

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

<p>ロイコトリエン受容体拮抗剤</p> <p>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</p> <p>キプレス錠5mg KIPRES® Tablets 5mg</p> <p>気管支喘息治療剤 日本薬局方 モンテルカストナトリウムチュアブル錠</p> <p>キプレスチュアブル錠5mg KIPRES® Chewable Tablets 5mg</p>	<p>気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤 モンテルカストナトリウム口腔内崩壊錠</p> <p>キプレスOD錠10mg KIPRES® OD Tablets 10mg</p> <p>気管支喘息治療剤 日本薬局方 モンテルカストナトリウム顆粒</p> <p>キプレス細粒4mg KIPRES® Fine Granules 4mg</p>
--	--

剤	形	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	：フィルムコーティング錠 ：フィルムコーティング錠 ：口腔内崩壊錠 ：裸錠 ：細粒剤	
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	キプレス錠 5mg : 1錠中にモンテルカストとして5mg含有 キプレス錠 10mg : 1錠中にモンテルカストとして10mg含有 キプレスOD錠 10mg : 1錠中にモンテルカストとして10mg含有 キプレスチュアブル錠 5mg : 1錠中にモンテルカストとして5mg含有 キプレス細粒 4mg : 1包中にモンテルカストとして4mg含有			
一般名	和名：モンテルカストナトリウム（日局、JAN） 洋名：Montelukast Sodium（日局、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
	キプレス錠 5mg	2008年1月25日	2008年4月18日	2008年4月18日
	キプレス錠 10mg	2008年3月7日 (販売名変更による)	2008年6月20日 (販売名変更による)	2001年8月31日
	キプレスOD錠 10mg	2015年8月17日	2015年12月11日	2015年12月11日
	キプレスチュアブル錠 5mg	2008年3月7日 (販売名変更による)	2008年6月20日 (販売名変更による)	2001年8月31日
	キプレス細粒 4mg	2007年7月31日	2007年9月21日	2007年10月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/			

本IFは2022年6月改訂の電子添文（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及びキプレス細粒4mg）の記載に基づき作成した。

最新の電子添文情報は、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」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

キプレス錠5mg、10mg、OD錠10mg



(01)14987060007138

キプレス細粒4mg



(01)14987060006827

キプレスチュアブル錠5mg



(01)14987060007084

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」（<https://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（PDF）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、PDF 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 MR 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	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	11
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
14. その他	12
V. 治療に関する項目	13
【成人】	13
1. 効能又は効果	13
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	15
【6歳以上小児】	20
1. 効能又は効果	20
2. 用法及び用量	20
3. 臨床成績	21
【1歳以上6歳未満小児】	23
1. 効能又は効果	23
2. 用法及び用量	23
3. 臨床成績	24
VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移・測定法	28
2. 薬物速度論的パラメータ	37

3.	吸収	38
4.	分布	38
5.	代謝	40
6.	排泄	42
7.	トランスポーターに関する情報	42
8.	透析等による除去率	42
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		44
1.	警告内容とその理由	44
2.	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	44
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
5.	慎重投与内容とその理由	45
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
7.	相互作用	47
8.	副作用	48
9.	高齢者への投与	57
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	57
11.	小児等への投与	57
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	58
13.	過量投与	58
14.	適用上の注意	59
15.	その他の注意	60
16.	その他	60
IX. 非臨床試験に関する項目		61
1.	薬理試験	61
2.	毒性試験	62
X. 管理的事項に関する項目		64
1.	規制区分	64
2.	有効期間又は使用期限	64
3.	貯法・保存条件	64
4.	薬剤取扱い上の注意点	64
5.	承認条件等	64
6.	包装	65
7.	容器の材質	65
8.	同一成分・同効薬	65
9.	国際誕生年月日	65
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	66
11.	薬価基準収載年月日	66
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	66
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	66
14.	再審査期間	67
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	67
16.	各種コード	67
17.	保険給付上の注意	67
X 文献		68
1.	引用文献	68
2.	その他の参考文献	69
XI. 参考資料		70
1.	主な外国での発売状況	70
2.	海外における臨床支援情報	71
XII. 備考		78
	その他の関連資料	78

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

気管支喘息の病態は気道の慢性炎症であり、ロイコトリエンがその病態に深く関与している。従って、気管支喘息の治療薬として抗ロイコトリエン薬の開発が望まれていた。キプレス®（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、1 日 1 回の服薬で有効な喘息治療薬の経口剤として、日本を含む世界 100 ヶ国以上で承認・発売されている。

本邦においては、2001 年 6 月に成人（キプレス®錠 10mg）及び 6 歳以上の小児（キプレス®チュアブル錠 5mg）の気管支喘息に対する適応を取得し、2007 年 7 月に 1 歳以上 6 歳未満（キプレス®細粒 4mg）の気管支喘息に対して適応を取得した。また、作用機序から気管支喘息の症状に対する効果だけでなく、アレルギー性鼻炎の症状を改善する可能性があることから、服用が容易で高い有効性及び安全性を有する新たなアレルギー性鼻炎治療薬を開発し、日本においては 2008 年 1 月、アレルギー性鼻炎（成人）の治療薬として、キプレス®錠 10mg の効能追加、キプレス®錠 5mg の新剤形が承認された。さらに、水なしでも容易に服用できる口腔内崩壊錠（キプレス®OD 錠 10mg）を開発し、2015 年 8 月に承認された。なお、2008 年 6 月、旧名キプレス®錠 10、キプレス®チュアブル錠 5 は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」〔平成 16 年 6 月 2 日付け厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発第 0602009 号）〕の 4 項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」に基づき販売名をキプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg へ変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

[成人：キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg]

<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) 第Ⅲ相試験における最終全般改善度の有効率（中等度改善以上）は、58.5%（83/142 例）であった。
- (4) OD 錠は、口の中で崩壊するので、水なしでも服用できる。
- (5) 国内で実施された臨床試験において、523 例中 46 例（8.8%）に 66 件の副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 件（1.7%）、腹痛 7 件（1.3%）、嘔気 6 件（1.1%）、胸やけ 5 件（1.0%）、頭痛 5 件（1.0%）等であった。臨床検査値の異常変動は、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）
国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 3,891 例中 94 例（2.4%）に 116 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、主な副作用は、肝機能異常、LDH 増加、Al-P 上昇、発疹各 8 件（0.2%）、そう痒症 6 件（0.2%）であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.01%）、黄疸（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.01%）、血小板減少（頻度不明）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) OD 錠は、口の中で崩壊するので、水なしでも服用できる。
- (4) 国内で実施された臨床試験において、1,678 例中 70 例（4.2%）に 88 件の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%）、けん怠感 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）

国内で実施された製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）における安全性評価対象 1,365 例中 9 例(0.7%)に 9 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、主な副作用は、傾眠 2 件(0.1%)、全身性そう痒症 2 件(0.1%)であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.01%）、黄疸（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑(0.01%)、血小板減少（頻度不明）が報告されている。

[6 歳以上小児：キプレス®チュアブル錠 5mg]

<気管支喘息>

- (1) 1 日 1 回就寝前投与で、喘息症状、呼吸機能をコントロールする。
- (2) 6 歳以上の小児気管支喘息患者における中等度改善以上の有効率は 60.9%（123/202 例）であった。
- (3) 長期投与試験における中等度改善以上の有効率は 80.9%（38/47 例）であった。
- (4) チュアブル錠は高い服用コンプライアンスを示した。
- (5) 国内で実施された臨床試験において、96 例中 2 例(2.1%)に 2 件の副作用が認められ、副作用は蕁麻疹様皮疹、浮動性めまい各 1 件(1.0%)であった。（承認時）

国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,194 例中 8 例(0.7%)に 9 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、副作用は、悪心 2 件(0.2%)、嘔吐、頭痛、チック、湿疹、多形紅斑、蕁麻疹、潮紅各 1 件(0.1%)であった。

国内で実施された製造販売後臨床試験における安全性評価対象 134 例中 9 例(6.7%)に 12 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、副作用は、尿中蛋白陽性 2 件(1.5%)、悪心、頭痛、月経障害、感情不安定、白血球数増加、総蛋白増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、尿中ウロビリルン陽性各 1 件(0.7%)であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.01%）、黄疸（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑(0.01%)、血小板減少（頻度不明）が報告されている。

[1 歳以上 6 歳未満小児：キプレス®細粒 4mg]

<気管支喘息>

- (1) 1 日 1 回就寝前投与で、喘息症状をコントロールする。
- (2) 1 歳以上 6 歳未満の小児気管支喘息患者における中等度改善以上の有効率は 81.7%（89/109 例）であった。
- (3) 末梢血中の好酸球を減少させ、抗炎症作用を示す。
- (4) 服用しやすい細粒剤である。
- (5) 年齢による用量調節は不要である。
- (6) 国内で実施された臨床試験において、137 例中 3 例（2.2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は頭痛 1 件、悪心 1 件、皮膚乾燥 1 件、発疹 1 件であった。臨床検査値の異常変動は Al-P 上昇 2 件が認められた。（承認時）

国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,406 例中 6 例（0.4%）に 7 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、副作用は、動悸、胃腸炎、蛋白尿、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、紫斑、蕁麻疹各 1 件（0.1%）であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.01%）、黄疸（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑(0.01%)、血小板減少（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

KIPRES® Tablets 5mg
KIPRES® Tablets 10mg
KIPRES® OD Tablets 10mg
KIPRES® Chewable Tablets 5mg
KIPRES® Fine Granules 4mg

(3) 名称の由来

喘息の寛解状態を維持する、喘息のコントローラーをイメージしてキープ（維持）＋レスト（寛解期）でキプレスと命名した。

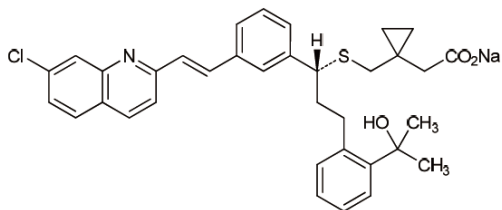
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：モンテルカストナトリウム（日局、JAN）

(2) 洋名（命名法）：Montelukast Sodium（日局、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-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]propyl]sulfanyl)methyl]cyclopropyl}acetate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : L-706, 631

治験番号 : MK-476 又は MK-0476

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)	日本薬局方での溶解性表現
<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：

販売名	剤形
キプレス®錠 5mg	フィルムコーティング錠
キプレス®錠 10mg	フィルムコーティング錠
キプレス®OD 錠 10mg	口腔内崩壊錠
キプレス®チュアブル錠 5mg	裸錠
キプレス®細粒 4mg	細粒剤

性状：

販売名	外形			質量	色調/におい
	表面	裏面	側面		
キプレス®錠 5mg	 長径：7.6mm 短径：5.6mm		 厚さ：2.9mm	約 103mg	明るい灰黄色
キプレス®錠 10mg	 直径：8.0mm		 厚さ：4.1mm	約 205mg	明るい灰黄色
キプレス®OD 錠 10mg	 直径：約 9.2mm		 厚さ：約 6.2mm	約 34mg	白色
キプレス®チュアブル錠 5mg	 直径：9.5mm		 厚さ：4.4mm	約 300mg	うすい赤色/ チェリーのようなにおい
キプレス®細粒 4mg	—			0.5g	白色

(2) 製剤の物性

キプレス®錠 5mg

硬 度：4～7kP

キプレス®錠 10mg

硬 度：10～18kP

キプレス®OD 錠 10mg

崩壊性：日本薬局方「崩壊試験法」により崩壊試験を行った。

崩壊時間 1 秒 (3 ロットの成績)

(参考) モンテルカスト錠 10mg：崩壊時間 2.0～15.5 分 (3 ロットの成績)

キプレス®チュアブル錠 5mg

硬 度：4～9kP

キプレス®細粒 4mg

粒度分布：本剤につき日本薬局方「製剤の粒度の試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

含量均一性：本剤分包品につき日本薬局方「モンテルカストナトリウム顆粒」の「製剤均一性」により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

販売名	識別コード
キプレス®錠 5mg	KP-374
キプレス®錠 10mg	KP-372
キプレス®OD 錠 10mg	KP-375
キプレス®チュアブル錠 5mg	KP-371
キプレス®細粒 4mg	KP-373 (包装)

(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

販売名	成分	含量	
キプレス®錠 5mg	日局 モンテルカストナトリウム	1 錠中	モンテルカストとして 5mg 含有
キプレス®錠 10mg			モンテルカストとして 10mg 含有
キプレス®OD 錠 10mg			モンテルカストとして 10mg 含有
キプレス®チュアブル錠 5mg			モンテルカストとして 5mg 含有
キプレス®細粒 4mg		1 包 0.5g 中	モンテルカストとして 4mg 含有

(2) 添加物

1) キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg

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

2) キプレス®OD 錠 10mg

D-マンニトール、ゼラチン、スクラロース、香料

3) キプレス®チュアブル錠 5mg

D-マンニトール、結晶セルロース、三酸化鉄、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、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料

4) キプレス®細粒 4mg

D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

(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) キプレス®錠 5mg

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) キプレス®錠 10mg

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

(3) キプレス®OD錠 10mg

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	30 ヶ月	ブリスター分包	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	6 ヶ月	ブリスター分包	変化なし
苛酷試験	光	25℃	環境湿度	総照度として 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上	無包装	性状の変化（白色から黄色）、類縁物質の増加、含量の低下、溶出率の低下が認められた。本品は光に対し影響を受けやすいことが確認された。
					ブリスター分包	変化なし
					アルミニウム箔で覆った無包装試料	変化なし

<試験項目>

性状、溶出試験、類縁物質、水分、定量、崩壊試験、微生物限度試験**

**規格設定しなかった項目

<保存形態>

ブリスター包装：両面アルミニウムブリスター分包

(参考)

無包装状態での安定性

モンテルカストOD錠を高湿度条件下（25℃/75%RH）にて無包装状態で72時間保存した結果、開始時に比べて溶出率の低下が認められた。また、24時間（初回測定時点）以降は開始時に比べて崩壊時間の遅延が認められた。

(4) キプレス®チュアブル錠 5mg

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	3 ヶ月	無包装	溶出率が低下し、崩壊時間は延長し、水分は増加した。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**、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（モンテルカストチュアブル錠5mg：100錠）の入った市販の包装形態

(5) キプレス®細粒 4mg

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	アルミ分包	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	6 ヶ月	アルミ分包	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	環境湿度	1 ヶ月	無包装	変化なし
	温度	50℃	20%RH	3 ヶ月	無包装	変化なし
	湿度	25℃	85%RH	6 ヶ月	無包装	変化なし
	温度 湿度	40℃	75%RH	6 ヶ月	無包装	類縁物質の増加及び性状の変化（白色からうすい黄色）が認められた。
	光	25℃	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 アルミ分包	類縁物質の増加、含量の低下及び性状の変化（白色からベージュ色）が認められた。本品は光に対して影響を受けることが確認された。 変化なし

<試験項目>

性状、確認試験、類縁物質、含量、水分^{**}、溶出試験^{**}、微生物限度試験^{**}

^{**}規格設定しなかった項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

IV. 製剤に関する項目、14. その他 (3)<参考> 食品との安定性（細粒剤 4mg のみ）を参照のこと。

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

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg

日本薬局方「モンテルカストナトリウム錠」の溶出性による

キプレス®チュアブル錠 5mg

日本薬局方「モンテルカストナトリウムチュアブル錠」の溶出性による

キプレス®細粒 4mg

日本薬局方「モンテルカストナトリウム顆粒」の溶出性による

キプレス®OD 錠 10mg

日本薬局方 溶出試験法 パドル法による

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

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg

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

キプレス®チュアブル錠 5mg、

日本薬局方「モンテルカストナトリウムチュアブル錠」の確認試験による

キプレス®細粒 4mg

日本薬局方「モンテルカストナトリウム顆粒」の確認試験による

キプレス®OD錠 10mg

液体クロマトグラフィーによる

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる

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

(1) 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 の場合

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。

(2) キプレス®細粒 4mg の場合

他剤と配合した時の安定性試験、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、本剤の他剤との配合など用法・用量以外の投与方法は推奨されない。

(3) <参考> 食品との安定性（細粒剤 4mg のみ）

モンテルカスト細粒剤 4mg をベビーフード（アイスクリーム、にんじん、ごはん、アップルソース）、調製ミルク及び母乳に混ぜ、室温、500～600lux で放置したところスルホキシド体及びシス異性体の増加が認められたが、15分放置後のスルホキシド体は0.7%以下、シス異性体は0.4%未満であり、安全性の確認された分解物量の1/10～1/20の範囲内であった。

V. 治療に関する項目

【成人】

1. 効能又は効果

キプレス[®]錠 5mg、キプレス[®]錠 10mg、キプレス[®]OD 錠 10mg：気管支喘息、アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

キプレス[®]錠 5mg、キプレス[®]錠 10mg、キプレス[®]OD 錠 10mg：

<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>

キプレス[®]錠 5mg・10mg

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。

キプレス[®]錠 5mg・10mg、キプレス[®]OD錠10mg

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。

<気管支喘息>

成人気管支喘息患者を対象としてプラセボ、モンテルカストフィルムコーティング錠 (FCT) 1、10 及び 20 mg を用いて国内で実施した後期第Ⅱ相試験²⁾の結果、本剤の至適用量は 10 mg と決定され、その後、国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験³⁾において本剤の有用性が認められた。また、喘息の症状は早朝に最も悪化することから、早朝の血漿中薬物濃度を高く維持するために就寝前投与とした。

<アレルギー性鼻炎>

海外の大規模臨床試験を参考にすると共に、アレルギー性鼻炎患者は喘息を合併する率が非アレルギー性鼻炎患者に比べ高いため、第Ⅱ相試験⁴⁾において喘息患者に対する用法と同様に就寝前とし、成人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として検討した結果、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同程度の有意な改善効果とプラセボ群と同程度の安全性を示した。副作用発現率において、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群及び 10mg 群はプラセボ群に有意差はなかった。

次いで第Ⅲ相比較試験⁵⁾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 群は対照薬プラナルカストに対する非劣性が確認された。以上より用法・用量を「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。」とした。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

[解説]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg

モンテルカストフィルムコーティング錠とモンテルカストチュアブル錠は生物学的に同等でない¹⁾ことから、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 5 mg が混同して使用される事態を回避するために記載した。

モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg をモンテルカストチュアブル錠 5mg の代わりに 6 歳以上の小児気管支喘息の治療に用いないこと。

モンテルカストチュアブル錠 5 mg をモンテルカストフィルムコーティング錠 5mg の代わりにアレルギー性鼻炎の治療に用いないこと。

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠10mg、キプレス®OD錠10mg

気管支喘息はアレルギー性鼻炎よりも重篤な疾患であるため、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回就寝前に服用すること。

1) [Knorr B., et al., J. Clin. Pharmacol., 1999; 39(8): 786-793.]

