

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

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

日本薬局方 **モンテルカストナトリウム錠**

モンテルカスト錠5mg「KM」

モンテルカスト錠10mg「KM」

MONTELUKAST Tablets 5mg "KM"
MONTELUKAST Tablets 10mg "KM"

剤形	モンテルカスト錠 5mg 「KM」 : フィルムコーティング錠 モンテルカスト錠 10mg 「KM」 : フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	モンテルカスト錠 5mg 「KM」 : 1錠中にモンテルカストとして 5mg 含有 モンテルカスト錠 10mg 「KM」 : 1錠中にモンテルカストとして 10mg 含有			
一般名	和名：モンテルカストナトリウム (JAN) 洋名：Montelukast Sodium (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	モンテルカスト錠 5mg 「KM」	2016年2月15日	2016年6月17日	2016年9月1日
	モンテルカスト錠 10mg 「KM」	2016年2月15日	2016年6月17日	2016年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリン リメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/			

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【 I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 吸収	18
4. 分布	18
5. 代謝	21
6. 排泄	22
7. トランスポーターに関する情報	22
8. 透析等による除去率	22

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24
8. 副作用	24
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
XI. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	34
その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モンテルカストナトリウム（以下、モンテルカスト）は、気管支喘息とロイコトリエンに関する一連の研究の中で見出された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）に対する選択的かつ競合的拮抗薬であり、本邦においては、2001年6月に成人の気管支喘息に対する適応を取得し、2008年1月、アレルギー性鼻炎（成人）の治療薬として効能追加が承認されている。モンテルカスト錠 5mg「KM」及びモンテルカスト錠 10mg「KM」は、杏林製薬株式会社が製造販売しているキプレス錠 5mg 及びキプレス錠 10mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリック（AG）であり、キョーリンディメディオが後発医薬品として、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発第 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2016 年 2 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

<気管支喘息>

- (1) 1日1回就寝前投与で、喘息症状、呼吸機能（起床時及び就寝前ピークフロー）をコントロールする。
- (2) 喀痰中の好酸球数を減少させ、抗炎症作用を示す。
- (3) 重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、血小板減少が報告されている。

<アレルギー性鼻炎>

- (1) 鼻閉を主とする三大主徴（鼻閉、鼻汁、くしゃみ）を改善する。
- (2) 1日1回投与である。
- (3) 重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、血小板減少が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

モンテルカスト錠 5mg 「KM」
モンテルカスト錠 10mg 「KM」

(2) 洋名

MONTELUKAST Tablets 5mg “KM”
MONTELUKAST Tablets 10mg “KM”

(3) 名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。
一般名+剤形+含量+[屋号：杏林の K、MSD の M]

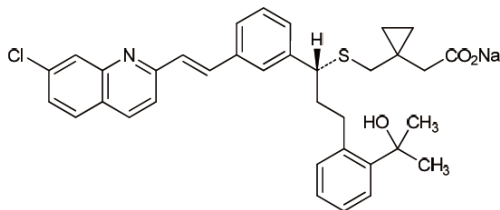
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：モンテルカストナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Montelukast Sodium（JAN）、Montelukast（フリー体；r-INN）

(3) ステム ロイコトリエン拮抗薬：-lukast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₅H₃₅ClNNaO₃S

分子量：608.17

5. 化学名（命名法）

Monosodium(1-[[[(1*R*)-1-{3-[(1*R*)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl)acetate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

CAS No. : 151767-02-1 (montelukast sodium)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末で吸湿性を示し、光により黄色に変化する。
なお、結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度

測定温度：20℃

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	日局での溶解性表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	>1000	極めて溶けやすい
メタノール	>1000	極めて溶けやすい
エタノール(95)	>1000	極めて溶けやすい
ピリジン	>1000	極めて溶けやすい
エチレングリコール	500～1000	溶けやすい
水	200～250	溶けやすい
ジエチルエーテル	<0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

モンテルカストナトリウムは吸湿性を有する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 115℃（熱分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.5±0.8

(6) 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、logK_D=2.3±0.2 である。

(7) その他の主な示性値

pH：約 9.7（モンテルカストナトリウム 1%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヶ月	密栓ステンレス容器 (窒素封入)	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	密栓ステンレス容器 (窒素封入)	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	12 週間	密栓褐色ガラス瓶	外観及び溶液の色のわずかな変化
	光	白色蛍光灯	120 万 lux・hr	パラフィルムで覆った ガラス容器	照射された表面の黄色への着色 並びに水分及び溶液の色の増加
	湿度	25℃、90%RH	48 時間	開栓透明ガラス容器	潮解による外観上の変化、水分含量 が増加し（安定性には影響なし）、 光学純度、施光度の変化及び IR ス ペクトルの不適合が認められた。

試験項目：外観、類縁物質、水分、定量、溶液の色*、pH*、旋光度*、IR スペクトル*、濁度、光学純度
（* 苛酷試験でのみ実施）

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方モンテルカストナトリウムの確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方モンテルカストナトリウムの定量法による。

IV. 製剤に関する項目



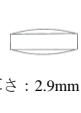
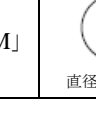

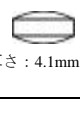
1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：

モンテルカスト錠 5mg 「KM」	楕円形、フィルムコーティング錠
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	円形、フィルムコーティング錠

性状：

販売名	外形			質量	色調
	表面	裏面	側面		
モンテルカスト錠 5mg 「KM」	 長径：7.6mm 短径：5.6mm		 厚さ：2.9mm	約 103mg	明るい灰黄色
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	 直径：8.0mm		 厚さ：4.1mm	約 205mg	明るい灰黄色

(2) 製剤の物性

モンテルカスト錠 5mg 「KM」

硬 度：4～7kP

モンテルカスト錠 10mg 「KM」

硬 度：10～18kP

(3) 識別コード

モンテルカスト錠 5mg 「KM」	KM11
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	KM12

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

モンテルカスト錠 5mg 「KM」	モンテルカストとして 5mg 含有
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	モンテルカストとして 10mg 含有

(2) 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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) モンテルカスト錠 5mg 「KM」

モンテルカスト錠 5mg の最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、3 年) の結果により、モンテルカスト錠 5mg 「KM」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認されている。

