

2.1 CTD の目次（第 2 部から第 5 部）

2.1 CTD の目次（第 2 部から第 5 部）

第 2 部（モジュール 2） CTD の概要（サマリー）

2.1 CTD の目次（第 2 部から第 5 部）	2.1-1
2.2 緒言	2.2-1
2.3 品質に関する概括資料	
緒言	2.3-1
2.3.S 原薬（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.1 一般情報（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.1.1 名称（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.2 製造（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.2.1 製造業者（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.3 特性（モンテルカストナトリウム、）	2.3-2
2.3.S.4 原薬の管理（モンテルカストナトリウム、）	2.3-3
2.3.S.5 標準品又は標準物質（モンテルカストナトリウム、）	2.3-3
2.3.S.6 容器及び施栓系（モンテルカストナトリウム、）	2.3-3
2.3.S.7 安定性（モンテルカストナトリウム、）	2.3-3
2.3.P 製剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-4
2.3.P.1 製剤及び処方（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤） ...	2.3-6
2.3.P.2 製剤開発の経緯（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-7
2.3.P.2.1 製剤成分	2.3-7
2.3.P.2.2 製剤	2.3-7
2.3.P.2.2.1 製剤設計	2.3-7
2.3.P.2.2.2 過量仕込み	2.3-8
2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質	2.3-9

2.3.P.2.3	製造工程の開発の経緯	2.3-9
2.3.P.2.4	容器及び施栓系	2.3-9
2.3.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	2.3-9
2.3.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	2.3-9
2.3.P.3	製造（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-10
2.3.P.3.1	製造者	2.3-10
2.3.P.3.2	製造処方	2.3-12
2.3.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	2.3-13
2.3.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	2.3-16
2.3.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	2.3-18
2.3.P.4	添加剤の管理（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-20
2.3.P.4.1	規格及び試験方法	2.3-20
2.3.P.4.2	試験方法（分析方法）	2.3-20
2.3.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	2.3-20
2.3.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	2.3-20
2.3.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	2.3-20
2.3.P.4.6	新規添加剤	2.3-20
2.3.P.5	製剤の管理（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-21
2.3.P.5.1	規格及び試験方法	2.3-21
2.3.P.5.2	試験方法（分析方法）	2.3-21
2.3.P.5.2.1	性状	2.3-21
2.3.P.5.2.2	確認試験	2.3-21
2.3.P.5.2.3	純度試験 類縁物質	2.3-22
2.3.P.5.2.4	含量均一性試験	2.3-23
2.3.P.5.2.5	粒度	2.3-23

2.3.P.5.2.6	定量法	2.3-24
2.3.P.5.2.7	検討したが規格に採用しなかった項目の分析方法	2.3-25
2.3.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	2.3-26
2.3.P.5.3.1	確認試験の分析法バリデーション	2.3-27
2.3.P.5.3.2	類縁物質の分析法バリデーション	2.3-27
2.3.P.5.3.3	含量均一性試験の分析法バリデーション	2.3-31
2.3.P.5.3.4	定量法の分析法バリデーション	2.3-33
2.3.P.5.4	ロット分析	2.3-35
2.3.P.5.5	不純物の特性	2.3-36
2.3.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	2.3-36
2.3.P.5.6.1	含量	2.3-36
2.3.P.5.6.2	性状	2.3-36
2.3.P.5.6.3	確認試験	2.3-37
2.3.P.5.6.4	類縁物質	2.3-38
2.3.P.5.6.5	含量均一性試験	2.3-40
2.3.P.5.6.6	粒度	2.3-40
2.3.P.5.6.7	定量法	2.3-40
2.3.P.5.6.8	規格を設定しなかった試験項目	2.3-41
2.3.P.6	標準品又は標準物質（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-44
2.3.P.7	容器及び施栓系（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-45
2.3.P.8	安定性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	2.3-46
2.3.P.8.1	安定性試験のまとめ及び結論	2.3-46
2.3.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	2.3-47
2.3.P.8.3	安定性データ	2.3-47
2.3.P.8.3.1	試験条件	2.3-47
2.3.P.8.3.2	試験方法	2.3-48
2.3.P.8.3.3	試験結果	2.3-48
2.3.P.8.4	食品との安定性	2.3-59
2.3.A	その他	2.3-60
2.3.A.1	製造施設及び設備（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、 [REDACTED]）	2.3-60
2.3.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤、[REDACTED]）	2.3-60
2.3.A.3	新規添加剤	2.3-60
2.3.R	各極の要求資料	2.3-60