2) [宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 493-517.]

3) [宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 519-558.]

4) [Okubo K., et al., Allergol. Int., 2008; 57: 247-255.]

5) [Okubo K., et al., Allergol. Int., 2008; 57: 383-390.]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

<気管支喘息>

1) 国内で実施された二重盲検比較試験^{2, 3)}を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験^{6, 7)}における本剤 10mg 群の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 10mg 群の最終全般改善度の有効率は 58.5% (83/142 例) であり、プラシルカスト水和物 450 mg (46.0% (63/137 例)) に対する非劣性が検証された (非劣性マージン $\Delta = 10\%$)³⁾。

<参考>成人の承認用法・用量における背景因子別全般改善度一覧 (承認時社内資料)

背景因子	症例数	評価対象 例数	中等度改善以上		背景因子	症例数	評価対象 例数	中等度改善以上	
			例数	%				例数	%
性別	男性	147	88	59.9	罹病期間	1 年未満	13	10	76.9
	女性	114	57	50.0		5 年未満	64	31	48.4
年齢 (歳)	~29 歳	35	23	65.7	10 年未満	48	29	60.4	
	30~39 歳	44	26	59.1	10 年以上	131	71	54.2	
	40~49 歳	43	24	55.8	不明	5	4	80.0	
	50~59 歳	55	28	50.9	ステロイド薬 併用	なし	53	32	60.4
	60~69 歳	66	31	47.0		10 点未満	4	4	100.0
	70 歳~	18	13	72.2		10 点以上	204	109	53.4
		65 歳未満	204	113	55.4	アレルギー性 合併症	なし	129	73
	65 歳以上	57	32	56.1	あり		132	72	54.5
病型	アトピー型	127	80	63.0	非アレルギー性 合併症	なし	143	89	62.2
	混合型	111	55	49.5		あり	118	56	47.5
	感染型	23	10	43.5	投与期間	≤4 週	20	10	50.0
病型	発作型	79	53	67.1		4 週<~≤8 週	159	99	62.3
	慢性型	182	92	50.5		8 週<~≤24 週	7	2	28.6
病型	季節型	21	16	76.2		24 週<	75	34	45.3
	季節型+通年型	43	27	62.8	末梢血中 好酸球	6%未満	125	67	53.6
	通年型	196	101	51.5		6%以上	135	77	57.0
	不明	1	1	100.0		未実施	1	1	100.0
重症度	軽症	40	24	60.0	ステロイド薬 併用の有無	なし	53	32	60.4
	中等症 2	171	87	50.9		あり	208	113	54.3
	中等症 1	44	31	70.5	気管支拡張薬 併用の有無	なし	24	15	62.5
	重症	6	3	50.0		あり	237	130	54.9
治療歴	なし	2	2	100.0	合 計		261	145	55.6
	あり	259	143	55.2					

2) [宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 493-517.]

3) [宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 519-558.]

6) [宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 577-595.]

7) [工藤宏一郎ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 559-575.]

<アレルギー性鼻炎>

- 1) 季節性アレルギー性鼻炎患者における第Ⅱ相至適用量設定試験⁴⁾ (約 900 例) の結果、総合鼻症状点数 [日中鼻症状点数*と夜間鼻症状点数**の平均 (治療期 2 週間の平均)] のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (LS mean) は、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群で-0.47 点、10mg 群で-0.47 点であり、プラセボ群 (-0.37 点) と比較して有意に改善した。
- 2) 季節性アレルギー性鼻炎患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾ (約 1,400 例) の結果、総合鼻症状点数 [日中鼻症状点数*と夜間鼻症状点数**の平均 (治療期 2 週間の平均)] のベースラインからの変化量の LS mean は、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群で-0.19 点、10mg 群で-0.19 点であり、プラシールカスト水和物 450 mg (-0.20 点) に対する非劣性が検証された (非劣性マージン $\Delta = 0.085$ 点)。

* : 鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作の症状点数を集計

** : 鼻閉、入眠困難度、夜間覚醒度の症状点数を集計

4) [Okubo K., et al., Allergol. Int., 2008; 57: 247-255.]

5) [Okubo K., et al., Allergol. Int., 2008; 57: 383-390.]

(3) 臨床薬理試験⁸⁾

健康成人 16 名にモンテルカストを 50~400mg (カプセル剤使用) を単回投与した結果、自覚症状、心電図、理学的検査及び臨床検査成績に影響は認められなかった。また、健康成人 6 名に対して、モンテルカスト 200mg を 1 日 2 回 7 日間 (7 日目は 1 回) 投与した結果も単回投与と同様の結果であった。

[大西明弘ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 443-470.]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg :

<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) 探索的試験⁹⁾

<気管支喘息>

前期第Ⅱ相試験では、軽症から中等症の気管支喘息患者を対象とし、外国で実施された用量設定試験成績を参考に、外国の至適用量の 1/2 量である 1 日 1 回 5mg を初期用量とし、20mg までの漸増法による小規模のパイロット試験を実施した。その結果、5mg から 10mg への増量により最終全般改善度における「中等度改善」以上の割合 (累積有効率) は 37.1%から 60.0%に上昇し、増量群 17 例中 7 例 (41.2%) が「著明改善」と判定されるなど明らかな効果の増強が認められた。一方、10mg から 20mg への増量では累積有効率は 60.0%から 68.6%に上昇することとどまり、明らかな増量効果は認められなかった。以上より、本剤の至適用量設定試験には 10mg を中心用量として 1 日 1 回投与により検討することが妥当であると考えた。

[宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 471-491.]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg :

<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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験²⁾

<気管支喘息>

軽症から中等症の気管支喘息患者を対象として至適用量設定のための後期第Ⅱ相試験をプラセボ及び 1 日 1 回 1、10、20mg の用量で実施した。最終全般改善度における有効率は、プラセボ群の 26.9%に対して 1mg、10mg 及び 20mg ではそれぞれ 37.0%、65.4%及び 70.0%となり有意な差を認めた。用量反応性の検討では中用量飽和型の対比の検定により有意差が認められたことから、10mg でほぼ最大の効果となることが示さ

れた。また、安全性の主要評価項目である概括安全度において、「安全性に問題なし」と判定されたものはプラセボ群 79.3%に対して 1mg、10mg 及び 20mg ではそれぞれ 86.2%、91.7%、93.3%とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。以上の成績より、成人気管支喘息患者に対する本剤の至適用量を 1 日 1 回 10mg と設定した。

[宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 493-517.]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg :

<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>

V. 治療に関する項目、【成人】、3. 臨床成績 (2) 臨床効果<アレルギー性鼻炎>1) を参照のこと。

2) 比較試験

<気管支喘息>

V. 治療に関する項目、【成人】、3. 臨床成績 (2) 臨床効果<気管支喘息>2) を参照のこと。

<アレルギー性鼻炎>

V. 治療に関する項目、【成人】、3. 臨床成績 (2) 臨床効果<アレルギー性鼻炎>2) を参照のこと。

3) 安全性試験

<気管支喘息>

52 週間投与の長期投与試験⁶⁾を含む国内臨床試験において、副作用発現率が投与期間 4 週以下の症例では 18.8% (16/85 例) であったのに対し、4~8 週、8~24 週、24~52 週ではそれぞれ 6.8% (17/251 例)、6.1% (5/82 例) 及び 7.8% (8/103 例) であった。中止例数はそれぞれ 15 例 (17.6%)、2 例 (0.8%)、2 例 (2.4%) 及び 5 例 (4.9%) と投与期間が 4 週以下の症例で多く発生しており、長期投与により新たな重大な副作用が発現することはないものと考えられた。

[宮本昭正ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 577-595.]

<アレルギー性鼻炎>

通年性アレルギー性鼻炎患者 131 例を対象とした 12 週間の長期投与試験において、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 群は良好な忍容性を示し、自覚症状・他覚所見及び身体徴候における副作用発現率はそれぞれ 1.5% (1/66 例) 及び 0% (0/65 例) で、臨床検査値異常変動における副作用発現率はそれぞれ 1.5% (1/66 例) 及び 1.6% (1/63 例) であった¹⁰⁾。

[大久保公裕ら, 臨床医薬, 2007; 23(10): 879-888.]

4) 患者・病態別試験

<気管支喘息>

①吸入ステロイド薬投与患者への併用試験及び減量試験

i) 吸入ステロイド薬併用試験⁷⁾

吸入ステロイド薬併用試験では軽症から中等症患者を対象に臨床で広く使用されている吸入ステロイド薬に対する本剤の上乗せ効果を検討した。その結果、連用している吸入ステロイド薬 (プロピオン酸ベクロメタゾン: BDP400 μ g/日) に本剤を併用した場合、PEF、症状点数、喘息点数において上乗せ効果が認められ、全般改善度における有効率も 80.0%となり本剤の有効性が認められた。安全性に関しても概括安全度で「安全性に問題なし」と判定された割合は 90.9%であり、重大な副作用の発現も認められないことから問題ないものと判断した。

[工藤宏一郎ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 559-575.]

ii) 吸入ステロイド薬減量試験¹¹⁾

高用量の吸入ステロイド薬の長期投与による副作用及び吸入に対する服薬コンプライアンスの問題が指摘されていることから、本剤併用時の吸入ステロイド薬の減量効果を検討するため、プラセボを対照とした二重盲検比較により吸入ステロイド薬減量試験（24週間）を実施した。その結果、800～1600 μ g/日の高用量吸入ステロイド薬連用患者において吸入ステロイド薬を半減させた場合も、本剤を併用することにより主要評価項目である8週時PEF（起床時及び就寝前）がプラセボ群よりも有意にコントロールされることを確認した。また、8週ごとの半減による最終的な吸入ステロイド薬減量率では本剤併用群73.4%、プラセボ群67.4%と差はなかったものの、PEFのコントロールに加え、治療点数及び喘息点数でも本剤併用群の方が有意な低下（改善）を示した。このことから、吸入ステロイド薬を減量させる著明な効果は認められないものの、喘息をコントロールしながら安全に吸入ステロイド薬を減量させることが可能であることが示された。安全性では、自他覚症状、臨床検査値異常変動とも発現数に群間差はなかった。

[Tohda Y., et al., Clin. Exp. Allergy, 2002; 32(8): 1180-1186.]

②高齢者における薬物動態試験（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。自他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¹²⁾。

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⁸⁾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

8) [大西明弘ら，臨床医薬，2001；17(4)：443-470.]

12) [Zhao J.J., et al., Biopharm. Drug Dispos., 1997；18(9)：769-777.]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD錠 10mg：

<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。

③肝機能障害患者における薬物動態試験（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¹³⁾。

[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）]

④気道炎症に対する影響試験¹⁴⁾

本剤の気道炎症改善効果を確認するために、喀痰中の好酸球比率の推移を主要評価項目とし、プラセボを対照としたクロスオーバー二重盲検比較試験を実施した。本剤10mgの4週間投与はプラセボ投与に比し有意に喀痰中好酸球比率を低下させ、本剤の気道炎症改善効果が認められた。

[Minoguchi K., et al., Chest, 2002；121(3)：732-738.]

(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）

<気管支喘息>

・特定使用成績調査

①長期使用に関する調査

気管支喘息の患者を対象として観察期間1年(53週)以上で、使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性の検討を目的として調査を実施した。安全性評価対象症例1,262例において、24例に副作用が認められ、副作用発現症例率は1.9%であった。重篤な副作用は歩行障害1件であり、回復した。

本剤が53週以上長期投与された患者における副作用発現率は0.1%(1/701例)で、投与期間に伴う発現率の増加は認められなかった。

有効性評価対象症例1,203例において、全般改善度から有効性を検討した結果、有効率は89.3%(1,074/1,203例)であった。

②その他の特定使用成績調査（高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者）

気管支喘息の患者を対象として観察期間12週間以上で、高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的として調査を実施した。安全性評価対象症例2,629例において、70例に副作用が認められ、副作用発現症例率は2.7%であった。重篤な副作用は発熱、肝機能異常、糖尿病、食欲不振及び動悸の各1件であり、転帰は回復又は軽快4件、不明(糖尿病)1件であった。

また、各当該患者における副作用発現症例率は、高齢者3.2%(38/1,204例)、腎機能障害を有する患者5.4%(7/130例)及び肝機能障害を有する患者3.0%(8/264例)であり、各々非高齢者2.2%(32/1,425)、腎機能障害を有しない患者2.5%(60/2,358例)及び肝機能障害を有しない患者2.7%(59/2,224例)に比較して、副作用発現症例率に大きな違いは認められなかった。

有効性評価対象症例2,535例において、全般改善度から有効性を検討した結果、有効率は91.9%(2,329/2,535例)であった。

上記①②より国内で実施された製造販売後調査における安全性評価対象3,891例中94例(2.4%)に116件(臨床検査値異常を含む)の副作用が認められ、主な副作用は、肝機能異常、LDH増加、Al-P上昇、発疹各8件(0.2%)、そう痒症6件(0.2%)であった。

<アレルギー性鼻炎>

・使用成績調査、特定使用成績調査

国内で実施された製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）における安全性評価対象1,365例中9例(0.7%)に9件(臨床検査値異常を含む)の副作用が認められ、主な副作用は、傾眠2件(0.1%)、全身性そう痒症2件(0.1%)であった。(再審査終了時)

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

該当しない

【6歳以上小児】

1. 効能又は効果

キプレス®チュアブル錠 5mg：気管支喘息

2. 用法及び用量

キプレス®チュアブル錠 5mg：通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして5mg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. 本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。
2. 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。

外国においては、成人の至適用量であるフィルムコーティング錠 10mg と同様の薬物動態を示すチュアブル錠 5mg が小児の至適用量と設定され、チュアブル錠 5mg を1日1回投与で実施されたプラセボ対照第Ⅲ相比較試験においてプラセボに対し有意な効果を有することが確認された。国内で実施した6歳以上小児気管支喘息患者を対象とした薬物動態試験¹⁵⁾においてもチュアブル錠 5mg 1日1回投与によって成人のフィルムコーティング錠 10mg 1日1回投与時と同様の薬物動態を示すことが確認された。本用量を用いた国内の6歳以上小児第Ⅱ相オープン試験¹⁶⁾でも成人と同様、起床時 PEF の増加率が 11.9%、全般改善度判定に基づく有効率が 62.5%と成人の10mg投与時に類似する効果を有することが示された。このことから6歳以上小児の至適用量は1日1回5mgと設定した。また、喘息の症状は早朝に最も悪化することから、早朝の血漿中薬物濃度を高く維持するために就寝前投与とした。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【解説】

1. チュアブル錠の一般的な服用方法を注意事項として具体的に記載した。
2. V. 治療に関する項目、[成人]、2. 用法・用量<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照のこと。

1) [Knorr B., et al., J. Clin. Pharmacol., 1999; 39(8): 786-793.]

