz, J., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**(2), 162(1997).
13)Depre, M., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**(9), 941(1999).
14)Van Hecken, A., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**(5), 495(1999).
15)Holland, S., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**(2), 231(1998).
16)Jones, T. R., et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **73**(2), 191(1995).
17)Diamant, Z., et al., *Clin. Exp. Allergy*, **29**(1), 42(1999).
18)宮本昭正, 他, 臨床医薬, **17**(4), 577(2001).
19)Minoguchi, K., et al., *Chest*, **121**(3), 732(2002).
20)古庄卷史, 他, 臨床医薬, **17**(4), 609(2001).

【文献請求先】

杏林製薬株式会社 学術部
〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2-5
電話 0120-409341 03-3293-3412
FAX 03-3293-3475
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地