2.4	非臨床試験の概括評価	
2.4.1	非臨床試験計画概略	2.4-1
2.4.2	薬理試験	2.4-2
2.4.3	薬物動態試験	2.4-5
2.4.4	毒性試験	2.4-7
2.4.5	総括及び結論	2.4-8
2.4.6	参考文献一覧	2.4-8
2.5	臨床に関する概括評価	
2.5.1	製品開発の根拠	2.5-1
2.5.1.1	本邦及び外国における成人及び6歳以上小児への適応	2.5-2
2.5.1.2	外国における6ヵ月以上6歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.2.1	外国における2歳以上6歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.2.2	外国における6ヵ月以上2歳未満小児の臨床開発	2.5-2
2.5.1.3	本邦における1歳以上6歳未満小児の新規臨床開発	2.5-3
2.5.1.3.1	背景：成人及び6歳以上小児の臨床推奨用量の設定	2.5-3
2.5.1.3.2	1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量の設定	2.5-3
2.5.1.3.2.1	用量推定根拠	2.5-3
2.5.1.3.2.2	血漿中薬物濃度及び臨床反応性の確認	2.5-4
2.5.1.3.3	症例数	2.5-4
2.5.1.3.4	参考とした有効性成績	2.5-4
2.5.1.3.5	参考とした安全性成績	2.5-5
2.5.1.3.6	臨床データパッケージ	2.5-5
2.5.1.3.7	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）	2.5-7
2.5.1.3.8	1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512試験；5.3.5.2.4）	2.5-8
2.5.1.3.9	1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601試験；5.3.5.2.6）	2.5-8
2.5.1.3.10	薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）（C523試験；5.3.1.1.2）	2.5-9
2.5.1.3.11	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）の併合成績	2.5-9
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	2.5-11
2.5.2.1	臨床試験及び使用製剤	2.5-11
2.5.2.2	細粒剤投与時の用量相関性及び食事の影響	2.5-12
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	2.5-13
2.5.3.1	健康成人及び6歳以上小児における薬物動態試験成績	2.5-13
2.5.3.1.1	健康成人における試験成績	2.5-13

2.5.3.1.2	6 歳以上小児における試験成績	2.5-14
2.5.3.1.3	肝機能不全患者における試験成績	2.5-14
2.5.3.1.4	薬物間相互作用	2.5-15
2.5.3.2	1 歳以上 6 歳未満小児における薬物動態試験成績	2.5-15
2.5.3.2.1	小児用量の推定	2.5-15
2.5.3.2.2	1 歳以上 6 歳未満小児における臨床試験成績	2.5-16
2.5.3.3	結論	2.5-16
2.5.4	有効性の概括評価	2.5-17
2.5.4.1	本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験成績	2.5-17
2.5.4.2	本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児と 6 歳以上小児の有効性の比較	2.5-18
2.5.4.3	本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児の年齢及び体重別の有効性	2.5-19
2.5.4.4	本剤の有効性に対する併用薬剤の影響	2.5-22
2.5.4.5	本剤の長期投与時の有効性	2.5-22
2.5.4.6	本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験成績の外国試験成績との比較	2.5-23
2.5.4.7	有効性のまとめ	2.5-24
2.5.5	安全性の概括評価	2.5-25
2.5.5.1	有害事象	2.5-25
2.5.5.1.1	比較的良好とみられる有害事象	2.5-27
2.5.5.1.2	死亡	2.5-29
2.5.5.1.3	その他の重篤な有害事象	2.5-29
2.5.5.1.4	その他の重要な有害事象	2.5-29
2.5.5.1.5	安全率	2.5-30
2.5.5.2	臨床検査値の評価	2.5-30
2.5.5.2.1	治験期間を通しての臨床検査値	2.5-30
2.5.5.2.2	個々の臨床的に重要な異常	2.5-30
2.5.5.3	特別な患者集団及び状況下における安全性	2.5-30
2.5.5.3.1	自覚症状・他覚所見	2.5-30
2.5.5.3.2	臨床検査値異常変動	2.5-31
2.5.5.3.3	過量投与	2.5-31
2.5.5.3.4	薬物乱用	2.5-31
2.5.5.3.5	離脱症状及び反跳現象	2.5-31
2.5.5.4	他のロイコトリエン受容体拮抗薬の使用で発現することが知られている有害事象	2.5-32
2.5.5.5	市販後の使用経験	2.5-32
2.5.5.6	安全性評価のまとめ	2.5-33
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	2.5-34
2.5.6.1	モンテルカストのベネフィット	2.5-34