15) [飯倉洋治ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 597-608.]

16) [古庄巻史ら, 臨床医薬, 2001; 17(4): 609-621.]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 国内試験成績

①6歳から14歳の小児気管支喘息患者における有効率（全般改善度中等度改善以上の割合）は60.9%（123/202例）であった。

②6歳から14歳の小児気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験の結果、2週時ピークフロー改善値（起床時）は本剤（5mg/日）が 13.4 ± 3.1 L/min、対照薬のケトチフェン（ドライシロップ剤：6歳；1.2mg/日、7歳以上；2mg/日）が 3.6 ± 3.1 L/min（最小二乗平均±標準誤差）であった¹⁷⁾。

[西間三馨ら，臨床医薬，2005；21(6)：605-636.]

2) 外国試験成績

外国で実施された小児気管支喘息患者196例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、本剤投与により1秒量が8.7%増加した。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

第Ⅱ相オープン試験¹⁶⁾ 6歳以上15歳の小児気管支喘息患者を対象とした試験

前述の薬物動態試験成績及び外国試験成績に基づき、1日1回チュアブル錠5mgを設定用量とし、軽症から中等症の小児気管支喘息患者を対象に第Ⅱ相オープン試験を実施した。主要評価項目である全般改善度における中等度改善以上の有効率は62.5%（20/32例）となり、副次的評価項目である起床時PEF、治療点数、発作の発現頻度においても改善を認めた。安全性においても薬剤との因果関係が否定できない有害事象として蕁麻疹様皮疹を認めたのみで、「安全性に問題なし」と判定された症例は97.4%（38/39例）であった。

[古庄巻史ら，臨床医薬，2001；17(4)：609-621.]

(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

小児長期投与試験¹⁸⁾ 6歳以上15歳の小児気管支喘息患者を対象とした試験

軽症から中等症の小児気管支喘息患者を対象に、1日1回チュアブル錠5mgを12週間投与する長期投与試験を実施した。有効性について、最終全般改善度における中等度改善以上の有効率は80.9%（38/47例）であった。安全性について、副作用は浮動性めまいを認めたのみで、「安全性に問題なし」と判定された症例は97.9%（47/48例）であった。

以上、これらの試験結果等から1日1回チュアブル錠5mg投与は小児気管支喘息患者に対し高い有効性と安全性を示すことが明らかとなった。

[古庄巻史ら，臨床医薬，2005；21(7)：711-731.]

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）

・特定使用成績調査

気管支喘息の患者を対象として観察期間1年(53週)以上で、使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性の検討を目的として調査を実施した。安全性評価対象1,194例中8例(0.7%)に9件(臨床検査値異常を含む)の副作用が認められ、副作用は、悪心2件(0.2%)、嘔吐、頭痛、チック、湿疹、多形紅斑、蕁麻疹、潮紅各1件(0.1%)であった。重篤な副作用は、多形紅斑1件であり、約2週間後に回復した。

本剤が53週以上長期投与された患者における副作用は認められなかった。

有効性評価対象症例1,145例において、全般改善度から有効性を検討した結果、有効率は93.4%(1,069/1,145例)であった。

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

「小児における用法用量の適切性及び安全性を確認する」ために次の市販後臨床試験を実施した(キプレス®チュアブル錠5mg)。

①二重盲検比較市販後臨床試験¹⁷⁾

V. 治療に関する項目、【6歳以上小児】、3. 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 国内試験成績②の項を参照のこと。

[西間三馨ら, 臨床医薬, 2005; 21(6): 605-636.]

②非盲検市販後臨床試験¹⁹⁾

6歳から14歳の吸入ステロイド薬を併用している小児気管支喘息患者を対象とした非盲検市販後臨床試験の結果、2週時ピークフロー改善値(起床時)は本剤(5mg/日)が 22.8 ± 4.7 L/min、対照薬のテオフィリン(ドライシロップ剤:10~16 mg/kg/日、錠剤:200~400 mg/日)が 8.7 ± 4.9 L/min(最小二乗平均±標準誤差)であり、本剤のテオフィリンに対する優越性が示された($p=0.0405$)。

[Kondo N., et al., Allergo. Int., 2006; 55(3): 287-293.]

【1 歳以上 6 歳未満小児】

1. 効能又は効果

キプレス®細粒 4mg：気管支喘息

2. 用法及び用量

キプレス®細粒 4mg：通常、1 歳以上 6 歳未満の小児にはモンテルカストとして 4mg（本剤 1 包）を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

2歳以上6歳未満小児の用量については、国内外の6歳以上小児の薬物動態試験成績をもとに、AUCと体重との関係から回帰分析を実施し4mgと推定した。その後、適応対象の下限年齢を1歳まで拡大するため、外国の2歳以上6歳未満小児の薬物動態試験成績を加え同様に算出した結果、1歳小児の用量を4mgと推定した。本推定用量を用いて、2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験²⁰⁾、1歳小児第Ⅱ相非盲検非対照試験²¹⁾及び1歳以上6歳未満小児長期投与試験²²⁾を実施したところ、血漿中薬物濃度及び臨床反応性（有効性、安全性）が6歳以上小児試験と類似していた。以上より、1歳以上6歳未満小児の臨床推奨用量を1日1回4mgと設定した。また、喘息の症状は早朝に最も悪化することから、早朝の血漿中薬物濃度を高く維持するために就寝前投与とした。

2歳以上6歳未満小児第Ⅱ相オープン試験、1歳以上6歳未満小児長期投与試験において有効性、安全性を体重別にサブグループ解析を実施したところ、有効性、安全性に体重による大きな違いはなかったことから本剤投与において体重調整の必要のないことが認められ、体重、年齢、症状等による用量調節を行わないこととした。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

〔解説〕

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

また、光安定性試験（蛍光ランプ）により、無包装でモンテルカストの分解生成物であるスルホキシド体及びシス異性体の増加、含量の低下及び性状の変化が認められたことより、開封後直ちに（15分以内に）服用することとした。

（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、14. 適用上の注意、キプレス®細粒4mg（4）参照）

20) [古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 999-1008.]

21) [古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 1009-1018.]

22) [古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 1019-1029.]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした細粒4mg投与試験²²⁾

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

1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験の有効性成績

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

平均±標準偏差、(): 例数

* : p<0.001 (観察期との比較、1標本t検定)

** : ベースラインからの変化量

小発作回数：軽い喘鳴があり、軽い陥没呼吸を伴うこともある症状の回数

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

有効性について、全般改善度における中等度改善以上の有効率は89.4% (59/66例)であった。安全性について、自他覚症状の副作用は皮膚乾燥の1例のみで、「安全性に問題なし」と判定された症例は98.6% (71/72例)であった。臨床症状の改善は終了時まで持続し、高い有効性を示した。また、忍容性も良好であり、1歳以上6歳未満の小児気管支喘息の長期管理薬として有用であることが示された。

[古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 1019-1029.]

2) 2歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者を対象としたチュアブル錠4mg投与試験²⁰⁾

軽症から中等症の(2歳以上6歳未満、43例)を対象に、本剤1日1回チュアブル錠4mgを4週間投与し有効性の評価、安全性の評価、薬物動態の評価試験を実施した。有効性について、最終全般改善度における中等度改善以上の有効率は69.8% (30/43例)であった。安全性について、副作用は悪心及び頭痛、発疹を認めたのみで、「安全性に問題なし」と判定された症例は93.8% (45/48例)であった。

[古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 999-1008.]

キプレス®細粒4mg：通常、1歳以上6歳未満の小児にはモンテルカストとして4mg(本剤1包)を1日1回就寝前に経口投与する。

3) 1歳以上2歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした細粒剤4mg投与試験²¹⁾

軽症から中等症の小児気管支喘息患者(1歳以上2歳未満、17例)を対象に、1日1回細粒剤4mgを4週間投与し安全性の評価、薬物動態の評価、有効性の評価試験を実施した。有効性について、全般改善度における中等度改善以上の有効率は52.9% (9/17例)であった。安全性について、自他覚症状の副作用はなく、「安全性に問題なし」と判定された症例は94.1% (16/17例)であった。

以上、これらの試験結果等から1日1回細粒剤4mgを4週間投与した結果、良好な忍容性が認められ、1歳以上2歳未満の小児気管支喘息患児に対する細粒剤4mgを投与する妥当性が示された。

[古庄巻史ら, 臨床医薬, 2005; 21(10): 1009-1018.]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

V. 治療に関する項目、【1歳以上6歳未満小児】3. 臨床成績、(2) 臨床効果を参照のこと。

(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

V. 治療に関する項目、【1歳以上6歳未満小児】3. 臨床成績、(2) 臨床効果を参照のこと。

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）

・特定使用成績調査

国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,406 例中 6 例（0.4%）に 7 件（臨床検査値異常を含む）の副作用が認められ、副作用は、動悸、胃腸炎、蛋白尿、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、紫斑、蕁麻疹各 1 件（0.1%）であった。（再審査終了時）

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

該当しない

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)²³⁾

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、[³H]-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 [³H]-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)²³⁾

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)²³⁾

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²³⁾

作動薬	作動薬の用量 (μ g/kg, iv)	動物数	ED ₅₀ (mg/kg, iv)
LTD ₄	0.2	5	0.001 \pm 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 \pm 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²³⁾。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²⁴⁾。

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²³⁾。

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)²⁵⁾

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)²⁶⁾

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¹⁴⁾。同様に成人気管支喘息患者⁶⁾、小児気管支喘息患者^{16, 22)}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^{*)}

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)。

キプレス[®]錠 5mg、キプレス[®]錠 10mg、キプレス[®]0D 錠 10mg :

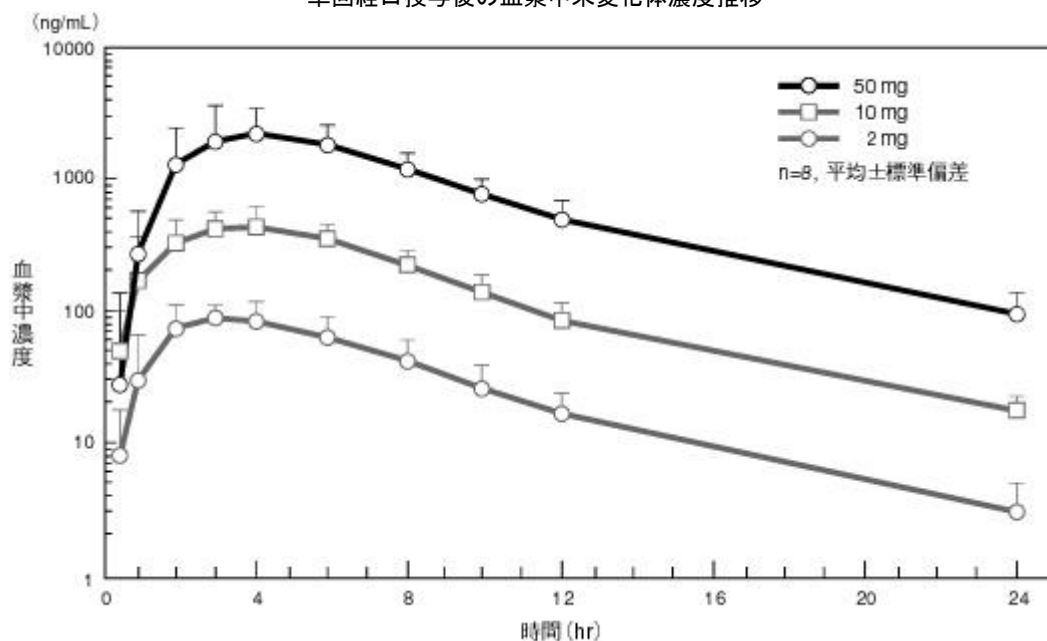
<気管支喘息>

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

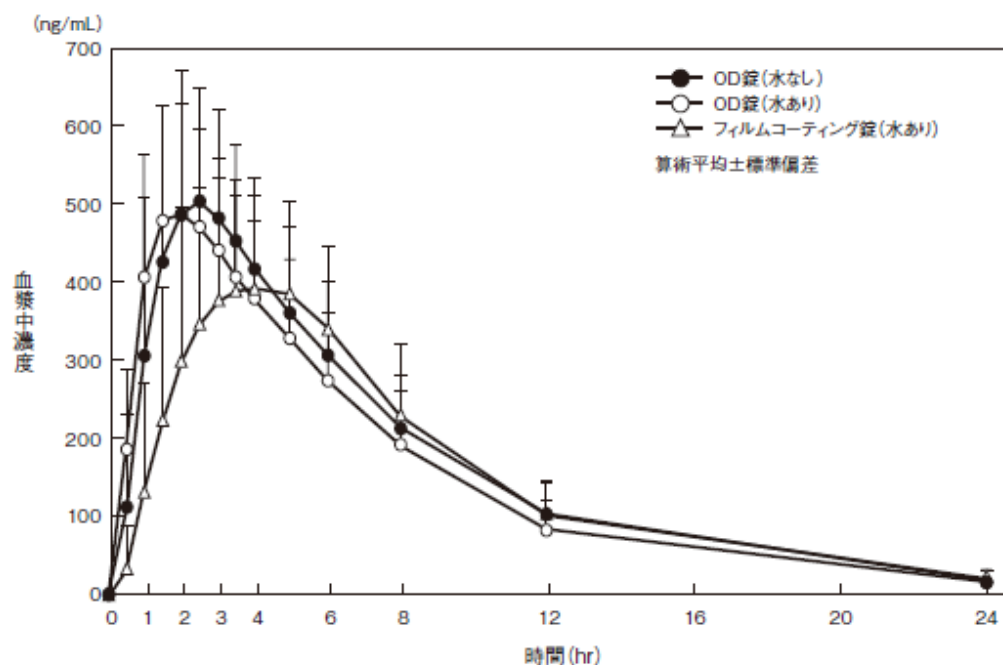
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人⁸⁾

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) モンテルカスト OD 錠 10mg、モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 生物学的同等性試験⁵⁷⁾

クロスオーバー法により健康成人男性 (120 例) に空腹時、モンテルカスト OD 錠 10mg (1 錠、水なし若しくは水あり) 又はモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg (1 錠、水あり) でそれぞれ単回経口投与したとき、モンテルカストの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。得られた薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-t}) の幾何平均比について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\text{Log}(0.80) \sim \text{Log}(1.25)$ の範囲内であり、モンテルカスト OD 錠 10mg は水なし又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg (水あり) と生物学的に同等であることが示された (次図表)。



健康成人における OD 錠 10mg 及び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 (空腹時)

健康成人における薬物動態パラメータ (空腹時)

	飲水	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
OD 錠 10mg (算術平均±標準偏差)	なし	120	588±129	3917±1001	2.4±1.1	4.6±2.4
	あり	119	531±138	3638±1036	2.1±0.9	4.2±0.5
フィルムコーティング錠 10 mg (算術平均±標準偏差)	あり	119	495±105	3517±878	3.6±1.4	4.2±0.6
OD 錠 10mg(水なし) / フィルムコーティング錠 10mg 幾何平均比 (90%信頼区間)			1.17 (1.10-1.24)	1.10 (1.05-1.15)	—	—
OD 錠 10mg(水あり) / フィルムコーティング錠 10mg 幾何平均比 (90%信頼区間)			1.06 (1.01-1.11)	1.03 (0.99 -1.07)	—	—