モンテルカスト錠 5mg の安定性結果

試験区分	保存条件		保存期間	保存形態	結果	
	温度	湿度				
長期保存試験	25℃	60%RH	36 ヶ月	アルミ袋	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	6 ヶ月	アルミ袋	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	環境湿度	3 ヶ月	無包装	類縁物質が増加した。
	湿度	25℃	85%RH	6 ヶ月	無包装	類縁物質が増加し、溶出率が低下し、水分の増加、硬度の低下及び崩壊時間の遅延が認められた。
					PTP 包装	類縁物質が増加し、溶出率が低下し、水分の増加、硬度の低下及び崩壊時間の遅延が認められた。
					アルミ袋	変化なし
	光	25℃	環境湿度	(白色蛍光灯) 120 万 lux・hr + (近紫外蛍光灯) 209W・h/m ²	無包装	類縁物質が増加した。本品は光に対して影響を受けやすいことが確認された。
					PTP 包装	類縁物質の増加が抑制され、分解を緩和できることが確認された。
					アルミ袋	変化なし

<試験項目>

性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、水分、定量、崩壊試験**、硬度**、微生物限度試験**

**規格設定しなかった項目

<保存形態>

PTP包装: ポリプロピレン/環状ポリオレフィンコポリマー/ポリプロピレン3層フィルム(オレンジ)及びアルミ箔

アルミ袋: PTP包装 (モンテルカスト錠5mg: 28錠/140錠) の入った市販の包装形態

(2) モンテルカスト錠 10mg 「KM」

モンテルカスト錠 10mg の最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果により、モンテルカスト錠 10mg 「KM」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認されている。

モンテルカスト錠 10mg の安定性結果

試験区分	保存条件		保存期間	保存形態	結果	
	温度	湿度				
長期保存試験	25℃	60%RH	36 ヶ月	アルミ袋	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	6 ヶ月	アルミ袋	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	環境湿度	3 ヶ月	無包装	類縁物質が増加した。
	湿度	25℃	85%RH	4 週	無包装	水分は増加し、崩壊時間は延長し、溶出率及び硬度が低下した。本品は湿度に対し影響を受けやすいことが確認された。
					PTP 包装	変化なし
	光	室温	環境湿度	(白色蛍光灯) 120 万 lux・hr + (近紫外蛍光灯) 200W・h/m ²	無包装	類縁物質が増加した。本品は光に対し影響を受けやすいことが確認された。
					PTP 包装	類縁物質の増加が抑制され、分解を緩和できることが確認された。
					アルミ袋	変化なし

<試験項目>

性状、確認試験、溶出試験、類縁物質、水分、定量、崩壊試験**、重量変化試験**、硬度**、光学異性体**

**規格設定しなかった項目

<保存形態>

PTP包装：片面環状ポリオレフィンコポリマーからなる橙色のフィルム及び片面アルミ箔

アルミ袋： PTP包装（モンテルカスト錠10mg：100錠/140錠）の入った市販の包装形態

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

モンテルカスト錠 5mg 「KM」 及びモンテルカスト錠 10mg 「KM」 は、日本薬局方医薬品各条に定められたモンテルカストナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日局一般試験方法、溶出性（パドル法）

条件：回転数 毎分 50 回転 試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→200）900mL

規格：20 分間の溶出率は 85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方モンテルカストナトリウム錠の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方モンテルカストナトリウム錠の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある化合物は次の通りである。

メチルケトン体、マイケル付加体、メチルスチレン体、メチルエステル酸体、シス異性体、スルホキシド体、 α -ヒドロキシ酸体、ビスオレフィン体、ケトカルビノール体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

錠剤が粉砕された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与など用法・用量以外の投与方法は推奨されない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息、アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

<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>

1. 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。
2. 気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を合併し本剤を気管支喘息の治療のために用いる成人患者には、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こと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ロイコトリエン受容体拮抗薬（プラナルカスト水和物）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：上下気道、気道平滑筋、肥満細胞、白血球、好酸球、その他

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、抗原曝露後に、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ロイコトリエン (LT) 受容体拮抗作用 (*in vitro* 受容体結合試験)²⁾

モンテルカストは、モルモット肺細胞膜標本、DMSO で分化させたヒト単球白血病細胞 U937 (dU937) の細胞膜標本において、^{[3]H}-LTD₄ の特異的結合を競合的に阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.61±0.09 nmol/L、0.78±0.2 nmol/L であった。また、この親和性はヒト血液成分の影響を受けにくく、0.05% (w/v) ヒト血清アルブミン存在下での ^{[3]H}-LTD₄ のモルモット肺細胞膜標本への特異的結合に対する IC₅₀ は 0.42±0.08 nmol/L と非存在下と同程度であった。一方、dU937 細胞膜標本における LTC₄ 結合、ヒト単球白血病細胞 THP-1 の細胞膜標本における LTB₄ 結合に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 10 μmol/L、40 μmol/L であった。

2) 気管支収縮抑制作用 (摘出臓器)²⁾

モルモット摘出気管標本の LTD₄ による収縮に対する強力かつ競合的な拮抗薬であることが示された。また、LTC₄ (45 nmol/L ホウ酸セリン存在下で LTC₄ の代謝を阻害した条件下)、セロトニン、アセチルコリン、ヒスタミン、PGD₂、U-44069、PGF_{2α} によるモルモット摘出気管収縮を抑制しなかったことから、モンテルカストは Cys LT₁ 受容体に対して選択的であることが示された。更に、モンテルカストはモルモット摘出環状気管軟骨の経壁電気刺激による収縮反応（コリン作動性神経を介した反応）を阻害しなかった。

3) 気管支収縮抑制作用 (動物試験)²⁾

麻酔モルモットにモンテルカストを静脈内投与すると、LTD₄ 静脈内投与により惹起される気管支収縮は強力に阻害された (ED₅₀: 0.001mg/kg, iv) が、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の静脈内投与により惹起される気管支収縮は抑制されなかったことから、モンテルカストは LTD₄ の作用に対して選択的であることが示された。また、無麻酔リスザルにモンテルカストを経口投与 (0.01, 0.03 mg/kg) すると、LTD₄ (50 μg/mL、吸入) による気道抵抗の上昇をそれぞれ 52%、86%抑制した。

モルモットにおける各種作動薬による気管支収縮反応に対するモンテルカストの阻害作用²⁾

作動薬	作動薬の用量(μg/kg, iv)	動物数	ED ₅₀ (mg/kg, iv)
LTD ₄	0.2	5	0.001±0.0004
ヒスタミン	3.0	3	>10
アラキドン酸	500	3	>10
セロトニン	10	3	>10
アセチルコリン	25	3	>10

平均値± 標準誤差

4) 抗原誘発による気管支収縮抑制作用（動物試験、臨床試験）

感作した近交系喘息ラットにおいて抗原誘発による呼吸困難の持続を有意に阻害（ED₅₀ : 0.032 mg/kg, po）した。また、無麻酔リスザルにモンテルカストを経口投与（0.03 mg/kg）すると抗原誘発による気道抵抗の上昇を68%抑制した²⁾。また、海外の臨床試験において、モンテルカストの投与により抗原投与による即時型及び遅発型喘息反応（FEV_{1,0}の低下）がそれぞれ75%、57%抑制された³⁾。