2.5.6.1.1	1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性	2.5-34
2.5.6.1.2	高い服薬コンプライアンス	2.5-34
2.5.6.2	モンテルカストのリスク	2.5-35
2.5.6.2.1	用法に関連したリスク	2.5-35
2.5.6.2.2	Churg-Strauss 症候群	2.5-36
2.5.6.2.3	食物－薬物及び薬物－薬物相互作用を含む既知又は可能性のある相互作用の患者に対するリスク	2.5-37
2.5.6.3	結論	2.5-37
2.5.7	参考文献	2.5-38
2.6	非臨床試験の概要文及び概要表	
2.6.1	緒言	2.6.1-1
2.6.2	薬理試験の概要文	2.6.2-1
2.6.2.1	まとめ	2.6.2-1
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	2.6.2-1
2.6.2.3	副次的薬理試験	2.6.2-1
2.6.2.4	安全性薬理試験	2.6.2-1
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	2.6.2-1
2.6.2.6	考察及び結論	2.6.2-1
2.6.2.7	図表	2.6.2-1
2.6.3	薬理試験概要表	2.6.3-1
2.6.4	薬物動態試験の概要文	2.6.4-1
2.6.4.1	まとめ	2.6.4-1
2.6.4.2	分析法	2.6.4-1
2.6.4.3	吸収	2.6.4-1
2.6.4.4	分布	2.6.4-1
2.6.4.5	代謝	2.6.4-1
2.6.4.6	排泄	2.6.4-1
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	2.6.4-1
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	2.6.4-1
2.6.4.9	考察及び結論	2.6.4-2
2.6.4.10	図表	2.6.4-2
2.6.5	薬物動態試験概要表	2.6.5-1
2.6.6	毒性試験の概要文	2.6.6-1
2.6.6.1	まとめ	2.6.6-1
2.6.6.2	単回投与毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.3	反復投与毒性試験	2.6.6-1

2.6.6.4	遺伝毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.5	がん原性試験	2.6.6-1
2.6.6.6	生殖発生毒性試験	2.6.6-1
2.6.6.7	局所刺激性試験	2.6.6-1
2.6.6.8	その他の毒性試験	2.6.6-2
2.6.6.9	考察及び結論	2.6.6-2
2.6.6.10	図表	2.6.6-2
2.6.7	毒性試験概要表	2.6.7-1
2.7	臨床概要	
2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	2.7-1
2.7.1.1	背景及び概観	2.7-1
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	2.7-2
2.7.1.2.1	溶出試験	2.7-2
2.7.1.2.2	生物学的同等性試験	2.7-2
2.7.1.2.2.1	生物学的同等性試験 (CT vs. 細粒剤 [非最終製剤]) (090 試験 ; 5.3.1.2.1)	
	[外国試験]	2.7-2
2.7.1.2.2.2	生物学的同等性試験 (CT vs. 細粒剤 [最終製剤]) (183 試験 ; 5.3.1.2.2)	
	[外国試験]	2.7-4
2.7.1.2.3	食事の影響についての検討	2.7-5
2.7.1.2.3.1	アップルソースの影響 (090 試験 ; 5.3.1.2.1) [外国試験]	2.7-5
2.7.1.2.3.2	食事の影響 (和食) (C523 試験 ; 5.3.1.1.2)	2.7-7
2.7.1.2.3.3	食事の影響 (高脂肪食) (183 試験 ; 5.3.1.2.2) [外国試験]	2.7-8
2.7.1.2.4	用量相関性試験 (127 試験 ; 5.3.1.1.3) [外国試験]	2.7-10
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	2.7-12
2.7.1.4	付録	2.7-14
2.7.2	臨床薬理の概要	2.7-16
2.7.2.1	背景及び概観	2.7-16
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	2.7-16
2.7.2.2.1	小児気管支喘息患者での薬物動態	2.7-16
2.7.2.2.1.1	小児用量の推定	2.7-17
2.7.2.2.1.2	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)	2.7-22
2.7.2.2.1.3	1 歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験 (C512 試験 ; 5.3.5.2.4)	2.7-24
2.7.2.2.1.4	1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試験 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6)	2.7-27
2.7.2.2.1.5	2 歳以上 6 歳未満小児単回投与試験 (066 試験 ; 5.3.3.5.1) [外国試験]	
		2.7-31

2.7.2.2.1.6 6 ヶ月以上 2 歳未満小児単回投与試験 (136/138 試験 ; 5.3.3.5.2) [外国試験]	2.7-32
2.7.2.2.2 食事の影響についての検討	2.7-34
2.7.2.2.3 用量相関性試験	2.7-34
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7-34
2.7.2.4 特別な試験	2.7-34
2.7.2.5 付録	2.7-35
2.7.3 臨床的有効性の概要	2.7-37
2.7.3.1 背景及び概観	2.7-37
2.7.3.1.1 1 歳以上 6 歳未満小児に対する開発の要約	2.7-37
2.7.3.1.2 1 歳以上 6 歳未満小児臨床試験デザインの考察	2.7-38
2.7.3.1.2.1 1 歳以上 6 歳未満小児試験と 6 歳以上小児試験の試験条件の比較	2.7-38
2.7.3.1.2.2 本邦 1 歳以上 6 歳未満小児試験と外国 2 歳以上 6 歳未満小児試験の試験条件の比較	2.7-38
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	2.7-40
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7-43
2.7.3.3.1 試験対象集団	2.7-43
2.7.3.3.1.1 1 歳以上 6 歳未満小児試験の患者背景の比較	2.7-43
2.7.3.3.1.2 1 歳以上 6 歳未満小児と 6 歳以上小児の患者背景の比較	2.7-45
2.7.3.3.1.3 本邦 1 歳以上 6 歳未満小児と外国 2 歳以上 6 歳未満小児の患者背景の比較	2.7-47
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	2.7-48
2.7.3.3.2.1 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) と 1 歳以上 6 歳未満小児 (C601 試験 ; 5.3.5.2.6) 成績の比較	2.7-48
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	2.7-49
2.7.3.3.2.3 本邦と外国の 6 歳未満小児試験成績の比較	2.7-52
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	2.7-53
2.7.3.3.3.1 C601 試験 ; 5.3.5.2.6 における 1 歳小児と 2 歳以上 6 歳未満小児との比較	2.7-53
2.7.3.3.3.2 背景因子の違いによる有効性の比較	2.7-54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7-63
2.7.3.4.1 外国の 6 歳未満小児臨床推奨用量の設定法	2.7-63
2.7.3.4.1.1 2 歳以上 6 歳未満小児	2.7-63
2.7.3.4.1.2 6 ヶ月以上 2 歳未満小児	2.7-63
2.7.3.4.2 本邦の 1 歳以上 6 歳未満小児試験用量の推定法	2.7-64
2.7.3.4.2.1 AUC を 1 歳以上 6 歳未満小児用量の推定のパラメータに用いた理由	2.7-64
2.7.3.4.2.2 1 歳以上 6 歳未満小児用量を一用量と推定することの妥当性	2.7-65

