

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
QOL	Quality of Life
CYP	チトクローム P450
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ゼ）
γ -GTP	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
Al-P	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）
PTP	Press Through Package
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積（曲線下面積）

1.8 添付文書（案） 目次

1.8 添付文書（案）

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	1.8-3
1.8.2.1 用法・用量（案）	1.8-3
1.8.2.2 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	1.8-6
1.8.3.1 使用上の注意（案）	1.8-6
1.8.3.2 設定根拠	1.8-9
1.8.4 シングレア錠 5mg、10 添付文書（案）	
1.8.5 キプレス錠 5mg、10 添付文書（案）	

1.8 添付文書（案）

モンテルカストナトリウム（以下、モンテルカスト）は、成人の気管支喘息患者で 10mg 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で 5mg チュアブル錠（CT）が既に承認され、市販されている。また、1 歳以上 6 歳未満の小児の気管支喘息患者に対する 4mg 細粒剤は、平成 19 年（2007 年）7 月に輸入承認を取得した。

本申請は成人のアレルギー性鼻炎の効能追加を目的としており、剤型（FCT）の 1 つ及び対象年齢は既承認の成人気管支喘息と同じであることから、既存の成人気管支喘息の添付文書に成人アレルギー性鼻炎の記載事項を追加し同一の添付文書（案）とした。

なお、シングレア錠 5mg、10（萬有製薬）／キプレス錠 5mg、10（杏林製薬）の添付文書（案）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、アレルギー性鼻炎

1.8.1.2 設定根拠

<気管支喘息>

気管支喘息の効能・効果及びその設定根拠は、〔1.13.4〕資料概要 559～560 頁に示した。

<アレルギー性鼻炎>

本邦におけるアレルギー性鼻炎の効能追加にあたり、国内で 3 試験（D211 試験：5.3.5.1.1、D301 試験：5.3.5.1.2 及び D601 試験：5.3.5.2.1）を実施した。D211 試験：5.3.5.1.1 及び D301 試験：5.3.5.1.2 は季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 2 週間投与の二重盲検試験であり、モンテルカストの有効性及び安全性をそれぞれプラセボ又はプランルカストと比較した。D601 試験：5.3.5.2.1 は通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 12 週間投与の非盲検非対照試験であり、モンテルカストを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価した。

有効性については、主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）において、モンテルカスト 5mg 又は 10mg、1 日 1 回就寝前投与はプラセボと比較して有意な改善効果を示した。また、既にアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されているプランルカスト 450mg（225mg、1 日 2 回投与）に対する非劣性が検証された〔2.7.3.3.2.1 主要評価項目：総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）〕。日中鼻症状点数、夜間鼻症状点数、総合鼻閉点数などの副次評価項目においても、モンテルカスト 5mg 又は 10mg、1 日 1 回就寝前投与の有効性ではプラセボに対する優越性が検証され、プランルカスト 450mg（225mg、1 日 2 回投与）と同程度であった。さらに、各鼻症状について検討したところ、モンテルカストは鼻閉に対しても改善効果を示した。

1.8 添付文書（案）

(2.7.3.3.2.2 副次評価項目)。モンテルカストの効果発現時期の検討において、モンテルカスト 5mg 及び 10mg はプラセボと比較して、総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）をそれぞれ投与 2 日目及び 1 日目から有意に改善する結果が得られ、モンテルカストの速やかな効果発現が示された(2.7.3.3.2.3 その他の重要な評価項目：効果発現時期)。12 週間の長期投与において、モンテルカスト 5mg 及び 10mg の有効性は投与期間を通して持続した(2.7.3.5 効果の持続、耐薬性)。以上より、モンテルカストは、くしゃみ、鼻汁及び鼻閉等のアレルギー性鼻炎の全般症状を改善し、また、投与 1 日目から効果が発現するとともにその持続性も確認され、臨床的有用性が示された。

モンテルカストの安全性については、D211 試験：5.3.5.1.1 においてプラセボと同程度であることが示され、D301 試験：5.3.5.1.2 においてプラナルカストと同程度であることが示された。また、D601 試験：5.3.5.2.1 においてモンテルカスト 12 週間投与の安全性が示された(2.7.4.2.1 有害事象の解析)。抗ヒスタミン薬の副作用として一般的に認められる傾眠の発現頻度はモンテルカストとプラセボで同程度であったことから(2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象)、モンテルカストはアレルギー性鼻炎患者の QOL を損なわないと考えられ、安全性の観点からもモンテルカストの臨床的有用性が示された。本邦のアレルギー性鼻炎患者におけるモンテルカスト 5mg 及び 10mg の有害事象及び副作用の発現率やプロファイルはいずれもプラセボと同様であり、外国のアレルギー性鼻炎患者を対象とした試験結果[2.7.4.2.3 外国試験成績（参考資料）]及び本邦の成人気管支喘息患者を対象とした試験結果[1.13.4 資料概要 344～433 頁及び 523～539 頁]と大きな相違はなく、本邦の成人アレルギー性鼻炎患者において新たに生じた安全性上の問題はなかった。また、モンテルカスト 5mg と 10mg の有害事象及び副作用の発現率やプロファイルは同様であり、安全性には差がないことが示唆された(2.7.4.2.1 有害事象の解析)。

以上より、本邦の季節性アレルギー性鼻炎患者及び通年性アレルギー性鼻炎患者における本剤の有効性及び安全性が確認され、アレルギー性鼻炎全般に対して有用な薬剤であることが示されたことから、本剤の効能・効果を「アレルギー性鼻炎」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）

<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。

<アレルギー性鼻炎>

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

モンテルカストフィルムコーティング錠はモンテルカストチュアブル錠と生物学的に同等でなく、モンテルカストチュアブル錠はモンテルカストフィルムコーティング錠と比較してバイオアベイラビリティが高いため、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg とモンテルカストチュアブル錠 5mg をそれぞれ相互に代用しないこと。

1.8.2.2 設定根拠

気管支喘息患者に対する用法・用量の設定根拠は、**1.13.4 資料概要 560 頁**に示した。アレルギー性鼻炎患者に対する用法・用量の設定根拠を以下に示す。

(1) 用法の設定根拠

アレルギー性鼻炎患者は、喘息を合併する患者が多くみられるため（**1.5.1 起原又は発見の経緯**）、本邦では、**D211 試験：5.3.5.1.1**において喘息患者に対する用法と同様に就寝前投与とした。その結果、モンテルカストの 1 日 1 回就寝前投与での有効性及び安全性が示された。そのため、**D301 試験：5.3.5.1.2** 及び **D601 試験：5.3.5.2.1**でも統一して就寝前投与を行った結果、モンテルカストの 1 日 1 回就寝前投与での有効性及び安全性が確認された。したがって、本剤の用法を「1 日 1 回就寝前投与」とした。