3) 高齢者¹²⁾

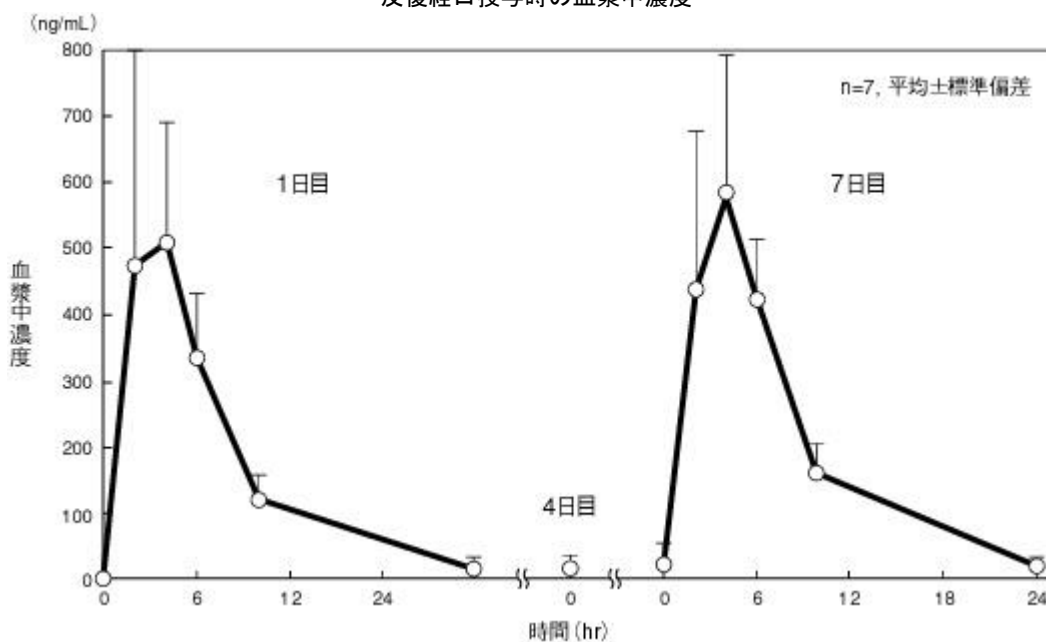
V. 治療に関する項目、3. 臨床試験、(4) 検証的試験、4) 患者・病態別試験、②高齢者における薬物動態試験（外国）を参照のこと。

4) 6歳以上の小児¹⁵⁾

国内において9～13歳の喘息患者にモンテルカストチュアブル錠5mgを1日1回7日間食後反復経口投与し、健康成人にフィルムコーティング錠10mgを投与したときの薬物動態と比較した。小児患者の C_{max} 及び血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は成人の0.9～1.1倍であった。

小児の $t_{1/2}$ は成人よりも有意に短かったが、平均値の差は20%以内であった。反復投与前後のAUCからみて、成人と同様に蓄積性はほとんどなかった（次図表）。

小児喘息患者におけるモンテルカストチュアブル錠5mg
反復経口投与時の血漿中濃度



小児患者及び健康成人における薬物動態パラメータ

被験者	投与日数	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}^a$ (hr)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
小児患者	1日目	3.1 ± 1.6	630 ± 234	3.99 ± 0.42	4170 ± 1000	4250 ± 1000
	7日目	4.3 ± 1.4	628 ± 222	4.08 ± 0.55	4910 ± 1260*	5030 ± 1280
健康成人	1日目	5.3 ± 1.0	580 ± 136	4.68 ± 0.41	4470 ± 1120	4690 ± 1210
	7日目	3.3 ± 1.0	660 ± 124	5.06 ± 0.32	4680 ± 1030	4960 ± 1120

投与量：チュアブル錠5mg（小児患者）、フィルムコーティング錠10mg（健康成人）

平均±標準偏差、n=7（小児患者）、n=8（健康成人）

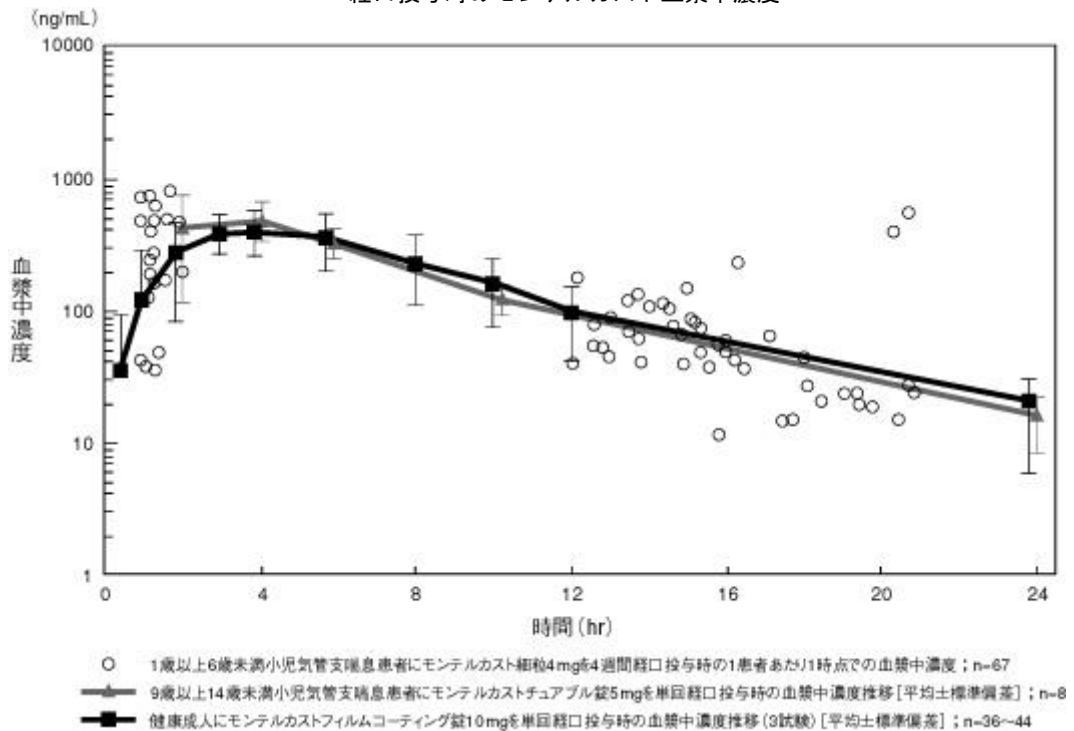
*：1日目の $AUC_{0-\infty}$ に対して $p < 0.05$ 、a：調和平均±ジャックナイフ標準偏差

5) 1歳以上6歳未満の小児（モンテルカスト細粒剤 4mg）

①国内試験成績

軽症から中等症の1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤 4mg を1日1回4週間経口投与した後のモンテルカスト血漿中濃度（1患者あたり投与後 1.0～2.1 時間あるいは 12.0～20.9 時間の1時点）は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg あるいは9歳以上14歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠 5mg を経口投与したときの平均血漿中濃度推移付近に分布した（次図）²²⁾。

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



②外国試験成績（モンテルカスト細粒剤 4mg 参考）

i) 6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤 4mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の幾何平均比 (95%信頼区間) は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を投与したときに対して6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者では 1.26 (1.02, 1.54)、6ヵ月以上1歳未満小児気管支喘息患者では 1.35 (0.97, 1.87)、1歳以上2歳未満小児気管支喘息患者では 1.18 (0.97, 1.44) であった（次表）²⁷⁾。

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

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

母集団薬物動態解析法による推定値 [標準誤差]

(健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 空腹時単回経口投与時のデータ)

ii) 2歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカストチュアブル錠 4mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後約2時間に C_{max} に到達した。健康成人（モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 空腹時投与）に対する小児気管支喘息患者のAUC 幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.90, 1.22）であった（次表）²⁸⁾。

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

薬物動態 パラメータ	AUC _{pop} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{pop} の平均比 (90%信頼区間)
2歳以上6歳未満 小児患者 (n=15)	2721 [164.39]	471.01 [65.27]	2.07 [0.30]	3.17 [0.20]	1.05 (0.90, 1.22)
健康成人 (n=16)	2595 [164.53]	283.71 [54.35]	3.36 [0.60]	4.09 [0.09]	—

母集団薬物動態解析法による推定値 [標準誤差]

(健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 空腹時単回経口投与時のデータ)

キプレス®細粒 4mg：通常、1歳以上6歳未満の小児にはモンテルカストとして4mg（本剤1包）を1日1回就寝前に経口投与する。

6) 肝機能障害患者

V. 治療に関する項目、【成人】3. 臨床試験、(4) 検証的試験、4) 患者・病態別試験、③肝機能障害患者における薬物動態試験（外国）を参照のこと。

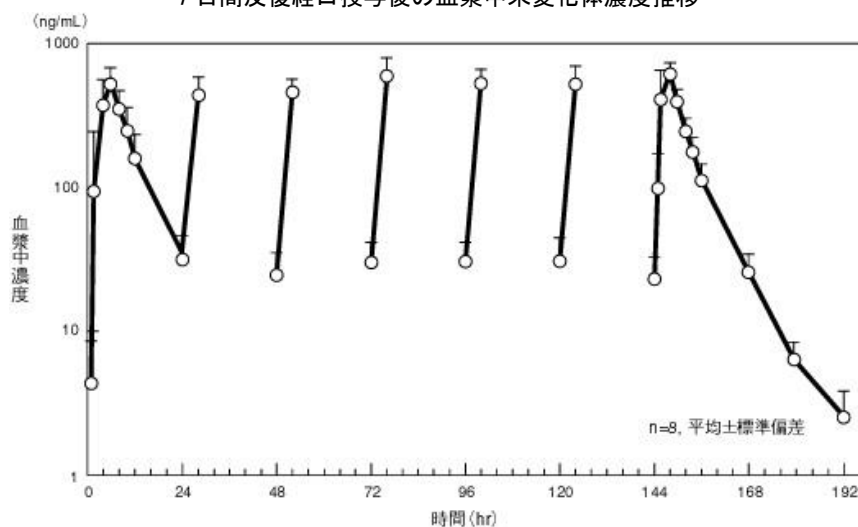
7) 反復投与の影響

①成人⁸⁾

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-∞}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-∞}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

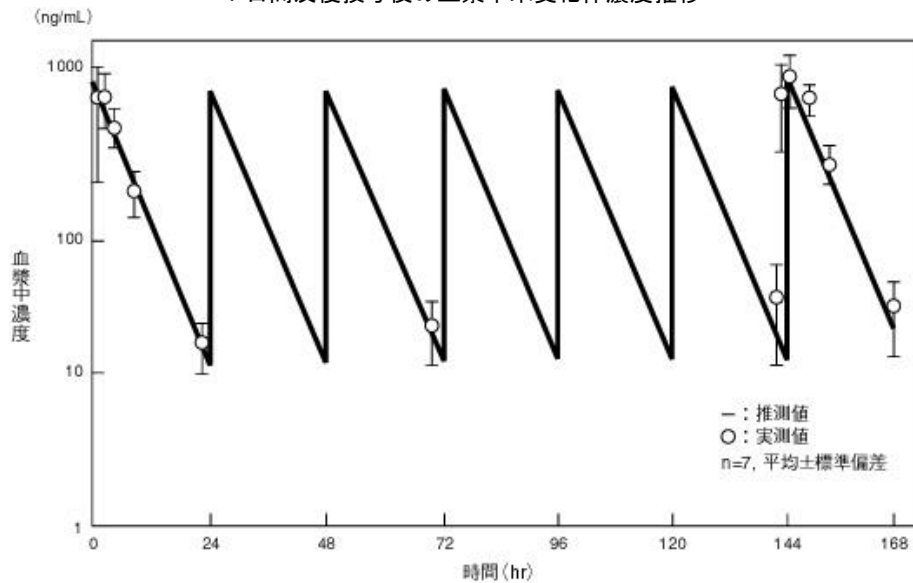
投与日数	薬物動態パラメータ				
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1	5.3 ± 1.0	580 ± 136	4.71 ± 0.40	4470 ± 1120	4690 ± 1210
7	3.3* ± 1.0	660* ± 124	5.08* ± 0.32	4680 ± 1030	4960 ± 1120

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

②6歳以上小児¹⁵⁾

小児患者（8歳から15歳、7例）にチュアブル錠 5mg を1日1回7日間反復投与したときのモンテルカストの血漿中濃度は、成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を反復投与したときと同様に蓄積性はほとんどなかった（次図）。

小児喘息患者におけるモンテルカストチュアブル錠 5mg
7日間反復投与後の血漿中未変化体濃度推移



③2歳以上6歳未満小児（モンテルカストチュアブル錠 4mg）²⁰⁾

小児患者（2歳以上6歳未満）にモンテルカストチュアブル錠 4mg 1日1回4週間就寝前に投与し、最終投与後に血漿中薬物濃度を測定した。45例中33例はモンテルカストチュアブル錠 5mg 投与の小児気管支喘息患者8例の血漿中薬物濃度推移の範囲内であった。6例は比較的高値を示し、3例が比較的低値を示したが、概ね成人（10mg）及び6歳以上の小児（5mg）の血漿中薬物濃度推移の個体変動内であることが判明した。

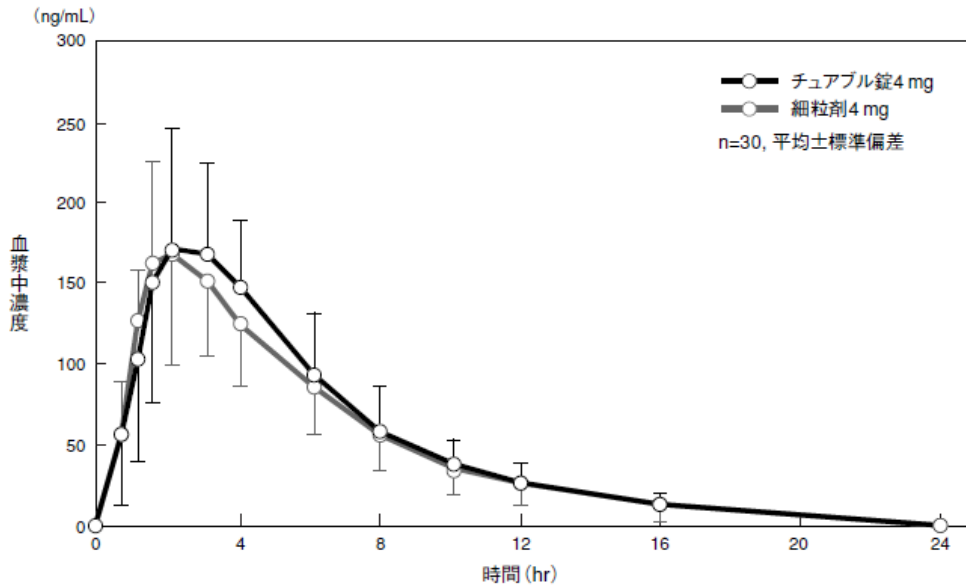
④1歳以上6歳未満小児（モンテルカスト細粒剤 4mg）²²⁾

VII. 薬物動態に関する項目、(3) 通常用量での血中濃度、4) 1歳以上6歳未満小児を参照のこと。

⑤成人（モンテルカスト細粒剤 4mg、チュアブル錠 4mg 生物学的同等性）²⁹⁾

モンテルカスト細粒剤 4mg とチュアブル錠 4mg の生物学的同等性を検討した。薬物動態評価対象例は30例、安全性評価対象例は31例であった。モンテルカスト細粒剤 4mg またはチュアブル錠 4mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態は類似していた。すなわち、AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.95（0.91-0.99）及び0.92（0.84-1.01）であり、細粒剤 4mg とチュアブル錠 4mg は生物学的に同等であった（次図表）。

健康成人にモンテルカストチュアブル錠 4mg1 錠及び細粒剤 4mg1 包を
空腹時単回投与したときの血漿中モンテルカスト濃度推移



健康成人（外国人）にモンテルカストチュアブル錠 4mg1 錠及び細粒剤 4mg（最終製剤）1 包を
空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	チュアブル錠 4mg	細粒剤 4mg	幾何平均比 [#]	幾何平均比の 90%信頼区間
AUC _{0-∞} * (ng・hr/mL)	1210.3[412.3]	1148.5[392.4]	0.95	(0.91, 0.99)
C _{max} * (ng/mL)	190.0[64.3]	175.4[59.2]	0.92	(0.84, 1.01)
T _{max} ** (hr)	2.5[1.1]	2.3[1.0]	—	—
t _{1/2} *** (hr)	3.9[0.7]	4.0[0.8]	—	—

n=30、平均±標準偏差、#：細粒剤 4mg/チュアブル錠 4mg、

*：幾何平均 [逆変換標準偏差]、**：算術平均 [標準偏差]、***：調和平均 [ジャックナイフ標準偏差]

—：未算出

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg：

<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。

キプレス®チュアブル錠 5mg：

通常、6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

キプレス®細粒 4mg：

通常、1 歳以上 6 歳未満の小児にはモンテルカストとして 4 mg（本剤 1 包）を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。