5) 即時型及び遅発型気管支収縮に対する抑制作用（動物試験）

無麻酔リスザルにモンテルカストを経口投与（0.1 mg/kg）すると抗原誘発による即時型及び遅発型気道抵抗の上昇をそれぞれ69%、64%抑制した²⁾。

6) 抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇（鼻閉）に対する抑制効果（動物試験）⁴⁾

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の上昇（鼻閉）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) アナフィラキシーショックに対する抑制効果（動物試験）⁵⁾

抗原感作したモルモットに抗原（卵アルブミン）を静脈内投与すると、重度の気管支収縮が惹起されるが、モンテルカスト（10 mg/kg）の静脈内投与はこの収縮反応を75%抑制した。

8) 肺機能の改善作用（臨床試験）⁶⁾

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者に本剤を52週間にわたり投与したところ、試験期間を通じて起床時及び就寝時の最大呼気流量を有意に改善した。

9) 好酸球に対する作用（臨床試験）

軽症から中等症の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⁷⁾。同様に成人気管支喘息患者⁶⁾、小児気管支喘息患者^{8,9)}における末梢血好酸球比率も有意に低下させた。

10) 代謝物の薬理作用

モンテルカストのいずれの代謝物も、モルモット肺細胞膜 LTD₄ 受容体（IC₅₀ : 0.33~2.94 nmol/L）及び du937 細胞膜 LTD₄ 受容体（IC₅₀ : 1.07~37.13 nmol/L）に対して、モンテルカストと比較して同程度又はそれ以下の親和性を有していた。モルモット肺細胞膜の LTD₄ 受容体に対するこれらの代謝物の親和性は、0.05%（w/v）ヒト血清アルブミンが存在しても影響されなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁰⁾

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2、10及び50mgを空腹時単回経口投与したとき、モンテルカストの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は投与後2.8~3.9時間であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は2~50mgの範囲で投与量に比例して増大した (次図表)。

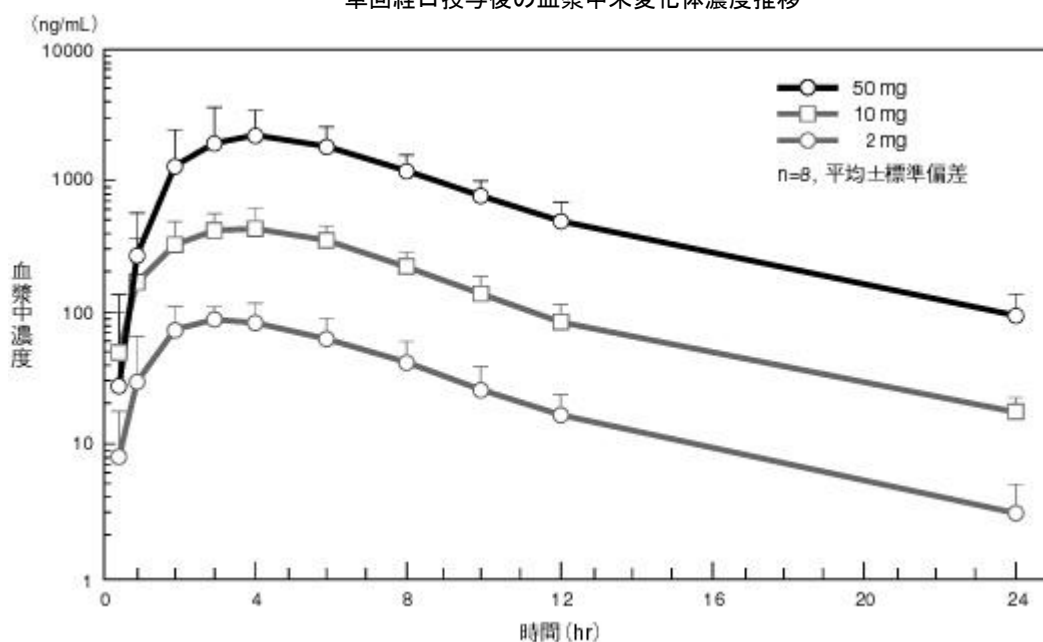
<気管支喘息>

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。

健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠
単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移



健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠
単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	薬物動態パラメータ			
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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

n=8、平均±標準偏差

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人¹⁰⁾

健康成人男性にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を空腹時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後 3.9 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) 526ng/mL に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) 4.6 時間で消失した。

2) 高齢者 (外国)

65 歳以上の健康高齢者 (65 歳～73 歳) における本剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態を健康非高齢者 (20 歳～48 歳) と比較した結果、 $t_{1/2}$ の有意な延長が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 等のパラメータに有意差はなかった。自覚症状及び身体徴候の副作用としては高齢者で 5 例 5 件、非高齢者で 6 例 10 件発現したが、両群間で発現率に差はなく、いずれも軽度で無処置にて回復した。薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動及び重篤な副作用は両群とも認められなかった¹¹⁾。

以上の結果及び健康人に 200mg を 1 日 2 回 7 日間投与しても明らかな蓄積性が認められなかった¹⁰⁾ ことより高齢者においても用法・用量の調節は必要ないと判断された。

高齢者における薬物動態試験 (外国)

被験者群	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
高齢者	2.8±1.0	495.3±190.1	6.6±0.8*	3423.2±1344.7
非高齢者	3.0±1.0	541.5±172.6	5.3±0.5	3624.0±1257.8

n=12、平均±標準偏差、* : p<0.001

<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。

3) 肝機能障害患者 (外国)

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 C_{max} 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、 $AUC_{0-\infty}$ は 2248.7±812.1 ng·hr/mL から 3167.2±1300.5 ng·hr/mL に 41%増加した¹²⁾。