(2) 用量の設定根拠

モンテルカストの有効性は、**D211 試験：5.3.5.1.1**、**D301 試験：5.3.5.1.2** 及び **D601 試験：5.3.5.2.1**で検討した。

D211 試験：5.3.5.1.1では、主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）において、モンテルカスト 5mg 又は 10mg、1 日 1 回就寝前投与は、プラセボと比較して有意な改善効果を示した。また、**D301 試験：5.3.5.1.2**においては、主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）において、モンテルカスト 5mg 又は 10mg、1 日 1 回就寝前投与は、既にアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されているبرانルカスト 450mg（225mg、1 日 2 回投与）に対する非劣性が検証された [**2.7.3.3.2.1 主要評価項目：総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）**]。

1.8 添付文書（案）

日中鼻症状点数、夜間鼻症状点数、総合鼻閉点数などの副次評価項目においても、モンテルカスト 5mg 又は 10mg、1 日 1 回就寝前投与の有効性は **D211 試験：5.3.5.1.1** においてプラセボに対する優越性が検証され、**D301 試験：5.3.5.1.2** においてプラナルカスト 450mg（225mg、1 日 2 回投与）と同程度であった（**2.7.3.3.2.2 副次評価項目**）。

モンテルカストの効果発現時期の検討において、**D211 試験：5.3.5.1.1** では、モンテルカスト 10mg はプラセボと比較して、総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）を投与 1 日目から有意に改善し、5mg は投与 2 日目から有意に改善する結果が得られ、モンテルカストの速やかな効果発現が示された（**2.7.3.3.2.3 その他の重要な評価項目：効果発現時期**）。

総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）のベースラインからの変化量は、性別、年齢、体重、病型、アレルギー性疾患家族歴の有無、合併症の有無、既往歴の有無及び罹病期間にかかわらずほぼ同程度であった。したがって、これらの因子がモンテルカスト 5mg 及び 10mg の有効性に与える影響は少ないと考えられた（**2.7.3.3.3.6 背景因子の違いによる有効性の比較**）。

モンテルカスト 5mg 及び 10mg の比較では、主要評価項目である総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）において有意な差はなかった。しかし、**D211 試験：5.3.5.1.1** では、複数の副次評価項目（投与 2 週時の日中鼻症状点数、投与 1 週時及び治療期 2 週間の平均のくしゃみ発作点数、投与 1 週時の入眠困難度及び夜間覚醒度、患者の印象率）において、モンテルカスト 10mg はプラセボと比較して有意に改善したが、モンテルカスト 5mg とプラセボとの間に有意な差はなかった。また、観察期の症状点数別解析において、症状のより重い患者では、モンテルカスト 10mg はプラセボと比較して、総合鼻症状点数（治療期 2 週間の平均）を有意に改善したが、モンテルカスト 5mg とプラセボとの間に有意な差はなかった。また、モンテルカスト 10mg の有効性は数値的に 5mg を上回った。総合鼻症状点数を構成する各鼻症状点数についても、観察期の症状点数と有効性との関係を検討したところ、くしゃみ発作点数、日中鼻閉点数、入眠困難度及び夜間覚醒度について、観察期の症状が重症化すると、モンテルカスト 10mg はモンテルカスト 5mg と比較し、数値的に高い有効性を示す傾向が認められた（**2.7.3.3.3.1 観察期の症状点数別解析**）。**D301 試験：5.3.5.1.2** でも、花粉飛散量が一定した時期に治験を開始した患者における観察期の症状点数別解析において、症状のより重い患者では、モンテルカスト 10mg の有効性は数値的に 5mg を上回り、**D211 試験：5.3.5.1.1** と同様の結果が得られた（**2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析**）。

D601 試験：5.3.5.2.1 においては、モンテルカスト 5mg 及び 10mg の有効性は 12 週間の投与期間を通して持続した（**2.7.3.5 効果の持続、耐薬性**）。

以上の成績より、モンテルカスト 5mg 及び 10mg は、いずれもプラナルカストと同程度の有効性を有するアレルギー性鼻炎治療薬であることが示された。また、複数の副次評価項目及び観察期の症状がより重い患者において、モンテルカスト 10mg の有効性は 5mg と比較して高いことが示されたことから、症状の軽い患者ではモンテルカスト 5mg 及び 10mg とも有効であり、症状のより重い患者では、モンテルカスト 10mg の有効性は 5mg よりも高いと考えられた。さらに、くしゃみ発作点数、日中鼻閉点数、入眠困難度及び夜間覚醒度に関する症状点数別解析の結果からは、アレルギー性鼻炎の症状が中等症以上で、日中にくしゃみ発作と鼻閉を、夜間に入

眠困難と夜間覚醒を主訴とする患者に関しては、10mg を使用することが適切であると考えられた（**2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析**）。

モンテルカストの安全性は、**D211 試験：5.3.5.1.1**、**D301 試験：5.3.5.1.2** 及び **D601 試験：5.3.5.2.1** で検討した。**1.8.1.2 設定根拠**に記載したとおり、本邦の成人アレルギー性鼻炎患者において新たに生じた安全性上の問題はなかった。また、モンテルカスト 5mg と 10mg の有害事象及び副作用の発現率やプロファイルは同様であり、安全性には差がないと考えられた。

以上の成績より、モンテルカスト 5mg 及び 10mg は、いずれもプラネルカストと同程度の有効性を有するアレルギー性鼻炎治療薬であることが示された。また、いずれも忍容性が高い薬剤であり、安全性には差がないと考えられた。したがって、モンテルカストのアレルギー性鼻炎に対する用量は 1 日 5mg 又は 10mg が妥当であると判断した。なお、モンテルカスト 5mg 及び 10mg の比較においてモンテルカスト 10mg の有効性が 5mg を上回ることが示唆されたことから、症状の軽い患者ではモンテルカスト 5mg 及び 10mg とも有効であり、症状のより重い患者ではモンテルカスト 10mg の有効性は 5mg よりも高いと考えられた（**2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析**）。モンテルカスト 5mg と 10mg の具体的な使い分けについては、気管支喘息を合併していないアレルギー性鼻炎、又は他の気管支喘息治療薬によりコントロールされている気管支喘息を合併しているアレルギー性鼻炎患者に対しては、通常 5mg を使用することが好ましいと考えられる。しかしながら、アレルギー性鼻炎の症状が中等症以上で、日中にくしゃみ発作と鼻閉を、夜間に入眠困難と夜間覚醒を主訴とする患者に関しては、10mg を使用することが適切であると考えられる。また、気管支喘息はアレルギー性鼻炎よりも致命的な疾患であることから、両疾患を合併する患者に、両疾患に対しモンテルカストを使用する場合は、気管支喘息治療の承認用量を優先し、10mg を使用することが望ましいと考える（**2.7.3.4.4 本剤の 5mg と 10mg の使い分け**）。