8) 薬物動態試験¹⁵⁾ 6歳以上15歳の小児気管支喘息患者を対象とした試験

成人の至適用量(10mg)が外国と本邦で一致したことから、本邦の小児用量も外国小児至適用量(チュアブル錠5mg)と同一となる可能性が考えられたので、本邦での小児気管支喘息患者における薬物動態試験はチュアブル錠5mgを用いて実施し、この結果を成人での至適用量(フィルムコーティング錠10mg)での薬物動態試験成績と比較検討した。その結果、1日1回チュアブル錠5mgを7日間反復投与した際、臨床上問題となる蓄積性や反復投与によるAUC_{0-∞}及びC_{max}の変化も認められず、安全性に関しても問題は認めなかった。また、本用量での薬物動態は健康成人にフィルムコーティング錠10mgを投与した際の薬物動態と類似していた。

(4) 中毒域

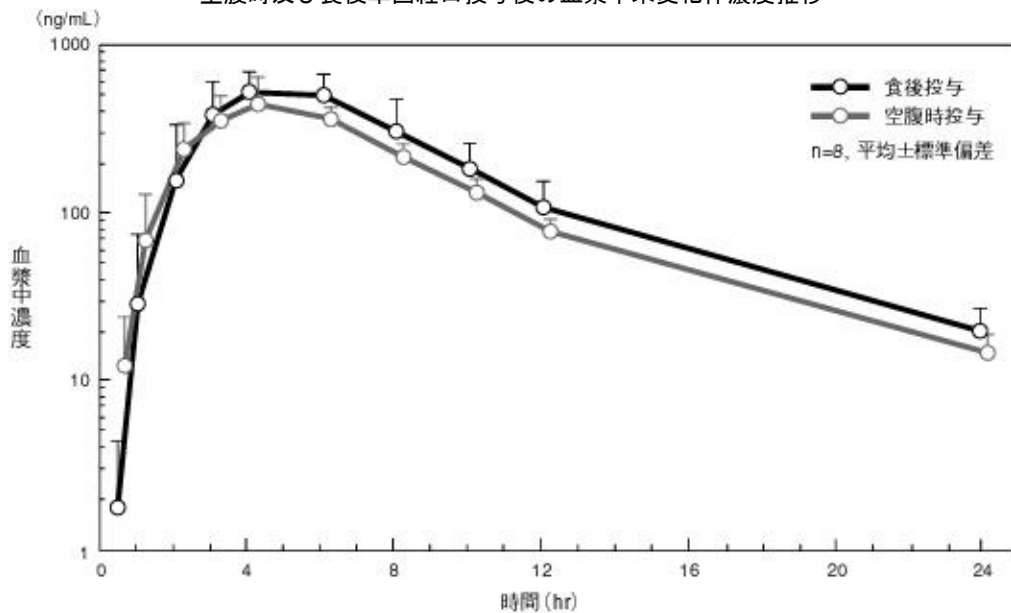
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

①食事の影響 成人(国内試験成績)

i) 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-∞}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⁸⁾。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⁸⁾

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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)

ii) 成人 国内試験成績³⁰⁾ -参考-

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

②食事の影響 成人（参考—外国試験成績）

- i) 健康成人にモンテルカストチュアブル錠 5mg を食後投与することにより空腹時に比べて最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 2.3 ± 0.9 時間から 4.0 ± 1.9 時間に遅延した。また、 C_{max} は 488 ± 66 ng/mL から 256 ± 82 ng/mL に 48%減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は 2730 ± 743 ng · hr/mL から 2386 ± 498 ng · hr/mL に 13%減少した³¹⁾。
- ii) 健康成人にモンテルカスト細粒剤 4mg をアップルソースと共に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に比べて T_{max} (平均) は 2.1 時間から 3.4 時間に遅延した。単独投与時及びアップルソース併用投与時の C_{max} (平均) はそれぞれ 198.8 ng/mL 及び 182.8 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ (平均) は 1223.1 ng · hr/mL 及び 1225.7 ng · hr/mL であった³⁰⁾。

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg :

<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併用薬の影響（参考—外国試験成績）

i) フェノバルビタール³²⁾

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³³⁾

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³⁴⁾ (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) ジゴキシシン³⁵⁾

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シンの薬物動態は影響を受けなかった。

vi) ワルファリン³⁶⁾

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。

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD 錠 10mg :

<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

（参考—外国試験）

モンテルカスト細粒剤 4mg : 1-コンパートメントモデルを仮定し、母集団薬物動態解析法により解析した²⁷⁾。

(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³⁷⁾

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%、チュアブル錠で 63 及び 73% 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、小児喘息患者にチュアブル錠 5mg を経口投与した場合の $t_{1/2}$

健康成人 : 4.68 時間

小児患者 : 3.99 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 $t_{1/2}$ ¹²⁾

健康成人 : 5.3 時間

健康高齢者 : 6.6 時間

(5) クリアランス¹²⁾

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¹²⁾

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³⁸⁾

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。

キプレス[®]錠 5mg、キプレス[®]錠 10mg、キプレス[®]OD 錠 10mg :

<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 μg/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 (μg eq./mL)、大脳では 0.021、0.023 (μg eq./g)、小脳では 0.020、0.023 (μg 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.
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.
脾臓	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.

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)								
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.
精巣上部	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ー

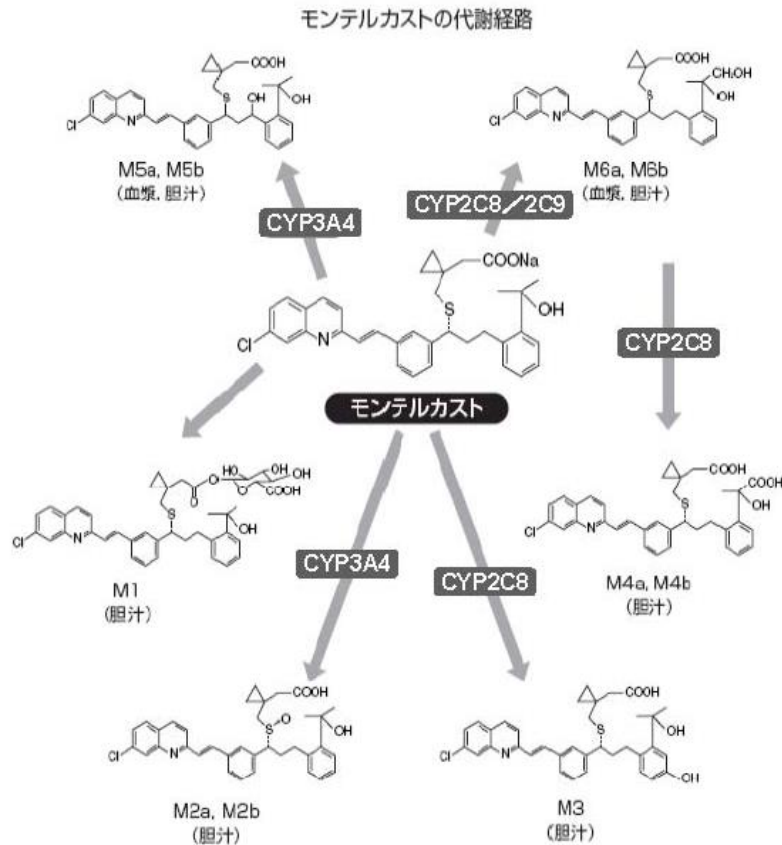
雌雄ラットに [^{14}C] モンテルカスト 5mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の組織内分布について調べた。雌性ラットでは、投与 1 時間後に卵巣及び子宮に血液よりも低い放射能が検出され、生殖器以外の分布パターンは基本的に雄性ラットと同様であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{39~43)}

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^{40~43)}。

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)⁴⁴⁾。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³⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

ヒト肝ミ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⁸⁾。

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³⁹⁾。

(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⁸⁾。

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³⁹⁾。

キプレス[®]錠5mg、キプレス[®]錠10mg、キプレス[®]OD錠10mg：

<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%の放射能が胆汁中に排泄された。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

[解説]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症をおこす可能性があるため、投与しないこと。

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

キプレス®錠5mg・10mg：

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。

キプレス®錠5mg・10mg、キプレス®OD錠10mg：

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。

[解説]

V. 治療に関する項目、【成人】、2. 用法・用量<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照のこと。

キプレス®チュアブル錠 5mg：

1. 本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。

2. 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。

[解説]

(1) チュアブル錠の一般的な服用方法を注意事項として具体的に記載した。

(2) V. 治療に関する項目、【成人】、2. 用法・用量<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照のこと。

キプレス®細粒 4mg :

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

[解説]

これまで1歳以上6歳未満の年齢層に使用されている薬剤は、体重による用量調節が行われることが多かったが、本剤は体重を問わず4mg一用量であり、体重、年齢、症状等による用量調節を行わないよう注意を促すため、「1. 体重、年齢、症状等による用量調節をせず、全量を服用すること。」と設定した。

また、光安定性試験（蛍光ランプ）により、無包装でモンテルカストの分解生成物であるスルホキシド体及びシス異性体の増加、含量の低下及び性状の変化が認められたことより、開封後直ちに（15分以内に）服用することとした。

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

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〔患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者〕に十分説明しておくこと。

[] 内はキプレス®チュアブル錠 5mg、キプレス®細粒 4mg

[解説]

本剤が喘息の長期管理薬であり、本剤の投与を中止することにより FEV_{1.0}、PEF、 β_2 刺激薬使用量、喘息症状点数等がプラセボ投与時のレベルを超えて悪化（リバウンド）はしないが、元のレベルに戻る事が外国の成人における臨床試験⁴⁵⁾で確認されていることから、喘息の状態が良好にコントロールされている場合においても投与を継続することが必要であると考え記載した。

- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者〔、保護者又はそれに代わり得る適切な者〕に十分説明しておく必要がある。

[] 内はキプレス®チュアブル錠 5mg、キプレス®細粒 4mg

[解説]

モンテルカストは成人及び小児気管支喘息の慢性症状の治療において有効性が示されているが、気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、急性喘息発作の緩徐効果については確立されていない。したがって、すでに起こっている急性喘息発作の治療には本剤を用いないよう患者〔、保護者又はそれに代わり得る適切な者〕に十分説明しておくことが必要と考え記載した。

- (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。

[解説]

急性喘息発作をみた場合は、本剤を投与中であっても気管支拡張剤あるいはステロイド剤等の適切な救命治療を受けるよう、患者〔、保護者又はそれに代わり得る適切な者〕に十分説明しておくことが必要と考え記載した。

(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。

[解説]

本剤の投与により吸入ステロイド剤を減量する場合には、症状の悪化等が生じることのないよう、十分な管理の下、喘息症状がコントロールされていることを確認した上で徐々に減量することが必要と考え記載した。

(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。

[解説]

本剤を併用することにより吸入ステロイド維持量を減量し得た患者において、本剤の投与を中止した場合には、本剤併用による上乗せ効果がなくなることによって原疾患が再発するおそれがあることから記載した。ただし、本剤を中止した場合に、原疾患が再発することはあるが、本剤投与以前の症状より悪化する（リバウンド現象）ことはない⁴⁵⁾。

(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）

[解説]

米国食品医薬品局（FDA）は米国のロイコトリエン受容体拮抗薬及び合成阻害薬（日本未発売）の添付文書に精神症状に関する注意喚起を追記するよう指示した。

国内においても、本剤との因果関係は明らかではないが、平成 22 年 3 月 23 日付事務連絡により全てのロイコトリエン受容体拮抗薬に対して注意喚起を行うことになった。

(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症様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、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。

[解説]

外国におけるモンテルカスト製剤及び他の Cys LT₁ 受容体拮抗剤の市販後調査で、好酸球数増加、血管性発疹、肺症状の悪化、心合併症、ニューロパシーなどの症状があらわれることがあり、全身性好酸球性血管炎を特徴とする好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断されることがある。これらの症状と薬剤との因果関係は明らかではないが、Cys LT₁ 受容体拮抗剤等の喘息治療薬を使用している患者において、全身性ステロイド剤を減量することにより、ステロイド剤によって不顕性化していた症状が顕性化する可能性が考えられる。同様の問題は Cys LT₁ 受容体拮抗剤や吸入ステロイド剤を含む他の喘息治療薬使用時にも懸念され、本剤と同種同効品であるプラレルカスト、ザフィルルカストの他、吸入ステロイド剤のベクロメタゾン、フルチカゾンの電子添文の「重要な基本的注意」の項にも記載されている。そのため、これらの電子添文を参考に記載した。

なお、海外での研究では、CSS 発現率は以下のように報告されている⁴⁶⁾。

対 象	推定 CSS 患者数（/年・百万例）
全人口	1.8～3.3
喘息患者	64.4
モンテルカスト投与喘息患者	～60
ザフィルルカスト投与喘息患者	～60

(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。

[解説]

本剤の効果が認められないにもかかわらず、漫然と長期間にわたって投与されることがないように記載した。

キプレス®細粒 4mg
(9) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように注意を与えること。

[解説]

本剤は1歳以上6歳未満の小児気管支喘息患者を対象としているため症状を把握することが難しい場合がある。そのため患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等の適切な処置をするように、保護者等に十分説明しておくことが必要と考え記載した。

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。(「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)

[解説]

本剤は、主に CYP2C8/2C9 及び CYP3A4 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、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% 減少することが報告されている³²⁾。

本剤とフェノバルビタール等 CYP3A4 を誘導する薬剤を併用する場合は、本剤の代謝が促進されるおそれがあるので注意すること。(「薬物動態」の項参照)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

その 1) : 《気管支喘息》

キプレス®錠 5mg キプレス®錠 10mg	キプレス®チュアブル錠 5mg	キプレス®細粒 4mg
<p>国内で実施された臨床試験において、523 例中 46 例 (8.8%) に 66 件の副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 件 (1.7%)、腹痛 7 件 (1.3%)、嘔気 6 件 (1.1%)、胸やけ 5 件 (1.0%)、頭痛 5 件 (1.0%) 等であった。臨床検査値の異常変動は、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)</p> <p>国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 3,891 例中 94 例 (2.4%) に 116 件 (臨床検査値異常を含む) の副作用が認められ、主な副作用は、肝機能異常、LDH 増加、Al-P 上昇、発疹各 8 件 (0.2%)、そう痒症 6 件 (0.2%) であった。(再審査終了時)</p>	<p>・6 歳以上の小児 (国内試験成績) 国内で実施された臨床試験において、96 例中 2 例 (2.1%) に 2 件の副作用が認められ、副作用は蕁麻疹様皮疹、浮動性めまい各 1 件 (1.0%) であった。(承認時)</p> <p>国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,194 例中 8 例 (0.7%) に 9 件 (臨床検査値異常を含む) の副作用が認められ、副作用は、悪心 2 件 (0.2%)、嘔吐、頭痛、チック、湿疹、多形紅斑、蕁麻疹、潮紅各 1 件 (0.1%) であった。</p> <p>国内で実施された製造販売後臨床試験^{17), 19)}における安全性評価対象 134 例中 9 例 (6.7%) に 12 件 (臨床検査値異常を含む) の副作用が認められ、副作用は、尿中蛋白陽性 2 件 (1.5%)、悪心、頭痛、月経障害、感情不安定、白血球数増加、総蛋白増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、尿中ウロビリルビン陽性各 1 件 (0.7%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(外国試験成績 参考) 外国で実施された小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁴⁷⁾において、172 例中 10 例 (5.8%) に 13 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 件 (1.7%)、消化不良 2 件 (1.2%)、鼓腸 2 件 (1.2%) 等であった。臨床検査値の異常変動は総ビリルビン上昇 1 件が認められた。</p>	<p>・1 歳以上 6 歳未満の小児 (国内試験成績) 国内で実施された臨床試験において、137 例中 3 例 (2.2%) に 4 件の副作用が認められた。副作用は頭痛 1 件、悪心 1 件、皮膚乾燥 1 件、発疹 1 件であった。臨床検査値の異常変動は Al-P 上昇 2 件が認められた⁴⁸⁾。(承認時)</p> <p>国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,406 例中 6 例 (0.4%) に 7 件 (臨床検査値異常を含む) の副作用が認められ、副作用は、動悸、胃腸炎、蛋白尿、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、紫斑、蕁麻疹各 1 件 (0.1%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(外国試験成績 参考) 外国で実施された 6 ヶ月以上 32 ヶ月未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁴⁹⁾において、158 例中 8 例 (5.1%) に 9 件の副作用が認められた。副作用は運動過多 4 件 (2.5%)、成長障害 1 件 (0.6%)、便習慣変化 1 件 (0.6%)、嘔吐 1 件 (0.6%)、異夢 1 件 (0.6%)、睡眠障害 1 件 (0.6%) であった。臨床検査値の異常変動は、認められなかった。モンテルカスト群と対照 (標準治療) 群で、臨床的に意味のある差はなかった。</p> <p>外国で実施された 2 歳以上 6 歳未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁵⁰⁾において、364 例中 12 例 (3.3%) に 19 件の副作用が認められた。主な副作用は、口渇 3 件 (0.8%)、頭痛 3 件 (0.8%)、腹痛 2 件 (0.5%)、蕁麻疹 2 件 (0.5%) 等であった。臨床検査値の異常変動は、7 例 (2.0%) に 11 件認められ、主なものは白血球数減少 3 件、AST (GOT) 上昇 2 件等であった。モンテルカスト群と対照 (標準治療) 群で、臨床的に意味のある差はなかった。</p>