<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。

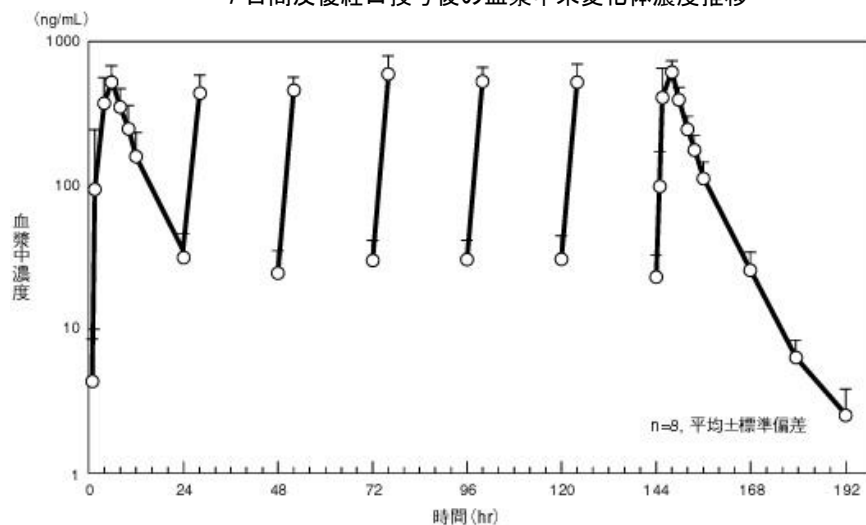
4) 反復投与の影響

①成人¹⁰⁾

国内で健康成人男性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、1 及び 7 日目の C_{max} は各々 580±136 及び 660±124ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ は 4690±1210 及び 4960±1120ng·hr/mL であった。 C_{max} は 7 日目の方が有意に高かったが、7 日目の AUC_{0-24hr} は 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と一致した。

従って、反復投与による蓄積性は認められなかった（次図表）。

健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg
7日間反復経口投与後の血漿中未変化体濃度推移



健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg
7日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与日数	薬物動態パラメータ				
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
1	5.3 ± 1.0	580 ± 136	4.71 ± 0.40	4470 ± 1120	4690 ± 1210
7	3.3* ± 1.0	660* ± 124	5.08* ± 0.32	4680 ± 1030	4960 ± 1120

投与量：10mg/日、n=8、平均±標準偏差、*：p<0.05 (Paired t 検定)

<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。

(4) 中毒域

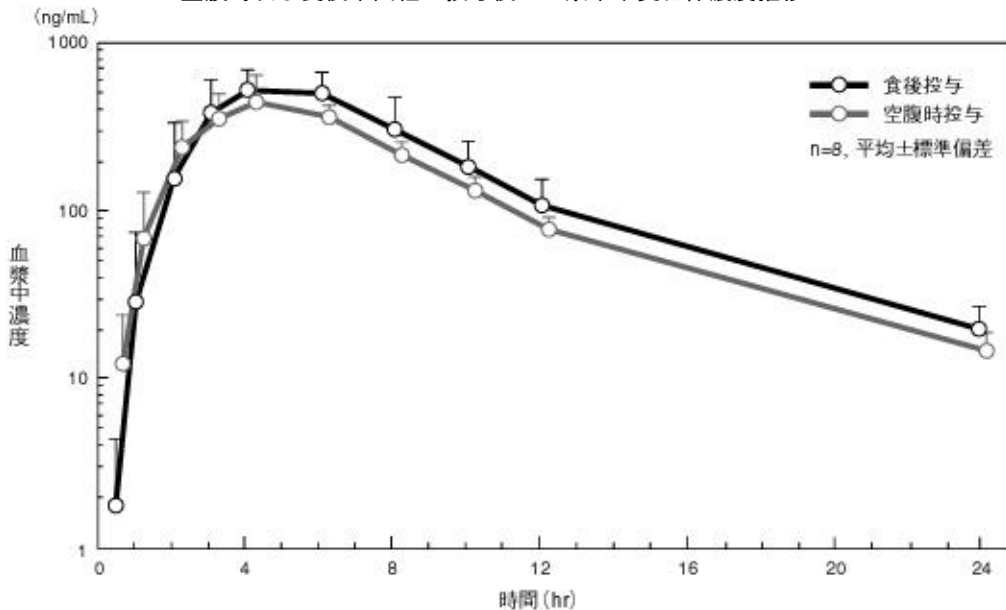
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響 成人（国内試験成績）

国内で健康成人男性にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を空腹時及び食後経口投与したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与により各々 1.24 倍増加し、いずれも有意差が認められたが、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ には和食摂取による影響は認められなかった¹⁰⁾。また、食事の影響についてはモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を用いて外国臨床試験でも検討されており、軽食摂取後の C_{max} 及び AUC は各空腹時の 0.95 倍及び 0.99 倍となり、いずれにおいても有意差は認められなかった（次図表）。

健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg
空腹時及び食後単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移



健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg
空腹時及び食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ¹⁰⁾

投与条件	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
空腹時	4.0 ± 1.1	478 ± 147	4.31 ± 0.58	3420 ± 598
食後	4.4 ± 1.8	592* ± 151	4.30 ± 0.35	4240* ± 1120

投与量：10mg、n=8、平均±標準偏差

*：p<0.05 (Paired t 検定)

<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。

② 併用薬の影響（参考－外国試験成績）

i) フェノバルビタール¹³⁾

VIII. 安全性に関する項目、7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由を参照のこと。

ii) テオフィリン¹⁴⁾

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。

iii) 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 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 $AUC_{0-\infty}$ 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ンの薬物動態は変化はなかった。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ンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。

iv) 経口避妊薬¹⁵⁾(エチニルエストラジオール 35 μ g/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 35 μ g/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。

v) ジゴキシシ¹⁶⁾

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)とジゴキシシ 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シの薬物動態は影響を受けなかった。

vi) ワルファリン¹⁷⁾

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、プロトンポンプ阻害剤への影響もなかった。

<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。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

健康成人における生物学的利用率は、フィルムコーティング錠で 58~67%であった。

(4) 消失速度定数

1) 国内で健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を経口投与した場合の $t_{1/2}$

健康成人: 4.68 時間

2) 外国人健康成人(20~48 歳)及び健康高齢者(65~73 歳)にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を経口投与した場合の $t_{1/2}$ ¹¹⁾

健康成人 : 5.3 時間

健康高齢者 : 6.6 時間

(5) クリアランス¹¹⁾

外国人健康成人 (20~48 歳) にモンテルカスト 9mg、外国人健康高齢者 (65~73 歳) にモンテルカスト 7mg を静脈内投与した場合の血漿クリアランス

健康成人 : 46.8 (mL/分)

健康高齢者 : 30.8 (mL/分)

(6) 分布容積¹¹⁾

外国人健康成人 (20~48 歳) にモンテルカスト 9mg、外国人健康高齢者 (65~73 歳) にモンテルカスト 7mg を静脈内投与した場合の定常状態における分布容積

健康成人 : 10.0 (L)

健康高齢者 : 9.7 (L)

(7) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾

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。

<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。

3. 吸収

該当資料なし

[参考]