また、季節性アレルギー性鼻炎（特に、スギ花粉症）の症状は、花粉飛散数の増加によって重症化し、繰り返す抗原曝露によって過敏性亢進がもたらされることが知られていることから [5.4.7]、アレルギー性鼻炎の治療においては、症状に応じ用量を増減することが望ましいと考えられる。発現しているアレルギー性鼻炎の症状の種類、程度及び花粉飛散状況に応じて、本剤 5mg と 10mg を使い分けることが適切であるため、本剤の用量を 5～10mg と設定した。

(3) 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

モンテルカストフィルムコーティング錠とチュアブル錠は生物学的に同等ではないことから、5mgFCT が新たに市販された際に、医療現場において 5mgCT と混同して使用される事態を回避するために設定した。

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、喘息患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。

2. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A4 及び 2C9 で代謝される。

〔「薬物動態」の項参照〕

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	フェノバルビタールが CYP3A4 を誘導し、本剤の代謝が促進される。〔「薬物動態」の項参照〕

1.8 添付文書（案）

3. 副作用

臨床試験（治験）

<気管支喘息>

国内で実施された臨床試験において、523 例中 46 例（8.8%）、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、507 例中 49 例 80 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇（505 例中 14 件）、 γ -GTP 上昇（463 例中 9 件）、Al-P 上昇（476 例中 8 件）等であった。

<アレルギー性鼻炎>

国内で実施された臨床試験において、1,678 例中 70 例（4.2%）、88 件に副作用が認められた。主な副作用は口渇 14 件（0.8%）、傾眠 13 件（0.8%）、胃不快感 9 件（0.5%）、頭痛 5 件（0.3%）、下痢 5 件（0.3%）、倦怠感 5 件（0.3%）等であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は、1,672 例中 46 例 51 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇（1,672 例中 9 件）、白血球数増加（1,670 例中 6 件）、尿潜血（1,671 例中 6 件）等で、気管支喘息と同様であった。

(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	痒疹、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、振戦	頭痛、傾眠
消化器系	消化不良、口内炎	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、 <u>便秘</u>
肝臓		肝機能異常、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	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫、 <u>倦怠感</u> 、 <u>白血球数増加</u> 、 <u>尿蛋白</u> 、 <u>トリグリセリド上昇</u>

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

4. 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。〕

5. 小児等への投与

<気管支喘息>

- (1) 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。
- (2) 1歳以上6歳未満の小児に対しては、モンテルカスト細粒 4mgを1日1回就寝前に投与すること。
- (3) 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。〕

<アレルギー性鼻炎>

小児等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。〕

1.8 添付文書（案）

6. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

1.8.3.2 設定根拠

モンテルカスト 10mg FCT は、本邦において既に成人気管支喘息の適応で市販されており、また、外国において成人の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに喘息の適応で市販されている。したがって、本項の設定に際しては、既承認のシングレア錠 10（萬有製薬）及びキプレス錠 10（杏林製薬）の添付文書に準拠し、臨床試験成績及び同種同効品の添付文書並びに外国の添付文書の記載、また、鼻アレルギー診療ガイドライン（2005 年版）[5.4.16] を参考にして設定した。

「禁忌」及び「1.重要な基本的注意」の（1）～（7）については、気管支喘息と同様であると考え、既承認のシングレア錠 10（萬有製薬）及びキプレス錠 10（杏林製薬）の添付文書に準拠して設定した。現行の添付文書（2007 年 6 月改訂）からの変更箇所を下線で表示した。また、その設定根拠を以下に示す。

1. 重要な基本的注意

- （1）の項は、喘息患者に対する注意事項であることを明確にするため、「喘息」を追記した。

2. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A4 及び 2C9 で代謝される。健康成人にフェノバルビタール 100mg（14 日間反復）を経口投与したとき、10mg FCT（単回）を経口投与により併用するとモンテルカストの $AUC_{0-\infty}$ は約 40% 減少することが報告されている。フェノバルビタール等 CYP3A4 を誘導する薬剤と併用した場合、本剤の作用が減弱されるおそれがあることから記載した。

3. 副作用

臨床試験（治験）

<気管支喘息>

臨床検査値の異常変動について、当該項目における検査実施例数を追記した。また、これまで参考として記載していた海外長期投与試験における副作用については、現在までに海外及び本邦における十分な市販後の安全性データを評価し使用上の注意に反映させ注意喚起を行っていることから、削除した。

<アレルギー性鼻炎>

本邦で実施したアレルギー性鼻炎患者を対象とした治験（**D211 試験：5.3.5.1.1、D301 試験：5.3.5.1.2 及び D601 試験：5.3.5.2.1**）において、モンテルカスト 5mg FCT 及び 10mg FCT 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、その結果を記載した。

(1) 重大な副作用

本邦で実施したアレルギー性鼻炎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、既承認のシングレア錠 10（萬有製薬）及びキプレス錠 10（杏林製薬）の添付文書で記載されている重大な副作用は、アレルギー性鼻炎患者においても発現する可能性があるため、記載した。

(2) その他の副作用

本邦で実施した成人気管支喘息患者を対象とした治験〔**1.13.4 資料概要 344～433 頁及び 523～539 頁**〕及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした治験（**D211 試験：5.3.5.1.1、D301 試験：5.3.5.1.2 及び D601 試験：5.3.5.2.1**）において、モンテルカスト投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を合計し、原則として3件以上報告された副作用及び臨床検査値異常変動を記載した。なお、湿疹、痒疹及び発疹は皮疹に、軟便は下痢に、上腹部痛は腹痛に、口内乾燥及び咽喉乾燥は口渇に、末梢性浮腫及び眼瞼浮腫は浮腫にそれぞれ取りまとめて記載した。また、消化不良は胸やけに、悪心は嘔気、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は AST（GOT）上昇に、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は ALT（GPT）上昇に、血中アルカリホスファターゼ増加は ALP 上昇に、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加は γ -GTP 上昇に、血中ビリルビン増加は総ビリルビン上昇に、尿潜血陽性は尿潜血に、尿中赤血球陽性は血尿に、尿中ブドウ糖陽性は尿糖に、尿中蛋白陽性は尿蛋白に、血中トリグリセリド増加はトリグリセリド上昇に、それぞれ読み替えて記載した。なお、国内の臨床試験では発現しなかったが、国内の市販後調査で報告された副作用及び米国メルク社国際標準添付文書に記載されている副作用については、頻度不明として記載した。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