[解説]

国内で承認申請までに実施した気管支喘息患者を対象とした臨床試験、製造販売後調査等において、本剤投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を集計し、その成績並びに米国添付文書を参考に記載した。また、外国長期投与試験において発現した副作用及び臨床検査値異常変動についても、参考として記載することとした。

その2) : 《アレルギー性鼻炎》

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg :

国内で実施された臨床試験において、1,678 例中 70 例 (4.2%) に 88 件の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%)、けん怠感 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)

国内で実施された製造販売後調査 (使用成績調査及び特定使用成績調査) における安全性評価対象 1,365 例中 9 例 (0.7%) に 9 件 (臨床検査値異常を含む) の副作用が認められ、主な副作用は、傾眠 2 件 (0.1%)、全身性そう痒症 2 件 (0.1%) であった。(再審査終了時)

[解説]

国内で承認申請までに実施された成人アレルギー性鼻炎患者を対象としたモンテルカスト錠5mg及び10mgの臨床試験、製造販売後調査において、投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動の概要を記載した。

(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** (頻度不明) : 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** (頻度不明) : 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** (頻度不明)、**肝炎** (頻度不明)、**肝機能障害** (0.01%)、**黄疸** (頻度不明) : 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)** (頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明)、**多形紅斑** (0.01%) : 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。

[解説]

- 1)、2) 米国添付文書を参考に、外国の市販後調査で報告された症状 (アナフィラキシー、血管浮腫、そう痒感、皮膚紅潮) のうち、特に注意を要するものを選択して記載し、注意を促すこととした。
- 3) 国内及び海外で集積された副作用の検討を行った結果、劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害が報告されていること、また、胆石及びアルコール性肝障害(既往)の患者において、症状として黄疸が発現しているため、黄疸も併せて「重大な副作用」の項に記載した。項目名に併せて文中に「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。」と説明文を加えた。
- 4) 国内で副作用報告が集積されたため、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）、多形紅斑を追記した。

- 5) 国内の副作用報告が集積され、出血症状を伴う重篤な副作用も報告されたことから、「重大な副作用」の項に「血小板減少」を追記した。自発報告の集積により改訂となったことから「頻度不明」とした。初期症状については、これまでの報告症例で認められた症状を元に記載した。

初期症状としての出血傾向に注意し症状があらわれた場合には、投与を中止し検査を行うなど、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。			
	0.1～1%未満	0.1%未満	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

※副作用の頻度は、錠剤、チュアブル錠剤、細粒剤での国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。

[解説]

国内で実施された成人及び小児を対象とした臨床試験、製造販売後調査等において本剤投与中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を合計し、電子添文に記載した。また、国内での臨床試験では発現しなかったが、国内での市販後調査で報告された副作用及び Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A. の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。

海外の製造販売後において『強迫性症状』の副作用報告が集積されたことから、「その他の副作用：精神神経系」の項に追記した。（2019年4月）

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類別発現頻度一覧

		10mg錠(喘息)		チュアブル錠5mg			細粒4mg		10mg錠/5mg錠 (アレルギー性鼻炎)		合計
		市販後		市販後			市販後		市販後		
		特定使用 成績調査	治験	特定使用 成績調査	製造販売 後臨床試 験	治験	特定使用 成績調査	治験	使用成績調 査・特定使用 成績調査	治験	
症例数		3891	523/507 ^{注1}	1194	134	96	1406	137	1365	1678/1672 ^{注1}	10424
副作用発現例数		94	46/49 ^{注1}	8	9	2	6	3/2 ^{注1}	9	70/46 ^{注1}	338 ^{注3}
副作用発現件数		116	66/80 ^{注1}	9	12	2	7	4/2 ^{注1}	9	88/51 ^{注1}	446 ^{注3}
副作用発現症例率		2.4	8.8 ^{注2}	0.7	6.7	2.1	0.4	2.2 ^{注2}	0.7	4.2 ^{注2}	3.2 ^{注3}
器官分類	副作用名	件 数									
血液およびリンパ系障害	出血性素因	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	動悸	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3
	心室性期外収縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
耳および迷路障害	耳不快感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼障害	眼瞼炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼瞼浮腫	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
胃腸障害	腹部不快感	5	6	0	0	0	0	0	0	9	20
	腹部膨満	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	腹痛	1	2	0	0	0	0	0	0	1	4
	上腹部痛	1	5	0	0	0	0	0	0	3	9
	異常便	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	便秘	2	2	0	0	0	0	0	1	3	8
	下痢	1	9	0	0	0	0	0	1	5	16
	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	消化不良	1	5	0	0	0	0	0	0	1	7
	硬便	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	胃ボリーブ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	胃炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	悪心	3	4	2	1	0	0	1	1	2	14
	レッチング	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	口内炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	舌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	嘔吐	0	1	1	0	0	0	0	0	2	4
消化管運動障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	歩行障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	局所腫脹	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	倦怠感	0	1	0	0	0	0	0	0	5	6
	末梢性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	発熱	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	口渇	0	3	0	0	0	0	0	0	12	15
肝胆道系障害	肝機能異常	8	0	0	0	0	0	0	0	3	11
	肝障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	14	0	0	0	0	0	0	9	27
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	6	0	0	0	0	0	0	5	15
	血中ビリルビン増加	2	7	0	1	0	0	0	0	4	14
	血中コレステロール増加	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3
	血中クレアチニン増加	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	血中乳酸脱水素酵素増加	8	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	血中トリグリセリド増加	0	2	0	0	0	0	0	0	3	5
	血中尿素増加	3	1	0	1	0	0	0	0	0	5
	好酸球数増加	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	9	0	0	0	0	0	0	2	14
	尿中ブドウ糖陽性	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	ヘマトクリット減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	ヘマトクリット増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿中血陽性	0	5	0	0	0	0	0	0	6	11
	ヘモグロビン減少	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	リンパ球数減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球数増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	単球数増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	好中球数減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	血小板数減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	総蛋白増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

MedDRA Ver 1.1

注1: 治験では「副作用」「臨床検査値異常」で分けて集計したため、副作用/臨床検査値異常の順で表示

注2: 「副作用」の発現症例率

注3: 副作用発現例及び臨床検査値異常症例を区別せずに合わせて算出

副作用の種類別発現頻度一覧（続き）

器官分類	副作用名	10mg錠(喘息)		チュアブル錠5mg			細粒4mg		10mg錠/5mg錠 (アレルギー性鼻炎)		合計
		市販後	治験	市販後		治験	市販後	治験	市販後	治験	
		特定使用 成績調査		特定使用 成績調査	製造販売 後臨床試 験		特定使用 成績調査		使用成績調 査・特定使用 成績調査		
		件 数									
臨床検査	赤血球数減少	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	赤血球数増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿中赤血球陽性	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	白血球数減少	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	白血球数増加	0	3	0	1	0	0	0	0	6	10
	尿中白血球陽性	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	尿中蛋白陽性	0	1	0	2	0	0	0	0	5	8
	血中アルカリホスファターゼ増加	8	8	0	0	0	0	2	0	3	21
	肝酵素上昇	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球形態異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
代謝および栄養障害	糖尿病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	高コレステロール血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	食欲減退	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	筋固縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	筋痙縮	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	四肢痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	筋骨格硬直	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
神経系障害	浮動性めまい	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3
	味覚異常	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭部不快感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭痛	2	5	1	1	0	0	1	0	5	15
	感覚鈍麻	2	1	0	0	0	0	0	0	1	4
	錯感覚	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	傾眠	0	1	0	0	0	0	0	2	13	16
精神障害	無感情	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	幻覚	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	不眠症	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	チック	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	感情不安定	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	排尿困難	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	夜間頻尿	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
生殖系および乳房障害	蛋白尿	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	月経障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	不規則月経	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	しゃっくり	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	湿疹	1	0	1	0	0	0	0	0	2	4
	多形紅斑	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	多汗症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	そう痒症	6	0	0	0	0	0	0	0	2	8
	乾癬	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	紫斑	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	発疹	8	1	0	0	0	0	1	0	0	10
	そう痒性皮膚疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	顔面腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	蕁麻疹	3	0	1	0	1	1	0	0	1	7
	全身性そう痒症	1	0	0	0	0	0	0	2	0	3
血管障害	潮紅	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	高血圧	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ほてり	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

MedDRA Ver 16.1

(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
 一人一（承認時社内集計） 気管支喘息

背景因子		安全性評価 対象例数	副作用発現		中止	
			例数 (%)	件数	例数	率 (%)
合計		523	46 (8.80)	66	24	4.59
性別	男性	287	17 (5.92)	20	9	3.14
	女性	236	29 (12.29)	46	15	6.36
年齢	20～29歳	75	9 (12.00)	11	3	4.00
	30～39歳	78	4 (5.13)	7	1	1.28
	40～49歳	94	5 (5.32)	12	5	5.32
	50～59歳	107	12 (11.21)	14	6	5.61
	60～69歳	127	12 (9.45)	18	9	7.09
	70歳～	42	4 (9.52)	4	0	—
	65歳未満	412	36 (8.74)	53	18	4.37
65歳以上	111	10 (9.01)	13	6	5.41	
病型	アトピー型	227	21 (9.25)	31	12	5.29
	混合型	221	21 (9.50)	28	10	4.52
	感染型	75	4 (5.33)	7	2	2.67
病型	発作型	152	13 (8.55)	17	4	2.63
	慢性型	371	33 (8.89)	49	20	5.39
病型	季節型	56	6 (10.71)	7	2	3.57
	季節＋通年型	74	10 (13.51)	15	7	9.46
	通年型	391	30 (7.67)	44	15	3.84
	不明	2	0 (—)	0	0	—
重症度	軽症	94	8 (8.51)	12	6	6.38
	中等症 2	304	24 (7.89)	34	9	2.96
	中等症 1	84	10 (11.90)	16	7	8.33
	重症	41	4 (9.76)	4	2	4.88
罹病期間	1年未満	37	3 (8.11)	6	1	2.70
	5年未満	140	13 (9.29)	17	7	5.00
	10年未満	101	9 (8.91)	14	5	4.95
	10年以上	241	21 (8.71)	29	11	4.56
	不明	4	0 (—)	0	0	—
前治療	なし	31	1 (3.23)	2	0	—
	あり	492	45 (9.15)	64	24	4.88
ステロイド薬併用#	なし	129	6 (4.65)	8	2	1.55
	10点未満	7	0 (—)	0	0	—
	10点以上	387	40 (10.34)	58	22	5.68
合併症*	なし	284	25 (8.80)	34	11	3.87
	あり	239	21 (8.79)	32	13	5.44
合併症+	なし	286	20 (6.99)	29	11	3.85
	あり	237	26 (10.97)	37	13	5.49
1日用量	1mg	29	1 (3.45)	1	0	—
	5mg	19	2 (10.53)	2	1	5.26
	10mg	439	39 (8.88)	58	21	4.78
	20mg	36	4 (11.11)	5	2	5.56
投与期間	≤4週	85	16 (18.82)	22	15	17.65
	4週<～≤8週	251	17 (6.77)	22	2	0.80
	8週<～≤24週	82	5 (6.10)	7	2	2.44
	24週<	103	8 (7.77)	15	5	4.85
	不明	2	0 (—)	0	0	—

: 観察期 1 週間当たりの使用量 * : アレルギー性の合併症 + : 非アレルギー性の合併症

<気管支喘息>
キプレス錠 10mg
長期使用に関する調査

患者背景項目		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率(%)
合計		1262	24	29	1.90%
性別	男	552	8	9	1.45%
	女	710	16	20	2.25%
年齢別	15歳未満	12	0	0	0.00%
	15歳～29歳	141	3	3	2.13%
	30歳～39歳	165	1	1	0.61%
	40歳～49歳	170	4	5	2.35%
	50歳～59歳	192	6	8	3.13%
	60歳～69歳	256	6	6	2.34%
	70歳以上	321	4	6	1.25%
	不明	5	0	0	0.00%
投与前重症度別 ^{注1)}	軽症	478	12	13	2.51%
	中等症2	429	5	6	1.17%
	中等症1	257	6	9	2.33%
	重症	96	1	1	1.04%
	不明	2	0	0	0.00%
気管支喘息 病型1別 ^{注2)} ※適応疾患のみ	アトピー型	432	13	15	3.01%
	混合型	487	5	6	1.03%
	感染型	319	6	8	1.88%
	不明	19	0	0	0.00%
気管支喘息 病型2別 ^{注2)} ※適応疾患のみ	季節型	201	6	7	2.99%
	季節型+通年型	217	3	4	1.38%
	通年型	817	15	18	1.84%
	不明	22	0	0	0.00%
使用期間別 ^{注3)}	4週未満	1261	11	14	0.87%
	4週以上8週未満	1201	3	3	0.25%
	8週以上24週未満	1114	4	5	0.36%
	24週以上53週未満	900	4	5	0.44%
	53週以上	701	1	1	0.14%

注1) 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告, アレルギー43, 71 (1994)

注2) 気管支喘息の病型分類は、本剤の使用理由が気管支喘息であった患者の内訳を示した

注3) 副作用発現日が不明な症例は集計から除いた。各期間はその期間を経過した累積的な症例数を示した(逆累積)

<気管支喘息>
キプレス錠 10mg
高齢者・腎・肝 調査

患者背景項目		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率(%)
合計		2629	70	87	2.66%
性別	男	1127	23	27	2.04%
	女	1502	47	60	3.13%
年齢別	15歳未満	15	0	0	0.00%
	15歳以上30歳未満	245	4	5	1.63%
	30歳以上40歳未満	315	4	4	1.27%
	40歳以上50歳未満	242	7	9	2.89%
	50歳以上60歳未満	361	11	14	3.05%
	60歳以上70歳未満	540	14	16	2.59%
	70歳以上	911	30	39	3.29%
投与前重症度別 ^{注1)}	軽症	1106	30	36	2.71%
	中等症2	877	18	20	2.05%
	中等症1	480	18	26	3.75%
	重症	153	4	5	2.61%
	不明	13	0	0	0.00%
気管支喘息 病型1別 ^{注2)} ※適応疾患のみ	アトピー型	806	18	19	2.23%
	混合型	991	27	34	2.72%
	感染型	749	25	34	3.34%
	不明	66	0	0	0.00%
気管支喘息 病型2別 ^{注2)} ※適応疾患のみ	季節型	521	9	11	1.73%
	季節型+通年型	496	12	13	2.42%
	通年型	1525	47	61	3.08%
	不明	70	2	2	2.86%
使用期間別 ^{注3)}	4週未満	2622	29	36	1.11%
	4週以上8週未満	2373	10	12	0.42%
	8週以上24週未満	2111	18	23	0.85%
	24週以上53週未満	1002	6	7	0.60%
	53週以上	140	0	0	0.00%

注1) 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告, アレルギー43, 71 (1994)

注2) 気管支喘息の病型分類は、本剤の使用理由が気管支喘息であった患者の内訳を示した

注3) 副作用発現日が不明な症例は集計から除いた。各期間はその期間を経過した累積的な症例数を示した(逆累積)

<気管支喘息>
キプレスチュアブル錠 5mg
長期使用に関する調査

患者背景項目		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率(%)
合計		1194	8	9	0.67%
性別	男	756	5	6	0.66%
	女	438	3	3	0.68%
年齢別	6歳未満	78	0	0	0.00%
	6歳	239	2	2	0.84%
	7歳	193	0	0	0.00%
	8歳	167	1	1	0.60%
	9歳	169	1	1	0.59%
	10歳	139	1	1	0.72%
	11歳	94	2	2	2.13%
	12歳	54	0	0	0.00%
	13歳	33	1	2	3.03%
	14歳	13	0	0	0.00%
	15歳以上	10	0	0	0.00%
	不明	5	0	0	0.00%
投与前重症度別 ^{注1)}	軽症	622	6	7	0.96%
	中等症	535	2	2	0.37%
	重症	33	0	0	0.00%
	不明	4	0	0	0.00%
気管支喘息 病型1別 ^{注1)}	アトピー型	887	4	4	0.45%
	混合型	225	3	3	1.33%
	感染型	78	1	2	1.28%
気管支喘息 病型2別 ^{注2)}	季節型	406	3	3	0.74%
	季節型+通年型	318	2	2	0.63%
	通年型	465	3	4	0.65%
	不明	1	0	0	0.00%
使用期間別 ^{注3)}	4週未満	1193	5	6	0.42%
	4週以上8週未満	1132	1	1	0.09%
	8週以上24週未満	1047	0	0	0.00%
	24週以上53週未満	872	1	1	0.11%
	53週以上	618	0	0	0.00%