2.7.3.4.2.2.1	安全性	2.7-65
2.7.3.4.2.2.2	有効性	2.7-67
2.7.3.4.2.2.3	薬物動態	2.7-68
2.7.3.4.3	本邦の1歳以上6歳未満小児臨床推奨用量の設定法	2.7-68
2.7.3.4.3.1	年長の6歳以上小児と1歳以上6歳未満小児の喘息病態、発症機序及び治療法の類似性の検討	2.7-68
2.7.3.4.3.2	1歳以上6歳未満小児の推定用量の妥当性の確認	2.7-69
2.7.3.4.4	本邦の1歳以上6歳未満小児に対するモンテルカスト4 mg と類薬との有効性における比較	2.7-69
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	2.7-72
2.7.3.6	付録	2.7-74
2.7.4	臨床的安全性の概要	2.7-81
2.7.4.1	医薬品への曝露	2.7-81
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	2.7-81
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	2.7-82
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	2.7-82
2.7.4.1.3.1	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	2.7-82
2.7.4.1.3.2	治験対象集団から除外された患者	2.7-83
2.7.4.2	有害事象	2.7-84
2.7.4.2.1	有害事象の解析	2.7-84
2.7.4.2.1.1	比較的良好にみられる有害事象	2.7-91
2.7.4.2.1.2	死亡	2.7-93
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	2.7-93
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	2.7-94
2.7.4.2.1.5	血漿中モンテルカスト濃度が高値を示した症例における有害事象	2.7-96
2.7.4.2.1.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	2.7-96
2.7.4.2.1.7	6歳以上小児市販後臨床試験における安全性成績	2.7-97
2.7.4.2.1.8	6歳以上小児における有害事象及び副作用のまとめ（5試験に基づく追加解析）	2.7-97
2.7.4.2.1.9	外国の1歳以上6歳未満小児における有害事象及び副作用のまとめ	2.7-98
2.7.4.2.1.10	本邦における本剤長期投与時の安全性	2.7-100
2.7.4.2.1.11	ロイコトリエン受容体拮抗薬で知られる副作用	2.7-100
2.7.4.2.1.12	安全率	2.7-104
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	2.7-104
2.7.4.3	臨床検査値の評価	2.7-105
2.7.4.3.1	治験期間を通しての臨床検査値	2.7-105
2.7.4.3.2	個々の臨床的に重要な異常	2.7-107

2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7-107
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7-108
2.7.4.5.1	内因性要因	2.7-108
2.7.4.5.1.1	自覚症状・他覚所見	2.7-108
2.7.4.5.1.2	臨床検査値異常変動	2.7-108
2.7.4.5.2	外因性要因	2.7-109
2.7.4.5.3	薬物相互作用	2.7-109
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	2.7-110
2.7.4.5.5	過量投与	2.7-110
2.7.4.5.6	薬物乱用	2.7-110
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	2.7-110
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	2.7-110
2.7.4.6	市販後データ	2.7-111
2.7.4.6.1	全世界における市販後の経験	2.7-111
2.7.4.6.1.1	使用患者数	2.7-111
2.7.4.6.1.2	副作用	2.7-112
2.7.4.6.1.3	未知で重篤な副作用	2.7-113
2.7.4.6.1.4	肝機能不全患者	2.7-114
2.7.4.6.1.5	腎機能不全患者	2.7-114
2.7.4.6.1.6	薬物相互作用	2.7-115
2.7.4.6.1.7	薬物過量投与	2.7-115
2.7.4.6.1.8	死亡	2.7-115
2.7.4.6.1.9	Churg-Strauss 症候群（以下、CSS）	2.7-117
2.7.4.6.2	本邦における使用経験	2.7-120
2.7.4.6.2.1	本邦における使用患者数	2.7-120
2.7.4.6.2.2	本邦における副作用	2.7-121
2.7.4.6.2.3	本邦における重篤な副作用	2.7-121
2.7.4.6.2.4	本邦における肝機能不全患者	2.7-125
2.7.4.6.2.5	本邦における腎機能不全患者	2.7-125
2.7.4.6.2.6	本邦における薬物相互作用	2.7-126
2.7.4.6.2.7	本邦における薬物過量投与	2.7-126
2.7.4.6.2.8	本邦における死亡	2.7-126
2.7.4.6.2.9	本邦における CSS	2.7-127
2.7.4.6.3	外国における副作用（臨床試験、市販後調査及び自発報告）	2.7-127
2.7.4.6.4	市販後の副作用報告状況における国内外の安全性プロファイルの比較	2.7-127
2.7.4.6.5	結論	2.7-130
2.7.4.7	付録	2.7-131