既承認のシングレア錠 10（萬有製薬）及びキプレス錠 10（杏林製薬）の添付文書に基づき設

1.8 添付文書（案）

定した。

5. 小児等への投与

＜気管支喘息＞ (1)の項は、5mg CT の承認事項に従い、6 歳以上の小児に対しては 5mg CT を 1 錠投与するように記載した。(2)の項は、4mg 細粒剤の承認事項に従い、1 歳以上 6 歳未満の小児に対しては 4mg 細粒剤を 1 包投与するように記載した。(3)の項は、1 歳未満の乳児、新生児及び低出生体重児に対する国内での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。

＜アレルギー性鼻炎＞の項は、本邦では小児アレルギー性鼻炎患者の使用経験はないため、安全性が確立していない旨を記載した。

日本標準商品分類番号

87449

指定医薬品

貯法：しゃ光、室温保存（開封後は、湿気を避けて保存すること。）

使用期間：5mg：2年、10mg：3年

使用期限：外箱に表示（使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

ロイコトリエン受容体拮抗薬
◎気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療薬◎

シングレア®錠 5mg

シングレア®錠 10

SINGULAIR® Tablets-5mg

SINGULAIR® Tablets-10

モンテルカストナトリウム錠

	5mg	10mg
承認番号		21300AMZ00483000
薬価収載		2001年8月
販売開始		2001年8月
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®錠5mg	シングレア®錠10
剤形・色調		楕円形・フィルムコーティング錠・明るい灰黄色	円形・フィルムコーティング錠・明るい灰黄色
有効成分の名称		モンテルカストナトリウム	モンテルカストナトリウム
含量：モンテルカストとして		5mg	10mg
添加物		乳糖、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロース Na、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	
外形	表面	 長径：7.6mm 短径：5.6mm	 直径：8.0mm
	裏面		
	側面	 厚さ：2.9mm	 厚さ：4.1mm
識別コード		MSD75	◇ 752

【効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎

【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。

<アレルギー性鼻炎>

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

モンテルカストフィルムコーティング錠はモンテルカストチュアブル錠と生物学的に同等でなく、モンテルカストチュアブル錠はモンテルカストフィルムコーティング錠と比較してバイオアベイラビリティが高いため、¹⁾ モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg とモンテルカストチュアブル錠 5mg をそれぞれ相互に代用しないこと。

【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、喘息患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。

2.相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A4 及び 2C9 で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	フェノバルビタールが CYP3A4 を誘導し、本剤の代謝が促進される。[「薬物動態」の項参照]

3.副作用**臨床試験（治験）****<気管支喘息>**

国内で実施された臨床試験において、523 例中 46 例（8.8%）、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、507 例中 49 例 80 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇（505 例中 14 件）、γ-GTP 上昇（463 例中 9 件）、Al-P 上昇（476 例中 8 件）等で

あった。

＜アレルギー性鼻炎＞

国内で実施された臨床試験において、1,678 例中 70 例（4.2%）、88 件に副作用が認められた。主な副作用は口渇 14 件（0.8%）、傾眠 13 件（0.8%）、胃不快感 9 件（0.5%）、頭痛 5 件（0.3%）、下痢 5 件（0.3%）、倦怠感 5 件（0.3%）等であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は、1,672 例中 46 例 51 件に認められ、主なものは ALT(GPT)上昇(1,672 例中 9 件)、白血球数増加（1,670 例中 6 件）、尿潜血（1,671 例中 6 件）等で、気管支喘息と同様であった。

(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、振戦	頭痛、傾眠
消化器系	消化不良、口内炎	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘
肝臓		肝機能異常、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	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫、倦怠感、白血球数増加、尿蛋白、トリグリセリド上昇

注）自発報告あるいは海外において認められている。

4. 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。〕

5. 小児等への投与

＜気管支喘息＞

- (1) 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。
- (2) 1歳以上6歳未満の小児に対しては、モンテルカスト細粒 4mg を1日1回就寝前に投与すること。
- (3) 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。〕

＜アレルギー性鼻炎＞

小児等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。〕

6. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 国内試験成績

- 1) 健康成人8例にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、モンテルカストの血漿中濃度は投与3.9時間後に最高値（C_{max}）526ng/mLに達し、消失半減期（t_{1/2}）4.6時間で消失した（図1）。C_{max}及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は2～50mgの範囲で投与量に比例して増大した（表1）。²⁾

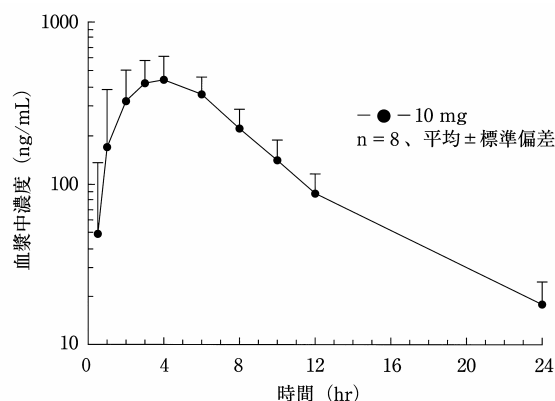


図1 健康成人におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 経口投与後の血漿中濃度推移

表1 健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
2	2.8±0.9	108±23.1	4.34±0.76	753±242
10	3.9±1.5	526±138	4.57±0.39	3840±906
50	3.6±1.2	2550±1250	4.63±0.41	19100±7910

- 健康成人 8 例にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を食後投与したとき、空腹時に比べて AUC_{0-∞} は 3420±598ng·hr/mL から 4240±1120ng·hr/mL に 24% 増加した。最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) (空腹時：4.0±1.1 時間、食後：4.4±1.8 時間) 及び t_{1/2} (空腹時：4.31±0.58 時間、食後：4.30±0.35 時間) には差がなかった。²⁾
- 健康成人 8 例にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Cmax は 1 日目が 580±136ng/mL、7 日目が 660±124ng/mL であったが、投与 7 日目の AUC_{0-24hr} は投与 1 日目の AUC_{0-∞} と一致しており、連続投与による蓄積性は認められなかった。²⁾