注1) 小児気管支喘息重症度判定基準(小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000)を参考とした

注2) 気管支喘息の病型分類は、本剤の使用理由が気管支喘息であった患者の内訳を示した

注3) 副作用発現日が不明な症例は集計から除いた。各期間はその期間を経過した累積的な症例数を示した(逆累積)

(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

[解説]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症をおこす可能性があるため投与しないこと。

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 (0.1~1%未満)、蕁麻疹 (0.1 未満)、肝臓の好酸球浸潤 (頻度不明)

9. 高齢者への投与

該当しない

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。]

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

[]内はキプレス®細粒 4mg

[解説]

- (1) 外国の市販後データにおいて、妊娠中にモンテルカスト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とから、2006年8月よりモンテルカスト製剤の電子添文「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追加記載した。報告された主な奇形は、腕、手、指等の上肢に発生しており、これらの妊婦のほとんどは妊娠中に他の喘息治療薬も使用していた。
原疾患又はこれらの治療と関連した様々な要因が四肢奇形と関係がある可能性が考えられ、現時点では、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が、これらの電子添文の記載を参考に本剤の電子添文にも記載することとした。
- (2) 動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されているが、本剤を投与された母動物が授乳した乳児には毒性は認められていない。しかし、本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるため、授乳婦には慎重に投与することとした。

11. 小児等への投与

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD錠 10mg：
<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。]

[解説]

キプレス®錠5mg、キプレス®錠10mg、キプレス®OD錠10mgは小児に対する適応はない。

<気管支喘息>

- (1) 6歳以上の小児における気管支喘息の用法・用量に基づき、6歳以上の小児の気管支喘息患者に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ように記載した。

- (2) 1歳以上6歳未満の小児における気管支喘息の用法・用量に基づき、1歳以上6歳未満の小児の気管支喘息患者にはモンテルカスト細粒4mgを1日1回就寝前に投与するように記載した。
- (3) 1歳未満の乳児、新生児及び低出生体重児に対して気管支喘息治療に関する国内でのモンテルカスト製剤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>

小児に対してアレルギー性鼻炎治療に関する国内でのモンテルカスト製剤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。

キプレス®チュアブル錠 5mg :

- (1) 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。
- (2) 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。]

[解説]

- (1) キプレス®チュアブル錠5mgは6歳以上の小児が適応であり、臨床試験の結果から1歳以上6歳未満の小児の臨床推奨用量は4mgと設定されているため、1歳以上6歳未満の小児には、モンテルカスト細粒4 mgを1包投与するように記載した。
- (2) キプレス®チュアブル錠5mgは国内の臨床試験において、1歳未満の乳児、新生児及び低出生体重児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない旨を記載した。

キプレス®細粒 4mg :

- (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。]

[解説]

- (1) キプレス®細粒 4mg は 1歳以上 6歳未満の小児が適応であり、臨床試験の結果から 6歳以上の小児の臨床推奨用量は 5mg と設定されているため、6歳以上の小児にはモンテルカストチュアブル錠 5mg を 1錠投与するように記載した。
- (2) キプレス®細粒 4mg は国内の臨床試験において、1歳未満の乳児、新生児及び低出生体重児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない旨を記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

[参考]

海外では健康成人に 800mg の単回投与⁵¹⁾、成人喘息患者に 600mg/日の 11日間投与⁵²⁾、200mg/日の 22週間投与⁴⁷⁾の報告がある。また国内では健康成人に 400 mg/日の 7日間投与⁸⁾の報告があるが、いずれも重篤な副作用は報告されていない。一方、小児では3歳7ヵ月の男児喘息患者での 65mg/日の過量投与例があった。主訴は口渴のみで、胃洗浄を行いほとんどの錠剤を取り除き、18時間後に無症状で退院した⁵³⁾。

米国の添付文書 2021年6月に以下の記載がある。

過量投与時には、例えば必要に応じて消化管から未吸収物質を除去し、症状観察を行い、支持療法を開始するなどの通常の対症的手段を行うことが妥当である。モンテルカストが腹膜透析あるいは血液透析により除去されるか否かは不明である。

14. 適用上の注意

(1) キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg

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) キプレス®OD 錠 10mg

1) **薬剤交付時：**以下の点について指導すること。

① ブリスターシートから取り出して服用すること。

[ブリスター包装の誤飲により、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おそれがある。]

② ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤をていねいに取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。

③ 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

2) **服用時：**舌の上で崩壊するので、水なし又は水ありで服用できる。

(3) 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

本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

[解説]

(1) 《キプレス®錠 5mg》《キプレス®錠 10mg》《キプレス®チュアブル錠 5mg》

PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項であるため、本項にその旨を記載した。

(2) 《キプレス®OD 錠 10mg》

1) **薬剤交付時：**本剤は錠剤と比べて柔らかく、ブリスターシートから取り出す際に縁が欠けたり割れたりする可能性があるため、本剤をブリスター包装から取り出して服用する際の注意事項としてブリスター包装製剤の一般的な注意事項を含めて記載した。また、本剤は、吸湿により崩壊時間の延長が認められていることから使用直前に取り出すよう記載した。

2) **服用時：**本剤は、口腔内崩壊錠であるため、他の口腔内崩壊錠の一般的な注意事項を参考に記載した。

(3) 《キプレス®錠 5mg》《キプレス®錠 10mg》《キプレス®OD 錠 10mg》

モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg は食後投与において、空腹時投与と比較して約 20% の AUC 増加が認められた⁸⁾ が、国内外で実施された高用量投与試験（国内 400mg の 7 日間⁸⁾、海外 200mg の 22 週間⁴⁷⁾、800mg 単回投与⁵¹⁾）においても忍容性が確認されていることから、この増加は臨床的に有意なものではなく、安全性上問題ないものと考えられた。したがって、食事の有無にかかわらず投与できるとした。

《キプレス®チュアブル錠 5mg》

モンテルカストチュアブル錠 5mg は、外国で実施されたチュアブル錠を用いた食事の影響試験において、AUC に対する食事の影響は小さかったことから、食事の有無にかかわらず投与できるとした。

キプレス®細粒 4mg :

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

[解説]

- (1) モンテルカスト細粒剤 4mg を食後投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は食事の影響を受けなかったことから、食事の有無にかかわらず投与できることとした。
- (2) モンテルカスト細粒剤 4mg は食事の有無に関わらず投与できることから、口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物とともに混ぜて服用することとした。
授乳中の 1 歳小児も対象となることを考慮して、スプーン 1 杯程度（約 5mL）の室温以下にした調製ミルク又は母乳と混ぜて服用することも可能とした。柔らかい食物に加え、調製ミルク又は母乳と混ぜて服用する方法も選択できることを示すため、「適用上の注意」に記載した。服用後に口腔内に薬剤が残った場合を考慮し、モンテルカスト細粒剤 4mg 服用後は水などの飲み物を摂取してもよいこととした。
- (3) モンテルカスト細粒剤 4mg は、無包装状態の光安定性試験（蛍光ランプ）で、モンテルカストの分解生成物であるスルホキシド体及びシス異性体の増加、含量の低下及び性状の変化が認められたことにより、服用の準備ができるまで開封しないこととした。
また、モンテルカスト細粒剤 4mg を室温以下のベビーフード（アイスクリーム、にんじん、ごはん、アップルソース等）、調製ミルク及び母乳に混ぜ、室温散光下で放置した結果、少なくとも 15 分放置後までは、影響はないと考えられた。以上より、モンテルカスト細粒剤 4mg を混ぜる食物、調製ミルク及び母乳は室温以下にして、放置せず直ちに（15分以内に）服用することとした。
- (4) モンテルカスト細粒剤 4mg は光に影響を受けるため、また年齢、体重、症状等による用量調節をせず全量を服用しなければならないため、再分包は行わないよう記載した。

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⁵⁴⁾。
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⁵⁵⁾。

[解説]

「自殺傾向」及び「行動変化に関連する事象」について国内及び海外で実施された複数のプラセボ対照臨床試験を統合解析した結果を記載した。

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⁵⁶⁾

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⁵⁶⁾

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⁵⁶⁾

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⁵⁶⁾

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 投与経路	ラット (雌)	マウス (雌)
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、血清生化学的変化(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（キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg、キプレス®細粒 4mg）
30箇月（キプレス®OD錠 10mg）

使用期限：キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg：

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。）

キプレス®OD錠 10mg、キプレス®細粒 4mg：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg：

遮光、室温保存（開封後は、湿気を避けて保存すること。）

キプレス®OD錠 10mg、キプレス®細粒 4mg：

室温保存

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

（参考）

キプレス®チュアブル錠 5mg の承認条件「小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。」を完了したことにより、承認条件は2008年2月に削除された。

V. 治療に関する項目、【6歳以上小児】、3. 臨床成績、(6) 治療的使用、2) を参照のこと。

6. 包装

キプレス®錠 5 mg :

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

キプレス®錠 10mg :

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)

キプレス®OD錠 10mg :

ブリスター包装 60錠 (10錠×6)、200錠 (10錠×20)

キプレス®チュアブル錠 5mg :

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

キプレス®細粒 4mg 1包 (0.5g) 4mg :

アルミ分包 28包 (7包×4)、100包 (10包×10)、140包 (7包×20)

7. 容器の材質

キプレス®錠 5mg :

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

キプレス®錠 10mg、キプレス®チュアブル錠 5mg :

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

キプレス®OD錠 10mg :

ブリスター (両面アルミニウムブリスター)

キプレス®細粒 4mg :

アルミ分包 (直鎖状低密度ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエステル)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 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 (オルガノン株式会社)

同効薬: ロイコトリエン受容体拮抗薬 (プラシルカスト水和物)

®: 登録商標

9. 国際誕生年月日

1997年7月31日 (メキシコ)

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
キプレス®錠 5mg	2008 年 1 月 25 日	22000AMX00010000
キプレス®錠 10mg (旧「キプレス®錠 10」)	2008 年 3 月 7 日 (2001 年 6 月 20 日)	22000AMX00400000 (21300AMZ00478000)
キプレス®OD 錠 10mg	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00773000
キプレス®チュアブル錠 5mg (旧「キプレス®チュアブル錠 5」)	2008 年 3 月 7 日 (2001 年 6 月 20 日)	22000AMX00449000 (21300AMZ00479000)
キプレス®細粒 4mg	2007 年 7 月 31 日	21900AMY00034000

「キプレス®錠 10」、「キプレス®チュアブル錠 5」は、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付 薬食発第 0602009 号）」に基づき、「キプレス®錠 10mg」、「キプレス®チュアブル錠 5mg」と販売名を変更した。

11. 薬価基準収載年月日

キプレス®錠 5mg	: 2008 年 4 月 18 日		
キプレス®錠 10mg	: 2008 年 6 月 20 日	(旧「キプレス®錠 10」)	: 2001 年 8 月 31 日)
キプレス®OD 錠 10mg	: 2015 年 12 月 11 日		
キプレス®チュアブル錠 5mg	: 2008 年 6 月 20 日	(旧「キプレス®チュアブル錠 5」)	: 2001 年 8 月 31 日)
キプレス®細粒 4mg	: 2007 年 9 月 21 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

キプレス®錠 10mg: 効能・効果追加（アレルギー性鼻炎） 2008 年 1 月 25 日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

キプレス®錠 10mg（気管支喘息）、キプレス®チュアブル錠 5mg

再審査結果通知年月日：2013 年 12 月 19 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg（アレルギー性鼻炎）

再審査結果通知年月日：2016 年 3 月 25 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

キプレス®細粒 4mg

再審査結果通知年月日：2015 年 3 月 30 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

キプレス®錠 5mg	: 2008年1月25日～2012年1月24日 (4年間)
キプレス®錠 10mg (気管支喘息)	: 2001年6月20日～2009年6月19日 (8年間)
(アレルギー性鼻炎)	: 2008年1月25日～2012年1月24日 (4年間)
キプレス®チュアブル錠 5mg	: 2001年6月20日～2009年6月19日 (8年間)
キプレス®細粒 4mg	: 2007年7月31日～2011年7月30日 (4年間)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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 :
本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)における「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
キプレス®錠 5mg	118289701	4490026F3020	620006772
キプレス®錠 10mg (旧「キプレス®錠 10」)	114387401 (同上)	4490026F2040 (4490026F2024)	620006885 (610451014)
キプレス®OD錠 10mg	124426701	4490026F4027	622442601
キプレス®チュアブル錠 5mg (旧「キプレス®チュアブル錠 5」)	114385001 (同上)	4490026F1044 (4490026F1028)	620006886 (610451015)
キプレス®細粒 4mg	118190601	4490026C1021	620005821

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Knorr B., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 1999; 39(8): 786-793. (PMID:10434229)
- 2) 宮本昭正ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 493-517.
- 3) 宮本昭正ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 519-558.
- 4) Okubo K., et al., *Allergol. Int.*, 2008; 57: 247-255. (PMID:18566548)
- 5) Okubo K., et al., *Allergol. Int.*, 2008; 57: 383-390. (PMID:18946234)
- 6) 宮本昭正ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 577-595.
- 7) 工藤宏一郎ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 559-575.
- 8) 大西明弘ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 443-470.
- 9) 宮本昭正ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 471-491.
- 10) 大久保公裕ら, *臨床医薬*, 2007; 23(10): 879-888.
- 11) Tohda Y., et al., *Clin. Exp. Allergy*, 2002; 32(8): 1180-1186. (PMID:12190656)
- 12) Zhao J. J., et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, 1997; 18(9):769-777. (PMID:9429741)
- 13) 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)
- 14) Minoguchi K., et al., *Chest*, 2002; 121(3): 732-738. (PMID:11888953)
- 15) 飯倉洋治ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 597-608.
- 16) 古庄巻史ら, *臨床医薬*, 2001; 17(4): 609-621.
- 17) 西間三馨ら, *臨床医薬*, 2005; 21(6): 605-636.
- 18) 古庄巻史ら, *臨床医薬*, 2005; 21(7): 711-731.
- 19) Kondo N., et al., *Allergo. Int.*, 2006; 55(3): 287-293. (PMID:17075269)
- 20) 古庄巻史ら, *臨床医薬*, 2005; 21(10): 999-1008.
- 21) 古庄巻史ら, *臨床医薬*, 2005; 21(10): 1009-1018.
- 22) 古庄巻史ら, *臨床医薬*, 2005; 21(10): 1019-1029.
- 23) Jones T. R., et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1995; 73(2): 191-201. (PMID:7621356)
- 24) Diamant Z., et al., *Clin. Exp. Allergy*, 1999; 29(1): 42-51. (PMID:10051701)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) Migoya E., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 2004; 44(5): 487-494. (PMID:15102869)
- 28) Knorr B., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 2001; 41(6): 612-619. (PMID:11402629)
- 29) Knorr B., et al., *Arch. Drug Info.*, 2010; 3(2): 37-43. (PMID:20686624)
- 30) モンテルカスト細粒剤 4mg の食事の影響(社内資料)
- 31) モンテルカストチュアブル錠 5mg の食事の影響(社内資料)
- 32) Holland S., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998; 63(2): 231-231.
- 33) Malmstrom K., et al., *Am. J. Ther.*, 1998; 5(3): 189-195. (PMID:10099058)
- 34) Schwartz J., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997; 61(2): 162-162.
- 35) Depre M., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 1999; 39(9): 941-944. (PMID:10471986)
- 36) Van Hecken A., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 1999; 39(5): 495-500. (PMID:10234597)
- 37) モンテルカストの生物学的利用率(社内資料)
- 38) モンテルカストの蛋白との結合(社内資料)
- 39) Balani S. K., et al., *Drug Metab. Dispos.*, 1997; 25(11): 1282-1287. (PMID:9351905)
- 40) Filppula A. M., et al., *Drug Metab. Dispos.*, 2011; 39(5): 904-911. (PMID:21289076)
- 41) Karonen T., et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2012; 73(2): 257-267. (PMID:21838784)
- 42) Karonen T., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010; 88(2): 223-230. (PMID:20592724)
- 43) Chiba M., et al., *Drug Metab. Dispos.*, 1997; 25(9): 1022-1031. (PMID: 9311616)
- 44) Friedman E., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006; 79(2): 72-72.
- 45) Reiss T. F., et al., *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 1213-1220. (PMID:9625400)
- 46) Wechsler M. E., et al., *Chest*, 2000; 117: 708-713. (PMID:10712995)