2.7.5	参考文献	2.7-291
2.7.6	個々の試験のまとめ	2.7-293
2.7.6.1	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）	2.7-293
2.7.6.2	1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験（C512試験；5.3.5.2.4）	2.7-315
2.7.6.3	1歳以上6歳未満小児長期投与試験（C601試験；5.3.5.2.6）	2.7-333
2.7.6.4	薬物動態試験（細粒剤投与時の食事の影響）（C523試験；5.3.1.1.2）	2.7-362
2.7.6.5	6歳以上小児長期投与試験（治療期）（B601試験治療期；5.3.5.2.7）	2.7-366
2.7.6.6	6歳以上小児長期投与試験（継続提供期）（B601試験継続提供期；5.3.5.2.8）	2.7-382
2.7.6.7	2歳以上6歳未満小児単回投与試験（066試験；5.3.3.5.1）[外国試験]	2.7-399
2.7.6.8	2歳以上6歳未満小児二重盲検比較試験（072試験；5.3.5.1.1）[外国試験]	2.7-402
2.7.6.9	2歳以上6歳未満小児長期投与試験（072EXT試験；5.3.5.1.2）[外国試験]	2.7-428
2.7.6.10	生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤 [非最終製剤]）（090試験；5.3.1.2.1）[外国試験]	2.7-469
2.7.6.11	用量相関性試験（127試験；5.3.1.1.3）[外国試験]	2.7-473
2.7.6.12	6ヵ月以上2歳未満小児単回投与試験（136/138試験；5.3.3.5.2）[外国試験]	2.7-476
2.7.6.13	6ヵ月以上2歳未満小児二重盲検比較試験（176試験；5.3.5.1.3）[外国試験]	2.7-482
2.7.6.14	生物学的同等性試験（チュアブル錠 vs. 細粒剤 [最終製剤]）（183試験；5.3.1.2.2）[外国試験]	2.7-499
2.7.6.15	6ヵ月以上32ヵ月未満小児長期投与試験（232試験；5.3.5.1.4）[外国試験]	2.7-504
2.7.6.16	6歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験（B701試験；5.3.5.4.4）	2.7-525
2.7.6.17	6歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験（B702試験；5.3.5.4.6）	2.7-550
2.7.6.18	1歳以上6歳未満小児長期投与試験（継続提供期）（C601試験継続提供期；5.3.5.2.9）（平成19年3月までに収集した症例報告書のデータ）	2.7-578

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.1 一般情報（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.1.1 名称（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.2 製造（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.2.1 製造業者（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.3 特性（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	2
3.2.S.4 原薬の管理（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	3
3.2.S.5 標準品又は標準物質（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	3
3.2.S.6 容器及び施栓系（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	3
3.2.S.7 安定性（モンテルカストナトリウム、 [REDACTED] [REDACTED]）	3

3.2.P	製剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	1
3.2.P.1	製剤及び処方（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	3
3.2.P.2	製剤開発の経緯（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	4
3.2.P.2.1	製剤成分（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	4
3.2.P.2.2	製剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	5
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	8
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	11
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	11
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	11
3.2.P.3	製造（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	12
3.2.P.3.1	製造者（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	12
3.2.P.3.2	製造処方（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	14
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	15
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	19
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	21
3.2.P.4	添加剤の管理（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.4.6	新規添加剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	23
3.2.P.5	製剤の管理（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	24

3.2.P.5.1	規格及び試験方法（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	24
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	24
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	32
3.2.P.5.4	ロット分析（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	49
3.2.P.5.5	不純物の特性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	50
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	50
3.2.P.6	標準品又は標準物質（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	62
3.2.P.7	容器及び施栓系（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	62
3.2.P.8	安定性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	63
3.2.P.8.1	安定性試験のまとめ及び結論（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	63
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	65
3.2.P.8.3	安定性データ（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	66
3.2.P.8.4	食品との安定性（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤）	81
3.2.A	その他（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤、 ） 注）	84
注） 3.2.P と 3.2.A は 1 つの報告書としたため、3.2.A には、3.2.P と同じ報告書の（写）を添付した。		
3.2.A.1	製造施設及び設備（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤、 ）	84
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤、 ）	84
3.2.A.3	添加剤（シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg、細粒剤、 ）	84