(2) 外国試験成績（参考）

- 健康高齢者（65歳～73歳）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、2.8時間後にCmax 495ng/mLに達し、t_{1/2}6.6時間で消失した。高齢者のAUC_{0-∞} (3423.2±1344.7ng·hr/mL) は健康非高齢者 (20歳～48歳) のAUC_{0-∞} (3624.0±1257.8ng·hr/mL) と比較して有意差はなかった。³⁾
- 軽度から中等度の肝機能障害のある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、4.0時間後にCmax 313ng/mLに達し、t_{1/2}8.6時間で消失した。t_{1/2}は健康成人の4.7時間に比べて遅くなり、AUC_{0-∞}は2248.7±812.1ng·hr/mLから3167.2±1300.5ng·hr/mLに41%増加した。⁴⁾
- 健康成人における生物学的利用率は、58～67%であった。⁵⁾

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。⁶⁾

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) の分子種であるCYP3A4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。⁷⁾

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 参考）。⁸⁾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。²⁾

(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。⁹⁾

5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）

(1) フェノバルビタール¹⁰⁾

健康成人にフェノバルビタール100mg（14日間反復）を経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10mg（単回）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。

(2) 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6週間反復あるいは1日3回8日間反復）で経口投与し、テオフィリンの経口投与（250mg 単回）あるいは静脈内投与（5mg/kg 単回）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（10日間反復）の経口投与とテオフィリン5mg/kg（単回）の静脈内投与の併用では血漿中テオフィリン濃度の変化は認められなかった。

(3) 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（6週間反復）とプレドニゾン20mg（単回）を経口投与により併用したとき、プレドニゾンのAUC_{0-∞}がプラセボ群と比較して有意に低下したが、同一被験者のモンテルカストカプセル剤200mg投与前後の比較では変化はなく、活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態も変化はなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤200mg（6週間反復）とプレドニゾロン20mg（単回）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。

(4) 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（8日間反復）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 単回）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。

(5) 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（7日間反復）とジゴキシン0.5mg（単回）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。

(6) 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（7日間反復）とワルファリン 30mg（単回）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。

（注）成人の気管支喘息における承認用量は1回10mgである。

成人のアレルギー性鼻炎における承認用量は1回5～10mgである。

【臨床成績】

国内の臨床試験において、健康成人で1日量 400mg まで忍容性が認められている。²⁾

＜気管支喘息＞

1. 国内で実施された二重盲検比較試験を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験における最終全般改善度の有効率は 55.6% (145/261 例) であった。なお、65 歳以上の高齢者における有効率は 56.1% (32/57 例) で、65 歳未満の症例における有効率の 55.4% (113/204 例) と同様であった。また、副作用発現率においても、65 歳以上の高齢者では 9.0% (10/111 例) で、65 歳未満の症例の 8.7% (36/412 例) と同様であった。
2. 気管支喘息患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、本剤の最終全般改善度の有効率は 58.5% (83/142 例)、概括安全度は 80.2% (146/182 例) 及び有用度は 50.3% (80/159 例) であり、本剤の有用性が認められている。¹⁵⁾

＜アレルギー性鼻炎＞

国内で実施されたアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、総合鼻症状点数 [日中鼻症状点数 (日中鼻閉点数、鼻汁点数、くしゃみ発作点数の平均) と夜間鼻症状点数 (夜間鼻閉度、入眠困難度及び夜間覚醒度の点数の平均) の平均] の投与前からの変化量を有効性の主要評価項目とした。季節性アレルギー性鼻炎患者約 900 例を対象とした第Ⅱ相至適用量設定試験 (治療期 2 週間) において、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群及び 10mg 群はプラセボ群と比較して総合鼻症状点数を有意に改善した。また、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群及び 10mg 群の副作用発現率はプラセボ群と有意差はなかった。

(注) 成人の気管支喘息における承認用量は 1 回 10mg である。

成人のアレルギー性鼻炎における承認用量は 1 回 5～10mg である。

【薬効薬理】

作用機序

＜気管支喘息＞

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。

＜アレルギー性鼻炎＞

アレルギー性鼻炎では、抗原暴露後に、即時相及び遅発相のいずれにおいてもシステイニルロイコトリエンが鼻粘膜から放出される。その放出はアレルギー性鼻炎の症状発現と関連がある。また、システイニルロイコトリエンの鼻腔内投与は鼻腔通気抵抗を上昇させ、鼻閉症状を増悪させることが示されている。モンテルカストはロイコトリエン受容体の作用を遮断することにより、アレルギー性鼻炎症状の緩和に重要な役割を果たすことが示唆されている。

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。¹⁸⁾

6. 抗原誘発による鼻腔通気抵抗（鼻閉）上昇に対する抑制効果

感作モルモットを用い、卵アルブミン吸入で誘発される鼻腔通気抵抗（鼻閉）の上昇に対し、モンテルカスト 1 及び 3mg/kg（腹腔内投与）は、それぞれ 55%、85%の抑制効果を示した。

7. 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。¹⁹⁾

8. 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。²⁰⁾ 同様に成人気管支喘息患者¹⁹⁾、小児気管支喘息患者²¹⁾、²²⁾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

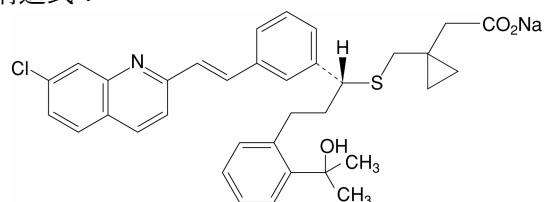
分子式：C₃₅H₃₅ClNaO₃S

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：1-オクタノール／リン酸塩緩衝液(pH7)での分配係数は、logK₀=2.3±0.2 である。

構造式：



【包 装】

【主要文献】

- 1) Knorr, B. et al.: J. Clin. Pharmacol., 39(8):786, 1999
- 2) 大西明弘 他：臨床医薬, 17(4):443, 2001
- 3) Zhao, J. J. et al.: Biopharm. Drug Dispos., 18(9): 769, 1997
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) Chiba, M. et al.: Drug Metab. Dispos., 25(9):1022, 1997
- 8) Friedman, E. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 79(2):72, 2006
- 9) Balani, S. K. et al.: Drug Metab. Dispos., 25(11):1282, 1997
- 10) Holland, S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 63(2):231, 1998
- 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) 宮本昭正 他：臨床医薬, 17(4):519, 2001
- 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) 社内資料
- 19) 宮本昭正 他：臨床医薬, 17(4):577, 2001
- 20) Minoguchi, K. et al.: Chest, 121(3):732, 2002
- 21) 古庄巻史 他：臨床医薬, 17(4):609, 2001
- 22) 古庄巻史 他：臨床医薬, 21(10):1019, 2005