ラットにおいて胃、十二指腸、空腸及び回腸のループに [¹⁴C] モンテルカストを注入し、吸収部位の検討を行った。十二指腸、空腸及び回腸に注入した場合、投与 15 分後の血漿中に放射能が検出された (0.3~0.4 μ g/mL) が、胃に注入したときには検出されなかった。従って、胃からの吸収は腸からの吸収に比べ少ないと推定される。また、ラットの空腸ループに [¹⁴C] モンテルカスト 1mg を投与したときの消化管吸収率は約 50%と算出されており、消化管から完全に吸収されないことが示されている。また、胆管挿管により胆汁を体外へ排出したラットと未処置のラットにおけるモンテルカスト 5mg/kg の静脈内投与後の AUC_{0-∞}には差がなく、腸肝循環の寄与がないことが示されている。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

ラットにおいて [¹⁴C] モンテルカスト 5mg/kg 経口投与 15 分、1 時間後の組織内濃度は、血漿では 0.818、0.251 (μ g eq./mL)、大脳では 0.021、0.023 (μ g eq./g)、小脳では 0.020、0.023 (μ g eq./g) であった (n=3)。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

妊娠ラットにモンテルカスト 100 又は 200mg/kg を 1 日 1 回経口投与した結果、胎児中未変化体の C_{max} は母体血漿中 C_{max} の 5~6%であり、モンテルカストは胎盤を通過した。また、妊娠ウサギにおいても、モンテルカスト 100 又は 300mg/kg を 1 日 1 回妊娠 6~18 日の間反復経口投与し、最終投与後、母体血漿及び胎児中の未変化体濃度を測定したところ、胎児中未変化体濃度は、母体血漿中濃度の 6~12%であり、モンテルカストは胎盤を通過した。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

ラットにモンテルカスト 100 又は 200mg/kg を妊娠 6 日から分娩後 14 日まで反復経口投与した。最終投与後 4 時間における乳汁中未変化体濃度は、それぞれ血漿中濃度の 0.32 又は 0.37 倍であり、モンテルカストは乳汁に移行した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

1) 雄性ラットに [¹⁴C] モンテルカストを 5mg/kg 経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、投与 1 時間後に血漿中より高い放射能濃度を示した組織は、小腸、胃、肝臓、腸間膜リンパ節、腎臓、副腎、心臓、脂肪、下顎腺及び脾臓であった。放射能濃度はほとんどの組織において経時的に低下し、投与 24 及び 96 時間後に組織中に残存した放射能は検出限界以下であるか又はごく微量であった。 [¹⁴C] モンテルカストを雄性ラットに 10 mg/kg 単回経口投与した場合も同様の結果であった (次表)。

ラットにおける [¹⁴C] モンテルカスト単回投与後の臓器・組織内濃度

組織	投与時間(hr)							
	0.25	0.5	1	2	4	8	24	96
放射能濃度 (μg eq./g または mL)								
血漿	0.818 ±0.544	0.626 ±0.327	0.251 ±0.107	0.277 ±0.159	0.214 ±0.067	0.059 ±0.023	N. D.	N. D.
血液	0.511 ±0.336	0.398 ±0.220	0.153 ±0.047	0.173 ±0.098	0.136 ±0.031	0.044 ±0.015	N. D.	N. D.
大脳	0.021 ±0.018	0.022 ±0.010	0.023 ±0.004	N. D.	N. D.	0.021 ±0.002	N. D.	N. D.
小脳	0.020 ±0.013	0.024 ±0.015	0.023 ±0.007	N. D.	N. D.	0.016 ±0.002	N. D.	N. D.
脳下垂体	0.283 ±0.187	0.477 ±0.295	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
眼球	0.026 ±0.018	0.034 ±0.025	0.027 ±0.012	0.031 ±0.011	0.023 ±0.001	0.014 ±0.003	N. D.	N. D.
ハーダー腺	0.106 ±0.070	0.186 ±0.127	0.183 ±0.094	0.270 ±0.159	0.317 ±0.050	0.258 ±0.043	0.064 ±0.014	N. D.
甲状腺	0.382 ±0.248	0.480 ±0.223	0.216 ±0.086	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
気管	0.259 ±0.060	0.177 ±0.160	0.108 ±0.048	N. D.	0.101 ±0.031	0.049 ±0.006	N. D.	N. D.
下顎腺	0.254 ±0.183	0.407 ±0.317	0.277 ±0.120	0.266 ±0.119	0.219 ±0.042	0.093 ±0.028	N. D.	N. D.
下顎リンパ節	0.094 ±0.060	0.159 ±0.145	0.128 ±0.060	0.102 ±0.046	0.103 ±0.010	0.068 ±0.013	N. D.	N. D.
胸腺	0.069 ±0.046	0.111 ±0.096	0.089 ±0.032	0.101 ±0.053	0.090 ±0.018	0.049 ±0.019	N. D.	N. D.
心臓	0.565 ±0.391	0.643 ±0.476	0.393 ±0.157	0.436 ±0.240	0.340 ±0.065	0.109 ±0.019	N. D.	N. D.
肺	0.453 ±0.305	0.417 ±0.284	0.209 ±0.063	0.196 ±0.102	0.177 ±0.032	0.082 ±0.022	0.016 ±0.003	N. D.
肝臓	8.411 ±6.090	12.123 ±9.753	5.394 ±1.637	7.568 ±6.820	2.952 ±0.594	0.823 ±0.224	0.076 ±0.009	0.015 ±0.003
腎臓	0.515 ±0.378	0.826 ±0.624	0.623 ±0.301	0.530 ±0.264	0.595 ±0.092	0.222 ±0.043	0.028 ±0.004	N. D.