- 47) Storms W., et al., Clin. Exp. Allergy, 2001; 31(1): 77-87.
- 48) 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の解析(社内資料)
- 49) Van Adelsberg J., et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2003; 167(7): A271-A271.
- 50) Bisgaard H., et al., Eur. Respir. J., 2000; 16(Suppl 31): 307-307.
- 51) Schoors D. F., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 1995; 40(3): 277-280. (PMID:8527292)
- 52) Reiss T. F., et al., J. Allergy Clin. Immunol., 1996; 98(3): 528-534. (PMID:8828530)
- 53) Geller M., et al., Ann. Allergy Asthma Immunol., 2000; 84(3): 370-370.
- 54) Philip G., et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2009; 124(4): 691-696. (PMID:19815114)
- 55) Philip G., et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2009; 124(4): 699-706. (PMID:19815116)
- 56) 趙 学慧ら, 応用薬理, 1999; 57(5/6): 109-116.
- 57) モンテルカストの生物学的同等性試験(社内資料)

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

1997年にメキシコで承認されて以来、2007年現在100カ国以上で米国本社及びその関連会社からSINGULAIRTMの名称で発売されている。

1997年：メキシコ、フィンランド

1998年：コロンビア、ロシア、イギリス、デンマーク、スウェーデン、米国、スペイン、フランス、ドイツ、ブラジル、ペルー、カナダ、オランダ、イタリア、ニュージーランド、ルーマニア、ポーランド、オーストラリア、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、イスラエル

1999年：スイス、ポルトガル、ギリシャ、ハンガリー、中国、マレーシア、スロベニア、南アフリカ、クエート

2000年：エジプト、ヨルダン、韓国、パキスタン、台湾、ユーゴスラビア

2001年：ボスニア、サウジアラビア

(キプレス[®]OD錠10mgは日本のみ申請)

米国における承認取得等の状況

承認年月日	剤形/含量 [承認時の効能・効果]
1998/02/20	フィルムコーティング錠10mg [成人(15歳以上)の気管支喘息における予防及び慢性治療] チュアブル錠5mg [6歳から14歳の小児の気管支喘息における予防及び慢性治療]
2000/03/03	チュアブル錠4mg [2歳から5歳の小児の気管支喘息における予防及び慢性治療]
2002/07/26	細粒4mg [1歳から2歳未満及び2歳から5歳の小児の気管支喘息の治療]
2002/12/31	[成人(15歳以上)及び2歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減]
2005/07/27	[成人(15歳以上)及び6ヵ月以上の患児の通年性アレルギー性鼻炎の症状軽減]
2007/04/13	[成人(15歳以上)の運動誘発性喘息の予防]

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

【成人】キプレス[®]錠5mg、キプレス[®]錠10mg、キプレス[®]OD錠10mg：気管支喘息、アレルギー性鼻炎

【6歳以上小児】キプレス[®]チュアブル錠5mg：気管支喘息

【1歳以上6歳未満小児】キプレス[®]細粒4mg：気管支喘息

用法及び用量

【成人】キプレス[®]錠5mg、キプレス[®]錠10mg、キプレス[®]OD錠10mg

<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歳以上小児】キプレス[®]チュアブル錠5mg

通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして5mgを1日1回就寝前に経口投与する。

【1歳以上6歳未満小児】キプレス[®]細粒4mg

通常、1歳以上6歳未満の小児にはモンテルカストとして4mg(本剤1包)を1日1回就寝前に経口投与する。

米国添付文書の概要 (2021年6月) [販売名; SINGULAIR]

効能・効果	用法・用量
成人(15歳以上)及び1歳以上の小児の気管支喘息における予防及び慢性治療	気管支喘息 成人(15歳以上)は10mg錠を、6歳から14歳の小児は5mgチュアブル錠を、2歳から5歳の小児は4mgチュアブル錠あるいは4mg細粒を、12ヵ月から23ヵ月の幼児は4mg細粒を夕/就寝前に1錠または1包服用。 1歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立されていない。
成人(15歳以上)及び2歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎症状の軽減	季節性アレルギー性鼻炎 成人(15歳以上)は10mg錠を、6歳から14歳の小児は5mgチュアブル錠を、2歳から5歳の小児は4mgチュアブル錠あるいは4mg細粒を1日1回1錠または1包を決まった時刻に服用。 2歳未満の幼児における有効性及び安全性は確立されていない。
成人(15歳以上)及び6ヵ月以上の患児の通年性アレルギー性鼻炎症状の軽減	通年性アレルギー性鼻炎 成人(15歳以上)は10mg錠を、6歳から14歳の小児は5mgチュアブル錠を、2歳から5歳の小児は4mgチュアブル錠あるいは4mg細粒を1日1回1錠または1包を決まった時刻に服用。 6ヵ月～2歳までの患児は4mg細粒を1日1回1包決められた時刻に服用。 6ヵ月未満の乳児における有効性及び安全性は確立されていない。
6歳以上の運動誘発喘息の予防	運動誘発喘息の予防 成人(15歳以上)は10mg錠を、6～14歳の小児は5mgチュアブル錠を運動する予定の2時間前の服用。 ただし、追加投与は、前回の投与から24時間以内は不可。また、他の疾患(慢性気管支喘息を含む)の治療で毎日服用している場合も不可。 6歳未満の小児における有効性及び安全性は確立されていない。

(2022年6月8日時点)

海外での承認状況 (2022年6月8日時点)

国名: 米国 (2012年8月22日承認)
会社名: Organon & Co., Inc.,
販売名: SINGULAIR®
剤形・規格: SINGULAIR® (montelukast sodium) tablets, for oral use SINGULAIR® (montelukast sodium) chewable tablets, for oral use SINGULAIR® (montelukast sodium) oral granules
<p>効能又は効果</p> <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Asthma</p> <p>SINGULAIR® is indicated for the prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and pediatric patients 12 months of age and older.</p> <p>1.2 Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)</p> <p>SINGULAIR is indicated for prevention of exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in patients 6 years of age and older.</p> <p>1.3 Allergic Rhinitis</p> <p>SINGULAIR is indicated for the relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients 2 years of age and older and perennial allergic rhinitis in patients 6 months of age and older. Because the benefits of SINGULAIR may not outweigh the risk of neuropsychiatric symptoms in patients with allergic rhinitis [see Warnings and Precautions (5.1)], reserve use for patients who have an inadequate response or intolerance to alternative therapies.</p> <p>1.4 Limitations of Use</p> <p>SINGULAIR is not indicated for the treatment of an acute asthma attack.</p>

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Asthma

For asthma, administer SINGULAIR orally once daily in the evening, with or without food. There have been no clinical trials in patients with asthma to evaluate the relative efficacy of morning versus evening dosing.

The following doses are recommended:

Table 1: Recommended Dosage in Asthma

Age	Dose
Adult and adolescent patients 15 years of age and older	one 10 mg tablet
Pediatric patients 6 to 14 years of age	one 5 mg chewable tablet
Pediatric patients 2 to 5 years of age	one 4 mg chewable tablet or one packet of oral granules
Pediatric patients 12 to 23 months of age*	one packet 4 mg oral granules

* Safety and effectiveness in pediatric patients less than 12 months of age with asthma have not been established.

Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time and should not take 2 doses at the same time.

2.2 Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)

For prevention of EIB, administer a single dose of SINGULAIR orally at least 2 hours, before exercise.

The following doses are recommended:

Table 2: Recommended Dosage in Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB)

Age	Dose
Adult and adolescent patients 15 years of age and older	one 10 mg tablet
Pediatric patients 6 to 14 years of age	one 5 mg chewable tablet

* Safety and effectiveness in patients younger than 6 years of age have not been established.

An additional dose of SINGULAIR should not be taken within 24 hours of a previous dose. Patients already taking SINGULAIR daily for another indication (including chronic asthma) should not take an additional dose to prevent EIB. All patients should have available for rescue a short-acting β -agonist.

Daily administration of SINGULAIR for the chronic treatment of asthma has not been established to prevent acute episodes of EIB.

2.3 Allergic Rhinitis

For allergic rhinitis, administer SINGULAIR orally once daily without regard to time of food ingestion. Time of administration in patients with allergic rhinitis can be individualized to suit patient needs. The following doses for the treatment of symptoms of seasonal allergic rhinitis are recommended:

Table 3: Recommended Dosage in Seasonal Allergic Rhinitis

Age	Dose
Adult and adolescent patients 15 years of age and older	one 10 mg tablet
Pediatric patients 6 to 14 years of age	one 5 mg chewable tablet
Pediatric patients 2 to 5 years of age	one 4 mg chewable tablet or one packet of oral granules

* Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 2 years of age with seasonal allergic rhinitis have not been established.

The following doses for the treatment of symptoms of perennial allergic rhinitis are recommended:

Table 4: Recommended Dosage in Perennial Allergic Rhinitis

Age	Dose
Adult and adolescent patients 15 years of age and older	one 10 mg tablet
Pediatric patients 6 to 14 years of age	one 5 mg chewable tablet
Pediatric patients 2 to 5 years of age	one 4 mg chewable tablet or one packet of oral granules
Pediatric patients 12 to 23 months of age*	one packet 4 mg oral granules

* Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 6 months of age with perennial allergic rhinitis have not been established.

Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time and should not take 2 doses at the same time.

2.4 Asthma and Allergic Rhinitis

For patients with both asthma and allergic rhinitis, administer only one SINGULAIR dose orally once daily in the evening.

Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time and should not take 2 doses at the same time.

2.5 Instructions for Administration of Oral Granules

SINGULAIR 4-mg oral granules can be administered either directly in the mouth, dissolved in 1 teaspoonful (5 mL) of cold or room temperature baby formula or breast milk, or mixed with a spoonful of cold or room temperature soft foods; based on stability studies, only applesauce, carrots, rice, or ice cream should be used. The packet should not be opened until ready to use. After opening the packet, the full dose (with or without mixing with baby formula, breast milk, or food) must be administered within 15 minutes. If mixed with baby formula, breast milk, or food, SINGULAIR oral granules must not be stored for future use. Discard any unused portion. SINGULAIR oral granules are not intended to be dissolved in any liquid other than baby formula or breast milk for administration. However, liquids may be taken subsequent to administration. SINGULAIR oral granules can be administered without regard to the time of meals.

(2021年6月改訂)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

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

- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は慎重に投与すること。

[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。]

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

FDA (米国添付文書の記載)

montelukast sodium : 2021 年 6 月改訂

SINGULAIR® tablets, for oral use

SINGULAIR® chewable tablets, for oral use

SINGULAIR® oral granules

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from published prospective and retrospective cohort studies over decades with montelukast use in pregnant women have not established a drug-associated risk of major birth defects [see Data]. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with oral administration of montelukast to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses approximately 100 and 110 times, respectively, the maximum recommended human daily oral dose (MRHDOD) based on AUCs [see Data].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly or moderately controlled asthma in pregnancy increases the maternal risk of perinatal adverse outcomes such as preeclampsia and infant prematurity, low birth weight, and small for gestational age.

Data

Human Data

Published data from prospective and retrospective cohort studies have not identified an association with SINGULAIR use during pregnancy and major birth defects. Available studies have methodologic limitations, including small sample size, in some cases retrospective data collection, and inconsistent comparator groups.

Animal Data

In embryo-fetal development studies, montelukast administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis (gestation days 6 to 17 in rats and 6 to 18 in rabbits) did not cause any adverse developmental effects at maternal oral doses up to 400 and 300 mg/kg/day in rats and rabbits, respectively (approximately 100 and 110 times the AUC in humans at the MRHDOD, respectively).

8.2 Lactation

Risk Summary

A published clinical lactation study reports the presence of montelukast in human milk. Data available on the effects of the drug on infants, either directly [*see Use in Specific Populations (8.4)*] or through breast milk, do not suggest a significant risk of adverse reactions from exposure to SINGULAIR. The effects of the drug on milk production are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SINGULAIR and any potential adverse reactions on the breastfed infant from SINGULAIR or from the underlying maternal condition.

(2022年6月8日時点)

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
SINGULAIR® (MONTELUKAST SODIUM) Tablets and Granules (2021年1月13日改訂) : B1

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2022年6月8日時点)

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

キプレス®細粒 4mg

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。]

キプレス®チュアブル錠 5mg

1. 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。
2. 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。]

キプレス®錠 5mg、キプレス®錠 10mg、キプレス®OD錠 10mg

<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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of SINGULAIR for asthma have been established in pediatric patients 6 to 14 years of age. Use of SINGULAIR for this indication is supported by evidence from well-controlled studies. Safety and efficacy data in this age group are similar to those seen in adults [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology, Specific Populations (12.3), and Clinical Studies (14.1, 14.2)</i>].</p> <p>The effectiveness of SINGULAIR for the treatment of seasonal allergic rhinitis in pediatric patients 2 to 14 years of age and for the treatment of perennial allergic rhinitis in pediatric patients 6 months to 14 years of age have been established and is supported by extrapolation from the demonstrated effectiveness in patients 15 years of age and older with allergic rhinitis as well as the assumption that the disease course, pathophysiology and the drug's effect are substantially similar among these populations.</p> <p>The safety of SINGULAIR 4-mg chewable tablets in pediatric patients 2 to 5 years of age with asthma has been demonstrated by adequate and well-controlled data [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. Effectiveness of SINGULAIR in this age group is extrapolated from the demonstrated effectiveness in patients 6 years of age and older with asthma and is based on similar pharmacokinetic data, as well as the assumption that the disease course, pathophysiology and the drug's effect are substantially similar among these populations. Effectiveness in this age group is supported by exploratory efficacy assessments from a large, well-controlled safety study conducted in patients 2 to 5 years of age.</p> <p>The safety of SINGULAIR 4-mg oral granules in pediatric patients 12 to 23 months of age with asthma has been demonstrated in an analysis of 172 pediatric patients, 124 of whom were treated with SINGULAIR, in a 6-week, double-blind, placebo-controlled study [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>Effectiveness of SINGULAIR in this age group is extrapolated from the demonstrated effectiveness in patients 6 years of age and older with asthma based on similar mean systemic exposure (AUC), and that the disease course, pathophysiology and the drug's effect are substantially similar among these populations, supported by efficacy data from a safety trial in which efficacy was an exploratory assessment.</p>

	<p>The safety of SINGULAIR 4-mg and 5-mg chewable tablets in pediatric patients aged 2 to 14 years with allergic rhinitis is supported by data from studies conducted in pediatric patients aged 2 to 14 years with asthma. A safety study in pediatric patients 2 to 14 years of age with seasonal allergic rhinitis demonstrated a similar safety profile [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. The safety of SINGULAIR 4-mg oral granules in pediatric patients as young as 6 months of age with perennial allergic rhinitis is supported by extrapolation from safety data obtained from studies conducted in pediatric patients 6 months to 23 months of age with asthma and from pharmacokinetic data comparing systemic exposures in patients 6 months to 23 months of age to systemic exposures in adults.</p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 months with asthma, 6 months with perennial allergic rhinitis, and 6 years with exercise-induced bronchoconstriction have not been established.</p>
--	--

(2022年6月8日時点)




XII. 備考

その他の関連資料

1) 患者向け説明資料

キプレス OD錠 10mg

(表)

お薬の取り出し方 押し出さず、シートをはがしてください		
① ミシン目にそって、しっかりと折りまげ、切りはなしてください。 	② シートの青い部分からはがしてください。  ※はがす前に押し出さないこと。	③ シートから手のひらにお薬を取り出してください。 
乾いた手でお薬を取り扱ってください <裏面もご覧ください>		

(裏)

お薬をのむ時
<ul style="list-style-type: none">● このお薬は水なしで服用できます。● このお薬は吸湿性がありますので、服用直前にシートから取り出してください。● 取り出す時、お薬の欠けや割れが生じた場合は残さず全量のをんでください。 お薬の効果に変わりありません。
キプレス[®]OD錠

(2022年6月8日現在)

2) 弊社インターネットサイト

・ 医療従事者向けサイト(電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等)

<https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/>