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

＜受付時間＞9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）



製造販売元 萬 有 製 薬 株 式 会 社
東京都千代田区九段北 1-13-12

® Trademark of Merck & Co., Inc.
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

貯 法：しゃ光、室温保存（開封後は、湿気を選
けて保存すること。）
使用期限：外箱に表示（使用期限内であっても、開
封後はなるべく速やかに使用すること。）

指定医薬品

ロイコトリエン受容体拮抗剤

気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤

キプレス錠 5mg
キプレス錠 10

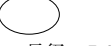
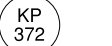
KIPRES® Tablets 5mg, 10

（モンテルカストナトリウム錠）

	錠5 mg	錠10
承認番号		21300AMZ00483000
薬価収載		2001年8月
販売開始		2001年8月
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	キプレス錠5 mg	キプレス錠10
成分・含量 (1錠中)	モンテルカストとして 5 mg	モンテルカストとして 10 mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピ ルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、 ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸 化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナ ウバロウ	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	明るい灰黄色	
外形	 長径：7.6 mm 短径：5.6 mm 厚さ：2.9 mm 重量：約103 mg	 KP 372 直径：8.0 mm 厚さ：4.1 mm 重量：約205 mg
識別コード	KP-374	KP-372

【効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎

【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10 mgを1日1回就寝前
に経口投与する。

<アレルギー性鼻炎>

通常、成人にはモンテルカストとして5～10 mg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>

モンテルカストフィルムコーティング錠はモンテルカストチ
ュアブル錠と生物学的に同等でなく、モンテルカストチュア
ブル錠はモンテルカストフィルムコーティング錠と比較して
バイオアベイラビリティが高いため¹⁾、モンテルカストフィ
ルムコーティング錠5 mgとモンテルカストチュアブル錠5
mgをそれぞれ相互に代用しないこと。

【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、喘息患
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。

2. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)
3A4及び2C9で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1) 【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が減弱するお それがある。	フェノバルビタール がCYP3A4を誘導 し、本剤の代謝が促 進される。（「薬物 動態」の項参照）

3. 副作用

<気管支喘息>

国内で実施された臨床試験において、523例中46例(8.8
%)、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、507例中49例80件に認められ、主なものは
ALT(GPT)上昇(505例中14件)、γ-GTP上昇(463
例中9件)、Al-P上昇(476例中8件)等であった。（承認時）

<アレルギー性鼻炎>

国内で実施された臨床試験において、1,678例中70例
(4.2%)、88件に副作用が認められた。主な副作用は口渇
14件(0.8%)、傾眠13件(0.8%)、胃不快感9件(0.5%)、
頭痛5件(0.3%)、下痢5件(0.3%)、倦怠感5件(0.3%)等
であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。
また、臨床検査値の異常変動は、1,672例中46例51件に
認められ、主なものはALT(GPT)上昇(1,672例中9件)、
白血球数増加(1,670例中6件)、尿潜血(1,671例中6
件)等で、気管支喘息と同様であった。（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、振戦
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘	消化不良、口内炎
肝臓	肝機能異常、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、倦怠感、白血球数増加、尿蛋白、トリグリセリド上昇	出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿

注）自発報告あるいは海外において認められている。

4. 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。〕

5. 小児等への投与

<気管支喘息>

- 1) 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。
- 2) 1歳以上6歳未満の小児に対しては、モンテルカスト細粒 4 mgを1日1回就寝前に投与すること。
- 3) 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。〕

<アレルギー性鼻炎>

小児等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。〕

6. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

- (2) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 国内試験成績

- 1) 健康成人8例にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mgを空腹時に単回経口投与したとき、モンテルカストの血漿中濃度は投与3.9時間後に最高値（Cmax）526 ng/mLに達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）4.6時間で消失した（図1）。Cmax及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は2～50 mgの範囲で投与量に比例して増大した（表1）²⁾。

図1 健康成人におけるモンテルカストフィルムコーティング錠10 mg経口投与後の血漿中濃度推移

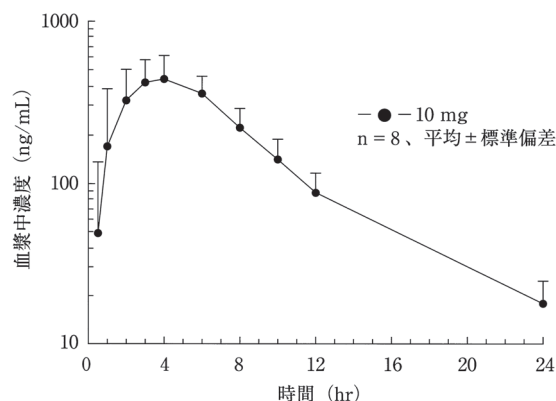


表1 健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
2	2.8±0.9	108±23.1	4.34±0.76	753±242
10	3.9±1.5	526±138	4.57±0.39	3840±906
50	3.6±1.2	2550±1250	4.63±0.41	19100±7910

- 2) 健康成人8例にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mgを食後投与したとき、空腹時に比べてAUC_{0-∞}は3,420±598 ng・hr/mLから4,240±1,120 ng・hr/mLに24%増加した。最高血漿中濃度到達時間（Tmax）（空腹時：4.0±1.1時間、食後：4.4±1.8時間）及び $t_{1/2}$ （空腹時：4.31±0.58時間、食後：4.30±0.35時間）には差がなかった²⁾。

- 3) 健康成人8例にモンテルカストフィルムコーティング錠10 mgを1日1回7日間反復経口投与したときのCmaxは1日目が580±136 ng/mL、7日目660±124 ng/mLであったが、投与7日目のAUC_{0-24hr}は投与1日目のAUC_{0-∞}と一致しており、連続投与による蓄積性は認められなかった²⁾。

(2) 外国試験成績（参考）

- 1) 健康高齢者（65歳～73歳）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、2.8時間後にCmax 495 ng/mLに達し、 $t_{1/2}$ 6.6時間で消失した。高齢者のAUC_{0-∞}（3,423.2±1,344.7 ng・hr/mL）は健康非高齢者（20歳～48歳）のAUC_{0-∞}（3,624.0±1,257.8 ng・hr/mL）と比較して有意差はなかった³⁾。

- 2) 軽度から中等度の肝機能障害のある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、4.0時間後にCmax 313 ng/mLに達し、 $t_{1/2}$ 8.6時間で消失した。 $t_{1/2}$ は健康成人の4.7時間に比べて遅くなり、AUC_{0-∞}は2,248.7±812.1 ng・hr/mLから3,167.2±1,300.5 ng・hr/mLに41%増加した⁴⁾。