組織	投与時間(hr)							
	0.25	0.5	1	2	4	8	24	96
放射能濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$ または mL)								
副腎	1.351 ± 0.966	1.093 ± 0.684	0.411 ± 0.122	0.414 ± 0.236	0.448 ± 0.104	0.190 ± 0.083	N. D.	N. D.
脾臓	0.357 ± 0.249	0.346 ± 0.259	0.168 ± 0.054	0.165 ± 0.081	0.161 ± 0.034	0.059 ± 0.015	N. D.	N. D.
膵臓	0.273 ± 0.187	0.412 ± 0.258	0.253 ± 0.128	0.266 ± 0.151	0.247 ± 0.042	0.107 ± 0.034	0.013 ± 0.002	N. D.
脂肪	0.125 ± 0.079	0.334 ± 0.314	0.318 ± 0.133	0.340 ± 0.158	0.295 ± 0.020	0.186 ± 0.053	0.041 ± 0.011	0.015 ± 0.006
褐色脂肪	0.350 ± 0.222	0.425 ± 0.379	0.228 ± 0.082	0.287 ± 0.182	0.269 ± 0.029	0.178 ± 0.060	0.039 ± 0.012	N. D.
骨格筋	0.114 ± 0.093	0.216 ± 0.193	0.119 ± 0.065	0.176 ± 0.109	0.124 ± 0.028	0.066 ± 0.006	N. D.	N. D.
皮膚	0.083 ± 0.052	0.128 ± 0.094	0.130 ± 0.082	0.099 ± 0.049	0.082 ± 0.012	0.055 ± 0.015	0.019 ± 0.002	N. D.
大動脈	0.308 ± 0.196	0.916 ± 0.971	0.223 ± 0.130	0.176 ± 0.011	0.237 ± 0.044	0.072 ± 0.017	N. D.	N. D.
骨髄	0.358 ± 0.239	0.399 ± 0.251	0.237 ± 0.120	0.264 ± 0.123	0.176 ± 0.045	0.081 ± 0.027	N. D.	N. D.
精囊	0.049 ± 0.032	0.110 ± 0.076	0.079 ± 0.043	0.098 ± 0.045	0.086 ± 0.010	0.037 ± 0.010	0.011 ± 0.006	N. D.
精巣	0.025 ± 0.013	0.051 ± 0.051	0.036 ± 0.014	0.043 ± 0.023	0.044 ± 0.003	0.030 ± 0.006	N. D.	N. D.
精巣上体	0.057 ± 0.043	0.058 ± 0.025	0.070 ± 0.029	0.088 ± 0.041	0.084 ± 0.022	0.064 ± 0.014	N. D.	N. D.
前立腺	0.075 ± 0.055	0.186 ± 0.185	0.114 ± 0.066	0.125 ± 0.068	0.097 ± 0.017	0.076 ± 0.013	0.010 ± 0.005	N. D.
膀胱	0.204 ± 0.135	0.298 ± 0.299	0.233 ± 0.150	0.134 ± 0.061	0.129 ± 0.029	0.041 ± 0.037	N. D.	N. D.
腸間膜リンパ節	1.504 ± 1.110	3.395 ± 2.950	2.174 ± 0.778	2.318 ± 1.652	2.772 ± 0.701	0.280 ± 0.077	0.045 ± 0.007	N. D.
胃	13.797 ± 14.221	8.524 ± 7.232	6.707 ± 4.838	1.328 ± 0.233	0.649 ± 0.350	0.392 ± 0.216	0.049 ± 0.012	N. D.
小腸	67.680 ± 69.208	25.988 ± 15.693	18.124 ± 13.359	10.679 ± 7.050	6.011 ± 1.841	0.401 ± 0.087	0.060 ± 0.037	N. D.
大腸	0.398 ± 0.478	0.401 ± 0.414	0.215 ± 0.091	0.398 ± 0.393	0.262 ± 0.122	3.559 ± 1.572	0.041 ± 0.022	N. D.
放射能 (% of dose)								
胃内容物	43.96 ± 30.75	35.68 ± 26.54	38.58 ± 20.71	18.01 ± 23.31	8.34 ± 8.28	0.39 ± 0.33	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.03
小腸内容物	26.06 ± 15.86	28.09 ± 8.21	32.38 ± 11.11	50.87 ± 18.06	49.28 ± 8.75	8.46 ± 2.25	0.32 ± 0.33	0.00 ± 0.00
大腸内容物	0.00 ± 0.00	0.33 ± 0.20	0.19 ± 0.09	0.00 ± 0.00	23.72 ± 11.39	53.76 ± 8.56	1.61 ± 0.29	0.00 ± 0.00

投与量：5mg/kg、n=3/群、平均 \pm 標準偏差、N. D.：検出限界以下

2) 全身オートラジオグラフィ

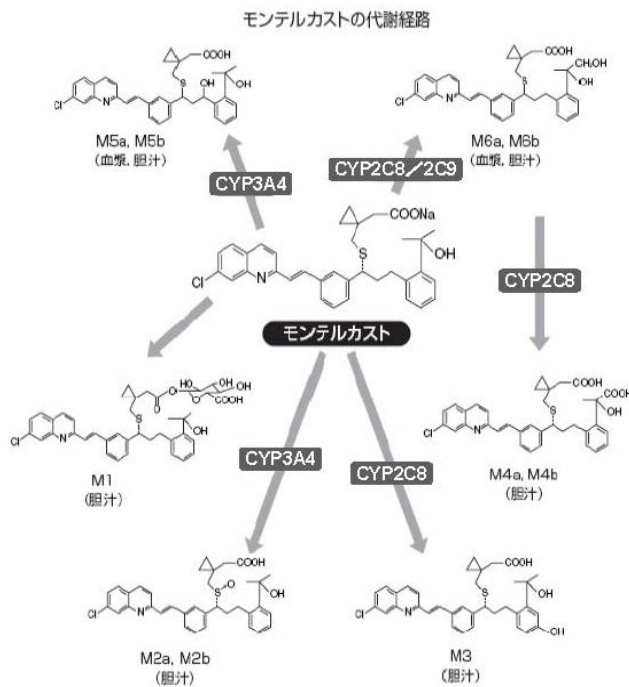
雌雄ラットに [^{14}C] モンテルカスト 5mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラフィにより放射能の組織内分布について調べた。雌性ラットでは、投与 1 時間後に卵巣及び子宮に血液よりも低い放射能が検出され、生殖器以外の分布パターンは基本的に雄性ラットと同様であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{20~24)}

代謝部位：主として肝臓

代謝経路：主な代謝経路は、側鎖メチル基の水酸化による 36 位水酸化体 (M6) 生成、並びにベンジル位メチレン基の水酸化による 21 位水酸化体 (M5) 生成で、その他、グルクロン酸抱合体 (M1) 生成、スルホキシド体 (M2) 生成、25 位水酸化体 (M3) 生成、M6 の酸化によるカルボン酸体 (M4) 生成がある。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒトにおけるモンテルカストの主要代謝物は側鎖メチル基の水酸化体及びベンジル位メチレン基の水酸化体であった。これら代謝物の生成にはそれぞれチトクローム P450 (CYP) の分子種である CYP2C8/2C9 及び 3A4 が関与しており、CYP2C8 がモンテルカストの主要代謝酵素であった。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^{21~24)}。

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)²⁵⁾。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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトでの該当資料なし

[参考]

ラットにおいて、門脈内又は大腿静脈内にモンテルカストを定速注入 (4 又は 12 μ g/min) したときの定常状態血漿中濃度より算出した肝抽出率は約 28%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