3.2.R 各極の要求資料.....	84
該当資料なし	

3.3 参考文献	
該当資料なし	

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

該当資料なし

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2 吸収

該当資料なし

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

- 4.3.1 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／キプレスチュアブル錠
5（モンテルカストナトリウム）資料概要

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

表 5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.1.1 MK-476薬物動態試験 ―細粒剤投与時の食事の影響― 治験総括報告書
治験実施計画書番号：RC476C523

5.3.1.1.2 MK-476 薬物動態試験 ―細粒剤投与時の食事の影響― 治験総括報告書
訂正
治験実施計画書番号：RC476C523

5.3.1.1.3 健常成人におけるモンテルカスト（MK-0476）スプリンクルの用量相関性を検討するためのオープン無作為化3期クロスオーバー試験
治験実施計画書番号：127

An Open, Randomized, 3-Period, Crossover Study to Determine The Dose Proportionality of the Montelukast (MK-0476) Sprinkle Formulation in Healthy Adults.

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.2.1 健常成人志願者におけるモンテルカスト（MK-0476）チュアブル錠とスプリンクルの生物学的同等性を検討するためのオープン無作為化3期クロスオーバー試験
治験実施計画書番号：090

An Open, Randomized, 3-Period, Crossover Study to Determine the Bioequivalence of the Chewable and Sprinkle Formulations of Montelukast (MK-0476) in Healthy Adult Volunteers.

5.3.1.2.2 健常成人におけるモンテルカストチュアブル錠とスプリンクルの生物学的同等性及びスプリンクルの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための3期単回投与クロスオーバー試験
治験実施計画書番号：183

A 3-Period, Single-Dose, Crossover Study in Healthy Adult Subjects to Establish the Bioequivalence of the 4 mg Tablet and Sprinkle Formulations of Montelukast, and to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Sprinkle Formulation.

5.3.1.3 *In Vitro* – *In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4.1 HPLCによるヒト血漿中MK-476濃度測定法のバリデーション
試験実施計画書番号：DM#XXXXXXXXXX-2037

5.3.1.4.2 HPLCによるヒト血漿中MK-476濃度測定法に関するバリデーション項目の追加：血漿試料の希釈の影響及びMK-476の標準溶液中安定性
試験実施計画書番号：DM■■■C001X

5.3.1.4.3 MK-476のヒト血漿中保存安定性及び凍結融解安定性並びに内部標準物質 () の標準溶液中安定性
試験実施計画書番号：DM C023X

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床藥物動態 (PK) 試驗報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5.1 2～5歳小児喘息患者における安全性、忍容性及びAUC_{pop}（非線形モデルにより算出したAUC）を検討するための多施設共同オープン1期単回投与試験
治験実施計画書番号：066

- An Open, 1-Period, Single-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and AUC_{pop} (AUC Determined by a Non-Linear Mixed-Effect Model) of Montelukast Administered as a Chewable Formulation in 2- to 5-Year-Old Children with Asthma.
- 5.3.3.5.2 6～24ヵ月小児におけるモンテルカストスプリンクルの安全性、忍容性及び血漿中濃度プロファイルを検討するための多施設共同オープン単回投与試験
治験実施計画書番号：136/138
- An Open, Single-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Plasma Concentration Profiles of Montelukast Sprinkles in 6- to 24-Month-Old Children.

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

- 5.3.5.1.1 2～5歳小児慢性喘息患者におけるプラセボ対照多施設共同二重盲検平行群間比較試験
治験実施計画書番号：072
- A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Chronic Asthma Study Comparing Montelukast with Placebo in 2- to 5-Year-Old Patients.
- 5.3.5.1.2 2～5歳小児慢性喘息患者におけるモンテルカストと標準治療を比較するための多施設共同オープン延長安全性試験
治験実施計画書番号：072-20
- A Multicenter, Open-Label, Controlled Safety Extension Study Comparing Montelukast With Usual Care in 2- to 5-Year-Old Children With Chronic Asthma.
- 5.3.5.1.3 6～24ヵ月小児喘息患者におけるプラセボ対照多施設共同二重盲検平行群間比較試験
治験実施計画書番号：176
- A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study Comparing Montelukast with Placebo in Pediatric Patients Aged 6 to 24 Months with Asthma.
- 5.3.5.1.4 乳幼児慢性喘息患者におけるモンテルカストの多施設共同オープン延長安全性試験
治験実施計画書番号：232

A Multicenter, Open-Label, Controlled, Extended Safety Study of Montelukast in
Infants and Young Children With Chronic Asthma.