- 3) 健康成人における生物学的利用率は、58～67%であった⁵⁾。

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 α_1 -酸性糖蛋白質の両方に99%以上結合した⁶⁾。

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)の分子種であるCYP3A4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⁷⁾。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 参考)⁸⁾。したがって、モンテルカストはCYP2C8で代謝される薬剤(バクリタキセル等)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²⁾。

(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⁹⁾。

5. 他剤との併用(外国試験成績 参考)

(1)フェノバルビタール¹⁰⁾

健康成人にフェノバルビタール100 mg(14日間反復)を経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10 mg(単回)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。

(2)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(200 mgを1日1回6週間反復あるいは1日3回8日間反復)で経口投与し、テオフィリンの経口投与(250 mg単回)あるいは静脈内投与(5 mg/kg単回)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(10日間反復)の経口投与とテオフィリン5 mg/kg(単回)の静脈内投与の併用では血漿中テオフィリン濃度の変化は認められなかった。

(3)プレドニゾン、プレドニゾン

健康成人にモンテルカストカプセル剤200 mg(6週間反復)とプレドニゾン20 mg(単回)を経口投与により併用したとき、プレドニゾンのAUC_{0-∞}がプラセボ群と比較して有意に低下したが、同一被験者のモンテルカストカプセル剤200 mg投与前後の比較では変化はなく、活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態も変化はなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤200 mg(6週間反復)とプレドニゾン20 mg(単回)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。

(4)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(8日間反復)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単回)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。

(5)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10 mg(7日間反復)とジゴキシン0.5 mg(単回)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。

(6)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(7日間反復)とワルファリン30 mg(単回)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、プロトンポンプ時間への影響もなかった。

注) 成人の気管支喘息における承認用量は1回10 mgである。
成人のアレルギー性鼻炎における承認用量は1回5～10 mgである。

【臨床成績】

国内の臨床試験において、健康成人で1日量400 mgまで忍容性が認められている²⁾。

<気管支喘息>

- (1)国内で実施された二重盲検比較試験を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験における最終全般改善度の有効率は55.6%(145/261例)であった。なお、65歳以上の高齢者における有効率は56.1%(32/57例)で、65歳未満の症例における有効率は55.4%(113/204例)と同様であった。また、副作用発現率においても、65歳以上の高齢者では9.0%(10/111例)で、65歳未満の症例の8.7%(36/412例)と同様であった。
- (2)気管支喘息患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、本剤の最終全般改善度の有効率は58.5%(83/142例)、概括安全度は80.2%(146/182例)及び有用度は50.3%(80/159例)であり、本剤の有用性が認められている¹⁵⁾。

<アレルギー性鼻炎>

国内で実施されたアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、総合鼻症状点数[日中鼻症状点数(日中鼻閉点数、鼻汁点数、くしゃみ発作点数の平均)と夜間鼻症状点数(夜間鼻閉度、入眠困難度及び夜間覚醒度の点数の平均)の平均]の投与前からの変化量を有効性の主要評価項目とした。季節性アレルギー性鼻炎患者約900例を対象とした第Ⅱ相至適用量設定試験(治療期2週間)において、モンテルカストフィルムコーティング錠5 mg群及び10 mg群はプラセボ群と比較して総合鼻症状点数を有意に改善した。また、モンテルカストフィルムコーティング錠5 mg群及び10 mg群の副作用発現率はプラセボ群と有意差はなかった。

注) 成人の気管支喘息における承認用量は1回10 mgである。
成人のアレルギー性鼻炎における承認用量は1回5～10 mgである。

【薬効薬理】

作用機序

<気管支喘息>

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。

<アレルギー性鼻炎>

アレルギー性鼻炎では、抗原暴露後に、即時相及び遅発相のいずれにおいてもシステイニルロイコトリエンが鼻粘膜から放出される。その放出はアレルギー性鼻炎の症状発現と関連がある。また、システイニルロイコトリエンの鼻腔内投与は鼻腔通気抵抗を上昇させ、鼻閉症状を増悪させることが示されている。モンテルカストはロイコトリエン受容体の作用を遮断することにより、アレルギー性鼻炎症状の緩和に重要な役割を果たすことが示唆されている。

(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

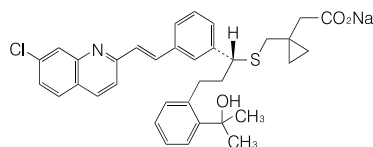
感作モルモットの卵アルブミンによるアナフィラキシーショックを部分的に抑制した¹⁸⁾。

- (6)抗原誘発による鼻腔通気抵抗（鼻閉）上昇に対する抑制効果
感作モルモットを用い、卵アルブミン吸入で誘発される鼻腔通気抵抗（鼻閉）の上昇に対し、モンテルカスト1及び3 mg/kg（腹腔内投与）は、それぞれ55%、85%の抑制効果を示した。
- (7)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¹⁹⁾。
- (8)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²⁰⁾。同様に成人気管支喘息患者¹⁹⁾、小児気管支喘息患者^{21),22)}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： $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$
- 分子量： 608.18
- 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： 1-オクタノール／リン酸塩緩衝液(pH7)での分配係数は、 $\log K_D = 2.3 \pm 0.2$ である。

化学構造式：



【包装】

【主要文献】

- 1) Knorr, B. et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**(8),786(1999).
- 2) 大西明弘 他, 臨床医薬, **17**(4), 43(2001).
- 3) Zhao, J. J., et al.,*Biopharm. Drug Dispos.*, **18**(9), 769(1997).
- 4) 杏林製薬(株), 社内資料
- 5) 杏林製薬(株), 社内資料
- 6) 杏林製薬(株), 社内資料
- 7) Chiba, M., et al., *Drug Metab. Dispos.*, **25**(9), 1022(1997).
- 8) Friedman, E., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**(2), 72(2006).
- 9) Balani, S. K., et al., *Drug Metab. Dispos.*, **25**(11), 1282(1997).
- 10) Holland, S. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**(2), 231(1998).
- 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) 宮本昭正 他, 臨床医薬, **17**(4), 519(2001).
- 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) 杏林製薬(株), 社内資料
- 19) 宮本昭正 他, 臨床医薬, **17**(4), 577(2001).
- 20) Minoguchi, K., et al., *Chest*, **121**(3), 732(2002).
- 21) 古庄巻史 他, 臨床医薬, **17**(4), 609(2001).
- 22) 古庄巻史 他, 臨床医薬, **21**(10), 1019(2005).

【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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書の略語表

略号	名称
JAN	医薬品の一般的名称
INN	国際一般名

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成9年（1997年）12月16日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成10年（1998年）1月9日付医薬審第10号により通知された。

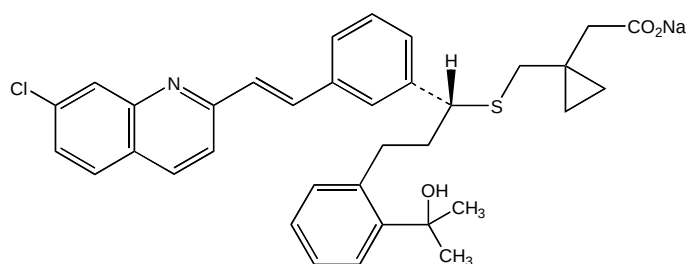
JAN : (日本名) モンテルカストナトリウム

(英名) montelukast sodium

化学名: (日本名) (+)-1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-クロロ-2-キノリル)ビニル]-α-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェネチル]ベンジル]チオ]メチル]シクロプロパン酢酸一ナトリウム塩

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

化学構造式:



分子式、分子量: $C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$ 、608.18

1.9.2 INN

一般的名称 montelukast は Rec.INN List 36 (WHO Drug Information, Vol. 10, No. 3, 1996) に収載され、国際一般名 (INN) として公表された。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	(+) -1-[[[(R)-3-[(E)-2-(7-クロロ-2-キノリル)ビニル]-α-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェネチル]ベンジル]チオ]メチル]シクロプロパン酢酸 一ナトリウム塩 及びその製剤					
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	気管支喘息					
用 法 ・ 用 量	[成人] 通常、成人にはモンテルカストとして 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。 [小児] 通常、6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。					
劇薬等の指定	指定	原体・製剤				
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体： モンテルカストナトリウム「萬有」、モンテルカストナトリウム「杏林」 製剤： シングレア錠 10、シングレアチュアブル錠 5（萬有製薬）（1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 10 mg 及び 5 mg 含有） キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5（杏林製薬）（1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 10 mg 及び 5 mg 含有）					
毒 性	急 性 LD ₅₀		経口 (mg/kg)	静脈内 (mg/kg)		
	マウス	♀	>5000	221		
	ラット	♀	>5000	110		
	亜急性	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	動物種					
	ラット	3 ヶ月	経口	50、200、400、800	50	消化管障害（界面活性作用に起因する二次的影響）
サル	3 ヶ月	経口	50、150、450	150	消化管障害（界面活性作用に起因する二次的影響）	
慢 性	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
	動物種					
	ラット	1 ヶ年	経口	50、200、400	50	消化管障害（界面活性作用に起因する二次的影響）
	サル	1 ヶ年	経口	50、150、300	150	消化管障害（界面活性作用に起因する二次的影響）
副 作 用	副作用発現率 8.8%		臨床検査異常変動発現率 9.4%			
	副作用の種類 件数		臨床検査異常の種類 件数			
	下痢	9	ALT (GPT) 上昇		14	
	腹痛	7	γ-GTP 上昇		9	
	胸やけ	5	Al-p 上昇		8	
	嘔気	6	AST (GOT) 上昇		6	
	胃不快感	4	総ビリルビン上昇		7	
	頭痛	5	尿潜血		5	
会 社	萬有製薬株式会社		原体：輸入、	製剤：製造		
	杏林製薬株式会社		原体：輸入、	製剤：製造		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査

追加（ _____ 部分は今回追加）

化学名・別名																																											
構 造 式																																											
効 能 ・ 効 果	気管支喘息、アレルギー性鼻炎																																										
用 法 ・ 用 量	<u><気管支喘息></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><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。																																										
劇薬等の指定	原体：指定医薬品 製剤：指定医薬品																																										
市 販 名 及 び 有効成分・分量	製剤：シングレア錠 5mg、10（萬有製薬）（1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 5mg 又は 10mg 含有） キプレス錠 5mg、10（杏林製薬）（1 錠中にモンテルカストナトリウムをモンテルカストとして 5mg 又は 10mg 含有）																																										
毒 性																																											
副 作 用	<table><tr><td>副作用発現率</td><td>5.3%</td><td>臨床検査異常変動発現率</td><td>4.3%</td></tr><tr><td><u>副作用の種類</u></td><td><u>件数</u></td><td><u>臨床検査異常の種類</u></td><td><u>件数</u></td></tr><tr><td>口渇</td><td>15</td><td>ALT 増加</td><td>23</td></tr><tr><td>胃不快感</td><td>15</td><td>AST 増加</td><td>11</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>14</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>11</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>10</td><td>γ-GTP 増加</td><td>11</td></tr><tr><td>下痢</td><td>9</td><td>尿潜血陽性</td><td>11</td></tr><tr><td>上腹部痛</td><td>8</td><td>血中 ALP 増加</td><td>11</td></tr><tr><td>悪心</td><td>8</td><td>白血球数増加</td><td>9</td></tr><tr><td colspan="2">(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における副作用)</td><td colspan="2">(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における臨床検査値異常変動)</td></tr></table>			副作用発現率	5.3%	臨床検査異常変動発現率	4.3%	<u>副作用の種類</u>	<u>件数</u>	<u>臨床検査異常の種類</u>	<u>件数</u>	口渇	15	ALT 増加	23	胃不快感	15	AST 増加	11	傾眠	14	血中ビリルビン増加	11	頭痛	10	γ-GTP 増加	11	下痢	9	尿潜血陽性	11	上腹部痛	8	血中 ALP 増加	11	悪心	8	白血球数増加	9	(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における副作用)		(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における臨床検査値異常変動)	
副作用発現率	5.3%	臨床検査異常変動発現率	4.3%																																								
<u>副作用の種類</u>	<u>件数</u>	<u>臨床検査異常の種類</u>	<u>件数</u>																																								
口渇	15	ALT 増加	23																																								
胃不快感	15	AST 増加	11																																								
傾眠	14	血中ビリルビン増加	11																																								
頭痛	10	γ-GTP 増加	11																																								
下痢	9	尿潜血陽性	11																																								
上腹部痛	8	血中 ALP 増加	11																																								
悪心	8	白血球数増加	9																																								
(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における副作用)		(成人気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者における臨床検査値異常変動)																																									
会 社	萬有製薬株式会社 原体：輸入、製剤：製造 杏林製薬株式会社 原体：輸入、製剤：製造																																										

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査