M6 は未変化体と同程度、M1、M2、M4 及び M5 は未変化体よりも弱い薬理作用が認められた。また、健康人 6 名に [¹⁴C] モンテルカスト 54.8mg 投与したところ、空腹時、非空腹患者ともに全身循環中代謝物濃度は低く、M5a、M5b、M6a、M6b による放射能は全体の放射能の 2%以下であった²⁰⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

ヒト肝マイクロゾームによるモンテルカストの代謝物生成について

Vmax/Km (μ L/min/mg protein)					
M1	M2a	M2b	M5a	M5b	M6a/b
5.50 \pm 1.22	0.358 \pm 0.230	0.372 \pm 0.245	0.035 \pm 0.021	0.135 \pm 0.067	0.521 \pm 0.258

Vmax は最大速度、Km はミカエリス定数を表す

n=3、平均 \pm 標準偏差

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) 国内試験成績 (参考)

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¹⁰⁾。

2) 外国試験成績 (参考)

健康成人に¹⁴C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²⁰⁾。

(2) 排泄率

国内において健康成人男性 6 名にモンテルカストカプセル剤 400mg を単回経口投与した後の尿中モンテルカスト排泄濃度は定量限界以下であった¹⁰⁾。

外国において健康成人男性 6 名に¹⁴Cモンテルカストカプセル剤 102mg を単回経口投与したところ、投与後 5 日目までに投与量の 86.3 \pm 3.6%の放射能が糞中に、0.12 \pm 0.04%が尿中に排泄された²⁰⁾。

<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。

[参考]

胆管にカニューレを挿入したラットに¹⁴Cモンテルカスト 20mg/kg を単回静脈内投与したところ、6時間後までに投与量の 96.0 \pm 3.62%の放射能が糞中に排泄された。胆汁中に排泄された未変化体は投与した放射能に対して 4%未満であり、モンテルカストは代謝された後、主として胆汁を介して排泄されることが示唆された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

1. 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。
2. 気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を合併し本剤を気管支喘息の治療のために用いる成人患者には、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こと。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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) 本剤との因果関係は明らかではないが、うつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「その他の注意」の項参照）
- (7) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時に好酸球性多発血管炎性肉芽腫様様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経ロ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。
- (8) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 2C8/2C9 及び 3A4 で代謝される。

〔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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー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**：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) **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸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。
- 4) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。
- 5) **血小板減少** (頻度不明)：血小板減少 (初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

(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
過敏症	皮疹、そう痒、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤
精神神経系	頭痛、傾眠、情緒不安、不眠、幻覚、めまい、感覚異常（しびれ等）、異夢、易刺激性、痙攣、激越、振戦、夢遊症、失見当識、集中力低下、記憶障害、せん妄、強迫性症状
呼吸器	肺好酸球増多症
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、嘔気、胸やけ、嘔吐、便秘、口内炎、消化不良
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、けん怠感、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）、動悸、頻尿、発熱、脱毛、挫傷、脱力、疲労、遺尿

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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。

皮疹、そう痒、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 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。]

11. 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モンテルカスト製剤の安全性は確立していない。
[国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない。]

<アレルギー性鼻炎>

- 小児等に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない。
[国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。

15. その他の注意

プラセボ対照臨床試験 41 試験を対象に統合解析を行った結果、本剤投与群 9,929 例中 1 例において自殺念慮が認められたのに対して、プラセボ群 7,780 例において自殺念慮は認められなかった²⁶⁾。
また、プラセボ対照臨床試験 46 試験を対象に統合解析を行った結果、行動変化に関連する事象（不眠、易刺激性等）が、本剤投与群 11,673 例中 319 例（2.73%）、プラセボ群 8,827 例中 200 例（2.27%）において認められたが、統計学的な有意差は認められなかった²⁷⁾。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋、腎及び消化器系に対する作用を検討した。

1) 中枢神経系²⁸⁾

モンテルカスト（3～100mg/kg、経口）は、マウスの行動、ラットの自発運動量、マウスの痛覚反応及びラットの体温に影響を及ぼさず、またマウスのヘキシバルビタール麻酔、ペンテトラゾール痙攣及び電撃誘発痙攣に対して、協力及び拮抗作用を示さなかった。

2) 呼吸・循環器系²⁸⁾

モンテルカスト（10mg/kg、静注）は、麻酔下のイヌにおいて、心電図 T 波の軽度低下及び迷走神経中枢刺激による大腿動脈血流量のわずかな増加を示したが、これらの影響は再試験により確認できなかった。また、同投与量で心拍数、血圧反応及び呼吸器系への影響はなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋²⁸⁾

モンテルカスト（ 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L）は、単独で自律神経及び平滑筋に対する影響を及ぼさなかった。モンテルカストは、 10^{-5} 及び 10^{-4} mol/L でアセチルコリンによる収縮を 12%及び 22%抑制し、 10^{-4} mol/L でヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮を、それぞれ 42%、20%及び 37%抑制した。従って、自律神経系及び平滑筋における各種作動薬による収縮反応に対するモンテルカストの最大無作用量は、アセチルコリンに対して 10^{-6} mol/L で、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンに対して 10^{-5} mol/L であった。

4) 消化器系²⁸⁾

モンテルカスト（20mg/kg、胃瘻管投与）は、覚醒下イヌの胃酸基礎分泌及びガストリン刺激による胃酸分泌に影響を及ぼさなかった。

モンテルカスト（3、10、100mg/kg、経口）は、覚醒下マウスの胃腸管炭末輸送能に対し、100mg/kg で 45%促進した。従って、その最大無作用量は経口投与量として 10mg/kg であった。この作用は各種作動薬による摘出回腸収縮に対する抑制作用の成績と相違するものである。胃腸管炭末輸送能を促進した理由として、モンテルカストは物理化学的性質として界面活性作用を有しており、その界面活性に起因するものと考えられた。

5) 腎機能

モンテルカスト（20mg/kg、経口）は、覚醒下イヌの腎機能及び電解質排泄に影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回経口投与及び単回静脈内投与による急性毒性をラット及びマウスを用いて検討したところ、両動物種とも経口投与では5000mg/kgにおいても死亡は認められず、1250mg/kg以上の用量で主に活動性減少が観察された。その他、ラットでは流涎が、マウスでは眼瞼下垂がみられた。静脈内投与でのLD₅₀は、ラット及びマウスでそれぞれ110mg/kg及び221mg/kgであった。一般症状として、活動性減少に加え、運動失調、呼吸緩徐及び間代性痙攣などが認められた。