5.3.5.2 非対照試験報告書

- 5.3.5.2.1 MK-476第Ⅱ相オープン試験－小児気管支喘息（2～5歳）－治験総括報告書
（訂正2版）
治験実施計画書番号：RC476C511
- 5.3.5.2.2 MK-476 第Ⅱ相オープン試験 －小児気管支喘息（2～5 歳）－治験総括報告書
（訂正 2 版） 訂正
治験実施計画書番号：RC476C511
- 5.3.5.2.3 MK-476第Ⅱ相非盲検非対照試験 －乳児気管支喘息（1歳以上2歳未満）－
治験総括報告書（訂正版）
治験実施計画書番号：RC476C512
- 5.3.5.2.4 MK-476 第Ⅱ相非盲検非対照試験 －乳児気管支喘息（1 歳以上 2 歳未満）－
治験総括報告書（訂正 2 版）
治験実施計画書番号：RC476C512
- 5.3.5.2.5 MK-476長期投与試験 －乳幼児気管支喘息（1歳以上6歳未満）－ 治験総括
報告書
治験実施計画書番号：RC476C601
- 5.3.5.2.6 MK-476 長期投与試験 －乳幼児気管支喘息（1 歳以上 6 歳未満）－ 治験総括
報告書（治療期）（訂正版）
治験実施計画書番号：RC476C601
- 5.3.5.2.7 MK-476長期投与試験 －小児気管支喘息－ 治験総括報告書（治療期）
治験実施計画書番号：RC476B601
- 5.3.5.2.8 MK-476長期投与試験 －小児気管支喘息－ 治験総括報告書 別冊（継続提
供期）
治験実施計画書番号：RC476B601
- 5.3.5.2.9 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg 1 歳以上 6 歳未満小児長期投与試
験（継続提供期）中間解析概要（平成 19 年 3 月までに収集した症例報告書の
データ）
治験実施計画書番号：RC476C601

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

- 5.3.5.3.1 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 併
合解析報告書
- 5.3.5.3.2 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 併
合解析報告書（訂正版）
- 5.3.5.3.3 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 併

5.3.5.4 その他の試験報告書

- 5.3.5.4.1 MK-476 薬物動態比較試験 ―ドライシロップ vs.チュアブル錠― 治験総括報告書
治験実施計画書番号：RC476C521
- 5.3.5.4.2 モンテルカストナトリウム錠の低溶出率製剤と高溶出率製剤を比較するためのクロスオーバー単回投与薬物動態試験
治験実施計画書番号：RC476C522
A Cross-Over Single-Dose Pharmacokinetic Study of Montelukast Sodium Comparing Low-Dissolution Tablets with High-Dissolution Tablets.
- 5.3.5.4.3 シングレア®チュアブル錠 5 多施設共同二重盲検群間比較市販後臨床試験 ―ケトチフェンとの比較― 概要
試験実施計画書番号：SHZ1CB701
- 5.3.5.4.4 シングレア®チュアブル錠 5 多施設共同二重盲検群間比較市販後臨床試験 ―ケトチフェンとの比較― 市販後臨床試験総括報告書（訂正版）
（市販後臨床試験実施計画書番号：SHZ1CB701）
- 5.3.5.4.5 シングレア®チュアブル錠 5 多施設共同非盲検比較市販後臨床試験 ―吸入ステロイドとの併用― 中間集計概要
試験実施計画書番号：SHZ1CB702
- 5.3.5.4.6 シングレア®チュアブル錠 5 多施設共同非盲検比較市販後臨床試験 ―吸入ステロイドとの併用― 市販後臨床試験総括報告書 訂正
（市販後臨床試験実施計画書番号：SHZ1CB702）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

- 5.3.6.1 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／キプレスチュアブル錠 5 第■回安全性定期報告書
（調査期間：1年間*）
- 5.3.6.2 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／キプレスチュアブル錠 5 第■回安全性定期報告書 訂正版
（調査期間：1年間*）
- 5.3.6.3 全世界における市販後の経験 追加情報
- 5.3.6.4 治験薬副作用・感染症症例等報告制度に基づき報告した外国における副作用名一覧（報告期間：1998年3月6日～2004年4月30日）
- 5.3.6.5 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／キプレスチュアブル錠 5 第■回安全性定期報告書
（調査期間：1年間*）
- 5.3.6.6 市販開始から 2007 年 1 月 30 日までの全世界における未知で重篤な副作用（6

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

歳未満又は 4 mg を投与された症例)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- 5.3.7.1 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 患者データ等一覧表
- 5.3.7.2 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 患者データ等一覧表 改訂版
- 5.3.7.3 シングレア細粒 4 mg／キプレス細粒 4 mg（モンテルカストナトリウム） 有害事象の因果関係判定コメント一覧表

5.4 参考文献

- 5.4.1 古庄巻史、西間三馨 監修．小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2002 協和企画
- 5.4.2 Knorr B, Nguyen HH, Kearns GL, Villaran C, Boza ML, Reiss TF, et al. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. J Clin Pharmacol 2001; 41(6): 612-9.
- 5.4.3 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■年■■月■■日（■■■■相談）
- 5.4.4 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■年■■月■■日（■■■■相談）
- 5.4.5 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■年■■月■■日（■■■■相談）
- 5.4.6 治験相談記録 医機治発第■■■号、平成■■年■■月■■日（■■■■相談）
- 5.4.7 対面助言記録 薬機審長発第■■■号、平成■■年■■月■■日（■■■■相談）
- 5.4.8 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／キプレスチュアブル錠 5（モンテルカストナトリウム）資料概要
- 5.4.9 The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Engl J Med 2000; 343 (15): 1054-63.
- 5.4.10 中野康信、向山徳子．実地医家に必要な喘息治療の長期管理 日本医事新報 2002 4057: C1-6.
- 5.4.11 宮本昭正、牧野荘平、北村諭、伊藤幸治、可部順三郎、眞野健次 他．システイニルロイコトリエン受容体 1 拮抗薬；MK-476 の成人気管支喘息に対する至適用量設定試験 臨床医薬 2001; 17 (4): 493-517.
- 5.4.12 MRL Nonclinical Study Report: Evaluation of ■■■■■ as an inhibitor of six cytochrome P450 activities in pooled human liver microsomes. 26-Jan-2005.
- 5.4.13 Clinical Study Report: An Open-Label, Randomized, 2-Period, Crossover Study to Assess the Effects of Montelukast on the Pharmacokinetics of Rosiglitazone, a CYP2C8 Substrate, in Healthy Adult Subjects. 19-Oct-2005.

5. 4. 14 Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6 Pt 1): 1051-7.
5. 4. 15 Volovitz B, Duenas-Meza E, Chmielewska-Szewczyk DA, Kosa L, Astafieva NG, Villaran C, et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Curr Ther Res* 2000; 61 (7): 490-506.
5. 4. 16 Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279 (15): 1181-6.
5. 4. 17 Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108 (2): 320-3.
5. 4. 18 Wechsler ME, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: an update. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3): A195.
5. 4. 19 Turvey SE, Vargas SO, Phipatanakul W. Churg-Strauss syndrome in a 7-year-old receiving montelukast and inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (2): 274.
5. 4. 20 Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21 (4): 241-51.
5. 4. 21 Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (2): 175-83.
5. 4. 22 Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: Clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
5. 4. 23 Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (1): S1-19.
5. 4. 24 Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-94.
5. 4. 25 Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby DB, Kaliner MA, Rennard SI. NIH conference. Airway inflammation. *Ann Intern Med* 1995; 123(4): 288-304.
5. 4. 26 Mochizuki H, Shigeta M, Morikawa A. Development of bronchial hyperresponsiveness during childhood. *J Asthma* 2001; 38 (1): 1-21.
5. 4. 27 Szépfalusi Z, Todoran L, Elsässer S, Jagdt B, Wank H, Urbanek R. Cord blood leucocytes/basophils produce and release sulfidoleucotrienes in response to allergen stimulation. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 382-7.
5. 4. 28 Tridon A, Fauquert JL, Dibet P, Betail G, Labbe A. Atopy parameters in asthmatic infants. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9 (4): 222-8.
5. 4. 29 Azevedo I, Blic J, Scheinmann P, Vargaftig BB, Bachelet M. Enhanced arachidonic acid

- metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by Dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1208-14.
5. 4. 30 三河春樹、馬場實、中島光好. 小児気管支喘息に対するロイコトリエン受容体拮抗剤 プランルカスト ドライシロップの臨床評価 ―オキサトミド ドライシロップを対照とした二重盲検試験― *臨床医薬* 1997; 13 (2): 423-56.
5. 4. 31 Dalsgaard NJ. Prion disease. An overview. *APMIS* 2002; 110: 3-13.
5. 4. 32 Smith AC, Feehally J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pathogenesis of IgA nephropathy. Springer Semin Immunopathol* 2003; 24: 477-93.
5. 4. 33 Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome (Allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8):1094-100.
5. 4. 34 Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss Syndrome. *Medicine* 1984; 63 (2):65-81.
5. 4. 35 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (2):187-92.
5. 4. 36 Steinherz PG, Steinherz LJ, Nisselbaum JS, Murphy ML. Transient, marked, unexplained elevation of serum alkaline phosphatase. *JAMA* 1984; 252: 3289-92.
5. 4. 37 山崎勉、杉原茂孝、比嘉勝司、松清央、本宮建、神田勝夫 他. 特異なアイソザイムパターンをとった乳児期一過性高アルカリフォスファターゼ血症の 2 例 *小児科臨床* 1985; 38 (10): 2413-7.
5. 4. 38 森川昭廣、西間三馨 監修. 小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2005 協和企画
5. 4. 39 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班:難治性血管炎の診療マニュアル, 2002; 27-29.