LD ₅₀ (mg/kg)	動物種	
	ラット (雌)	マウス (雌)
投与経路		
経口	>5000	>5000
静脈内	110	221

(2) 反復投与毒性試験

ラット、マウス、サルを用いた5週間及び14週間経口投与毒性試験並びにラット、サルを用いた53週間経口投与毒性試験を実施した。ラット、マウスでは200mg/kg/日以上、サルでは300mg/kg/日以上の用量において、界面活性作用を有する本薬の大量経口投与の二次的影響として消化管障害及びそれに起因する死亡が観察された。100mg/kg/日以上を反復投与したラットにおいて、血清生化学的变化(ALT及び無機リンの上昇、グルコース及びトリグリセリドの低下)が認められたが、病理組織学的変化を伴わず、全て一過性的変化あるいは投与を継続しても程度の悪化を伴わない軽度の変化であった。また、血液学的検査において、450mg/kg/日を14週間投与したサルにおける赤血球系検査値(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット)の減少及び血小板数の増加、ラットにおいても53週間投与試験の400mg/kg/日群で血小板数の増加がみられたが、いずれも軽度な変化であった。反復投与毒性試験における無毒性量は、ラット及びマウスでは50mg/kg/日、サルでは150mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた繁殖能試験を実施した結果、モンテルカストは雄ラットの繁殖能に影響を与えなかった。離乳期まで投与を継続した雌ラット繁殖能試験において、200mg/kg/日群でのF₀受胎率及びF₁産児の離乳前平均体重が軽度の低値を示したが、それら以外に薬物投与の影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。ウサギでの300mg/kg/日群において、摂餌量減少及び体重増加抑制のみられた母動物においてのみ胎児死亡率の上昇と胎児低体重がみられた。ラットの周産期・授乳期投与試験において、産児の成長、発達、行動及び繁殖能にモンテルカストの影響は認められなかった。

母動物あるいは次世代の発生に対する無毒性量は、ラット及びウサギとも100mg/kg/日であった。なお、モンテルカストは両動物種(ラット及びウサギ)において胎盤通過性を有すること及びラットにおいて乳汁移行性があることが示された。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

微生物及び哺乳類培養細胞V-79を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株(CHO)を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウスを用いた*in vivo*骨髄細胞染色体異常試験及び*in vitro*ラット肝細胞アルカリ溶出試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であり、本薬の変異原性は認められなかった。

2) がん原性試験

ラット 106 週間及びマウス 92 週間経口投与によるがん原性試験を実施した。ラット及びマウスとも高用量群では体重増加が抑制されるように十分な高用量を用いたが、モンテルカスト投与に起因する腫瘍発生頻度の増加はなく、本薬のがん原性は認められなかった。

3) 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び同種受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験において、モンテルカストの抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：モンテルカストナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年²⁹⁾

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。）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存（開封後は、湿気を避けて保存すること。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照のこと。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

モンテルカスト錠 5mg 「KM」：

PTP 28錠（14錠×2）、100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）

モンテルカスト錠 10mg 「KM」：

PTP 28錠（14錠×2）、100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、420錠（14錠×30）、500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

モンテルカスト錠 5mg 「KM」：

PTP：ポリプロピレン/環状ポリオレフィンコポリマー/ポリプロピレン3層フィルム（オレンジ）及びアルミ箔

モンテルカスト錠 10mg 「KM」：

PTP：片面環状ポリオレフィンコポリマーからなる橙色のフィルム及び片面アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：キプレス[®]錠 5mg、キプレス[®]錠 10mg、キプレス[®]OD錠 10mg、キプレス[®]チュアブル錠 5mg、

キプレス®細粒 4mg (杏林)
 シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg、
 シングレア®チュアブル錠 5mg、シングレア®細粒 4mg (MSD)

同 効 薬：ロイコトリエン受容体拮抗薬（プラニルカスト水和物）

®：登録商標

9. 国際誕生年月日

1997年7月31日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

商 品 名	製造販売承認年月日	承 認 番 号
モンテルカスト錠 5mg 「KM」	2016年2月15日	22800AMX00291000
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	2016年2月15日	22800AMX00292000

11. 薬価基準収載年月日

モンテルカスト錠 5mg 「KM」：2016年6月17日

モンテルカスト錠 10mg 「KM」：2016年6月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
モンテルカスト錠 5mg 「KM」	124843201	4490026F3047	622484301
モンテルカスト錠 10mg 「KM」	124844901	4490026F2067	622484401

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品にあたる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Knorr B., et al., J. Clin. Pharmacol., 1999; 39(8): 786-793.
- 2) Jones T. R., et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1995; 73(2): 191-201.
- 3) Diamant Z., et al., Clin. Exp. Allergy, 1999; 29(1): 42-51.
- 4) モンテルカストの抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇（鼻閉）に対する抑制効果（社内資料）
- 5) モンテルカストのアナフィラキシーショックに対する抑制作用（社内資料）
- 6) 宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 577-595.
- 7) Minoguchi K., et al., Chest, 2002; 121(3): 732-738.
- 8) 古庄巻史ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 609-621.
- 9) 古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 1019-1029.
- 10) 大西明弘ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 443-470.
- 11) Zhao J. J., et al., Biopharm. Drug Dispos., 1997; 18(9): 769-777.
- 12) モンテルカストの肝機能障害患者における薬物動態（社内資料）
- 13) Holland S., et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1998; 63(2): 231-231.
- 14) Malmstrom K., et al., Am. J. Ther., 1998; 5(3): 189-195.
- 15) Schwartz J., et al., Clin. Pharmacol. Ther., 1997; 61(2): 162-162.
- 16) Depre M., et al., J. Clin. Pharmacol., 1999; 39(9): 941-944.
- 17) Van Hecken A., et al., J. Clin. Pharmacol., 1999; 39(5): 495-500.
- 18) モンテルカストの生物学的利用率（社内資料）
- 19) モンテルカストの蛋白との結合（社内資料）
- 20) Balani S. K., et al., Drug Metab. Dispos., 1997; 25(11): 1282-1287.
- 21) Filppula A. M., et al., Drug Metab. Dispos., 2011; 39(5): 904-911.
- 22) Karonen T., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2012; 73(2): 257-267.
- 23) Karonen T., et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2010; 88(2): 223-230.
- 24) Chiba M., et al., Drug Metab. Dispos., 1997; 25(9): 1022-1031.
- 25) Friedman E., et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2006; 79(2): 72-72.
- 26) Philip G., et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2009; 124(4): 691-696.
- 27) Philip G., et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2009; 124(4): 699-706.
- 28) 趙 学慧ら, 応用薬理, 1999; 57(5/6): 109-116.
- 29) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
モンテルカスト錠 5mg 「KM」・10mg 「KM」の安定性試験に関する資料

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし