

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

| | |
|--|--|
| ロイコトリエン受容体拮抗薬 気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療薬 日本薬局方 モンテルカストナトリウム錠 シングレア®錠 5mg シングレア®錠 10mg SINGULAIR® Tablets 5mg、10mg | 気管支喘息治療薬 日本薬局方 モンテルカストナトリウムチュアブル錠 シングレア®チュアブル錠 5mg SINGULAIR® Chewable Tablets 5mg |
| 気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療薬 モンテルカストナトリウム口腔内崩壊錠 シングレア®OD錠 10mg SINGULAIR®OD Tablets 10mg | 気管支喘息治療薬 日本薬局方 モンテルカストナトリウム顆粒 シングレア®細粒 4mg SINGULAIR® Fine Granules 4mg |

| 剤形 | シングレア®錠 5mg : フィルムコーティング錠 シングレア®錠 10mg : フィルムコーティング錠 シングレア®OD錠 10mg : 口腔内崩壊錠 シングレア®チュアブル錠 5mg : 裸錠 シングレア®細粒 4mg : 細粒剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|-----------|-------|-------------|------------|------------|------------|--------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|------------|-------------|-------------|------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|------------|------------|------------|
| 製剤の規制区分 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 規格・含量 | シングレア®錠 5mg : 1錠中にモンテルカストとして5mg含有 シングレア®錠 10mg : 1錠中にモンテルカストとして10mg含有 シングレア®OD錠 10mg : 1錠中にモンテルカストとして10mg含有 シングレア®チュアブル錠 5mg : 1錠中にモンテルカストとして5mg含有 シングレア®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 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>発売年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シングレア®錠 5mg</td> <td>2008年1月25日</td> <td>2008年4月18日</td> <td>2008年4月18日</td> </tr> <tr> <td>シングレア®錠 10mg</td> <td>2008年3月7日 (販売名変更による)</td> <td>2008年6月20日 (販売名変更による)</td> <td>2008年6月20日 (販売名変更による)</td> </tr> <tr> <td>シングレア®OD錠 10mg</td> <td>2015年8月17日</td> <td>2015年12月11日</td> <td>2015年12月11日</td> </tr> <tr> <td>シングレア®チュアブル錠 5mg</td> <td>2008年3月7日 (販売名変更による)</td> <td>2008年6月20日 (販売名変更による)</td> <td>2008年6月20日 (販売名変更による)</td> </tr> <tr> <td>シングレア®細粒 4mg</td> <td>2007年7月31日</td> <td>2007年9月21日</td> <td>2007年10月2日</td> </tr> </tbody> </table> | | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 発売年月日 | シングレア®錠 5mg | 2008年1月25日 | 2008年4月18日 | 2008年4月18日 | シングレア®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) | 2008年6月20日 (販売名変更による) | シングレア®OD錠 10mg | 2015年8月17日 | 2015年12月11日 | 2015年12月11日 | シングレア®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) | 2008年6月20日 (販売名変更による) | シングレア®細粒 4mg | 2007年7月31日 | 2007年9月21日 | 2007年10月2日 |
| | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 発売年月日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シングレア®錠 5mg | 2008年1月25日 | 2008年4月18日 | 2008年4月18日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シングレア®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) | 2008年6月20日 (販売名変更による) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シングレア®OD錠 10mg | 2015年8月17日 | 2015年12月11日 | 2015年12月11日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シングレア®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) | 2008年6月20日 (販売名変更による) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シングレア®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：オルガノン株式会社 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL. : FAX. : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 問い合わせ窓口 | オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00~17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.organonconnect.jp/ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

本IFは2022年6月改訂の添付文書（シングレア®錠5mg、シングレア®錠10mg、シングレア®OD錠10mg）、2022年6月改訂の添付文書（シングレア®チュアブル錠5mg）及び2022年6月改訂の添付文書（シングレア®細粒4mg）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

IF 記載要項 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 (<http://www.pmda.go.jp>) 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、添付文書で赤字・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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

IF 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。IF 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、IF 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)

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）..... | 4 |
| 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..... | 6 |
| 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..... | 12 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 12 |
| 7. 溶出性..... | 12 |
| 8. 生物学的試験法..... | 12 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... | 12 |
| 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 | 13 |
| 14. その他..... | 13 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| V. 治療に関する項目 | 14 |
| その1：成人 | 14 |
| 1. 効能又は効果..... | 14 |
| 2. 用法及び用量..... | 14 |
| 3. 臨床成績..... | 15 |
| その2：6歳以上小児 | 21 |
| 1. 効能又は効果..... | 21 |
| 2. 用法及び用量..... | 21 |
| 3. 臨床成績..... | 21 |
| その3：1歳以上6歳未満小児 | 24 |
| 1. 効能又は効果..... | 24 |
| 2. 用法及び用量..... | 24 |
| 3. 臨床成績..... | 24 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 27 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 27 |
| 2. 薬理作用..... | 27 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 29 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法..... | 29 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 38 |
| 3. 吸収..... | 39 |
| 4. 分布..... | 39 |
| 5. 代謝..... | 42 |
| 6. 排泄..... | 43 |
| 7. トランスポーターに関する情報..... | 44 |
| 8. 透析等による除去率..... | 44 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 45 |
| 1. 警告内容とその理由..... | 45 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 45 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 45 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 45 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 46 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 46 |
| 7. 相互作用..... | 48 |
| 8. 副作用..... | 49 |
| 9. 高齢者への投与..... | 59 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 59 |

| | |
|--|-----------|
| 11. 小児等への投与..... | 60 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 61 |
| 13. 過量投与..... | 61 |
| 14. 適用上の注意..... | 61 |
| 15. その他の注意..... | 63 |
| 16. その他..... | 63 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 64 |
| 1. 薬理試験..... | 64 |
| 2. 毒性試験..... | 65 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 67 |
| 1. 規制区分..... | 67 |
| 2. 有効期間又は使用期限..... | 67 |
| 3. 貯法・保存条件..... | 67 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 67 |
| 5. 承認条件等..... | 67 |
| 6. 包装..... | 68 |
| 7. 容器の材質..... | 68 |
| 8. 同一成分・同効薬..... | 68 |
| 9. 国際誕生年月日..... | 68 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 68 |
| 11. 薬価基準収載年月日..... | 69 |
| 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 | 69 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 69 |
| 14. 再審査期間..... | 69 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 70 |
| 16. 各種コード..... | 70 |
| 17. 保険給付上の注意..... | 70 |
| XI. 文献 | 71 |
| 1. 引用文献..... | 71 |
| 2. その他の参考文献..... | 72 |
| XII. 参考資料 | 73 |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 73 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 74 |
| XIII. 備考..... | 77 |
| その他の関連資料..... | 77 |

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。シングレア®（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（CysLT₁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カ国以上で承認・発売されている。

本邦においては、2001年6月に成人（シングレア®錠10mg）及び6歳以上の小児（シングレア®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（シングレア®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、シングレア®錠10mgの効能追加、シングレア®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（シングレア®OD錠10mg）を開発し、2015年8月に承認された。なお、2008年6月、旧名シングレア®錠10、シングレア®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」に基づき販売名をシングレア®錠10mg、シングレア®チュアブル錠5mgへ変更した。

2021年5月、MSD株式会社からオルガノン株式会社へ販売を移管した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 非臨床上の特性

- 1) CysLT₁受容体に対し、内活性を示すことなく選択的かつ競合的な拮抗作用を示す。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 2) CysLT₁受容体拮抗作用はヒト血漿成分の影響を受けない。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 3) *in vitro*、*in vivo*においてLTD₄による気管収縮作用を選択的に抑制する。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 4) *in vivo*において抗原誘発による即時型及び遅発型気道抵抗の上昇を抑制する。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 5) *in vivo*において抗原誘発による鼻腔通気抵抗上昇（鼻閉）に対する抑制効果を示す。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 臨床上の特性

<気管支喘息>

- 1) 1日1回の経口投与で軽症～中等症患者の気管支喘息症状をコントロールする。
（「V. 治療に関する項目」参照）
- 2) 1年間の長期にわたり有効性を持続し、長期間安全に使用できる。
（「V. 治療に関する項目」参照）
- 3) 気道炎症を抑制する。（「V. 治療に関する項目」参照）
- 4) OD錠は、舌の上で崩壊するので、水なし又は水ありで服用できる。
- 5) チュアブル錠は小児にも容易に服用でき、水なしでかんでのめるチェリー風味の錠剤である。
- 6) 細粒は1歳以上6歳未満の小児には容易に服用できる。

7) 【成人：シングレア®錠 10mg、シングレア®錠 5mg】

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

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）

【6 歳以上の小児：シングレア®チュアブル錠 5mg】

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、尿中ウロビリリン陽性各 1 件（0.7%）であった。（再審査終了時）

【1 歳以上 6 歳未満の小児：シングレア®細粒 4mg】

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）

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）

<アレルギー性鼻炎>

1) アレルギー性鼻炎の三大主徴（鼻閉、鼻汁、くしゃみ）を改善する。

（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）

2) 【シングレア®錠 10mg、シングレア®錠 5mg】

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

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%）、倦怠感 5 件（0.3%）等であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は、1,672 例中 46 例 51 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇（1,672 例中 9 件）、白血球数増加（1,670 例中 6 件）、尿潜血（1,671 例中 6 件）等で、気管支喘息と同様であった。（承認時）

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）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

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

(2) 洋 名

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

(3) 名称の由来

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）

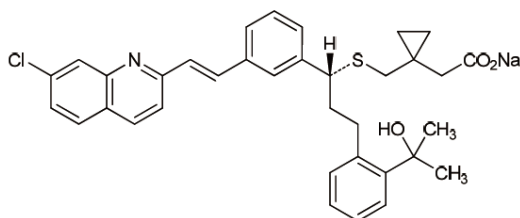
(2) 洋名（命名法）

Montelukast Sodium（日局、JAN）
Montelukast（フリー体；r-INN）

(3) ス テ ム

ロイコトリエン受容体拮抗薬（-lukast）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₅H₃₅ClNaO₃S

分子量：608.17

5. 化学名 (命名法)

Monosodium {1-[(1*R*)-1-{3-[(1*E*)-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 または 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°C

| 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°C（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、 $\log K_D=2.3\pm 0.2$ 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°C- 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°C- 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°C | 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 lx・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が増加 した。 |
| | 湿 度 | 25°C- 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、旋光度の変 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」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」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：

| | |
|------------------|-------------|
| シングレア®錠 5mg | フィルムコーティング錠 |
| シングレア®錠 10mg | フィルムコーティング錠 |
| シングレア®OD錠 10mg | 口腔内崩壊錠 |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | 裸錠 |
| シングレア®細粒 4mg | 細粒剤 |

規格及び性状：

| 販 売 名 | 外 形 | | | 重 量 | 剤 形 | 色 調/におい |
|----------------------|---|---|---|---------|-----|-----------------------|
| | 表 面 | 裏 面 | 側 面 | | | |
| シングレア® 錠 5mg |  長径：7.6mm 短径：5.6mm |  |  厚さ： 2.9mm | 約 0.10g | 楕円形 | 明るい灰黄色 |
| シングレア® 錠 10mg |  直径：8.0mm |  |  厚さ： 4.1mm | 約 0.21g | 円形 | 明るい灰黄色 |
| シングレア® OD錠 10mg |  直径：約 9.2mm | |  厚さ： 約 6.2mm | 約 0.03g | 円形 | 白色 |
| シングレア® チュアブル錠 5mg |  直径：9.5mm |  |  厚さ： 4.4mm | 約 0.30g | 円形 | うすい赤色/チェリー のようなにおい |
| シングレア® 細粒 4mg | — | | | 約 0.50g | 細粒 | 白色 |

(2) 製剤の物性

シングレア®錠 5mg：硬度 4～7kP

シングレア®錠 10mg：硬度 10～18kP

シングレア®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) シングレア®錠 10mg：崩壊時間 2.0～15.5 分 (3 ロットの成績)

シングレア®チュアブル錠 5mg：硬度 4～9kP

シングレア®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

| | |
|------------------|------------------|
| シングレア®錠 5mg | MSD75 |
| シングレア®錠 10mg | ◇ 752 |
| シングレア®OD 錠 10mg | MSD710 (ブリスター包装) |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | ◇ 751 |
| シングレア®細粒 4mg | なし |

(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

有効成分の名称

日本薬局方 モンテルカストナトリウム

| | |
|------------------|--------------------|
| シングレア®錠 5mg | モンテルカストとして 5mg 含有 |
| シングレア®錠 10mg | モンテルカストとして 10mg 含有 |
| シングレア®OD 錠 10mg | モンテルカストとして 10mg 含有 |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | モンテルカストとして 5mg 含有 |
| シングレア®細粒 4mg | モンテルカストとして 4mg 含有 |

(2) 添加物

シングレア®錠 5mg、シングレア®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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

シングレア®OD 錠 10mg :

D-マンニトール、ゼラチン、スクラロース、香料

シングレア®チュアブル錠 5mg :

D-マンニトール、結晶セルロース、三二酸化鉄、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、アスパルテム（L-フェニルアラニン化合物）、香料

シングレア®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) シングレア®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°C | 60%RH | 36 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | 6 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 環境湿度 | 3 ヶ月 | 無包装 | 類縁物質が増加した。 |
| | 湿度 | 25°C | 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°C | 環境湿度 | (白色蛍光灯) 120 万 lux・hr + (近紫外蛍光灯) 209W・hr/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 (シングレア®錠 5mg : 28 錠/140 錠) の入った市販の包装形態

(2) シングレア®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°C | 60%RH | 36 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | 6 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 環境湿度 | 3 ヶ月 | 無包装 | 類縁物質が増加した。 |
| | 湿度 | 25°C | 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・hr/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（シングレア®錠 10mg：100 錠/140 錠）の入った市販の包装形態

(3) シングレア®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°C | 60%RH | 30 ヶ月 | ブリスター包装 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | 6 ヶ月 | ブリスター包装 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 光 | 25°C | 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。 |
| | | | | | ブリスター包装 | 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包装

<参考>

無包装状態での安定性

シングレア®OD 錠を高湿度条件下（25°C/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) シングレア®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°C | 60%RH | 36 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | 6 ヶ月 | アルミ袋 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 環境湿度 | 3 ヶ月 | 無包装 | 類縁物質が増加した。 |
| | 湿度 | 25°C | 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・hr/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（シングレア®チュアブル錠 5mg：100 錠）の入った市販の包装形態

(5) シングレア®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°C | 60%RH | 36 ヶ月 | アルミ分包 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | 6 ヶ月 | アルミ分包 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 環境湿度 | 1 ヶ月 | 無包装 | 変化なし |
| | 温度 | 50°C | 20%RH | 3 ヶ月 | 無包装 | 変化なし |
| | 湿度 | 25°C | 85%RH | 6 ヶ月 | 無包装 | 変化なし |
| | 温度湿度 | 40°C | 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°C | 環境湿度 | (白色蛍光灯) 120 万 lux・hr + (近紫外蛍光灯) 200W・hr/m ² | 無包装 | 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。 |
| | | | | | アルミ分包 | 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）の項を参照のこと。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg

日本薬局方 モンテルカストナトリウム錠による

シングレア®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による

シングレア®細粒 4mg

日本薬局方 モンテルカストナトリウム顆粒による

シングレア®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

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg

日本薬局方 モンテルカストナトリウム錠による

シングレア®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による

シングレア®細粒 4mg

日本薬局方 モンテルカストナトリウム顆粒による

シングレア®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) 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 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) シングレア[®]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、500～600lx 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

その1：成人

1. 効能又は効果

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg
気管支喘息、アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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>

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 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。

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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20mg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10mg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より高いため、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群および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群および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群および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)

- (1) モンテルカストフィルムコーティング錠 (FCT) 10mg とモンテルカストチュアブル錠 (CT) 2～10mg の比較において、両製剤の消失半減期 ($t_{1/2}$) は同程度 (FCT 10mg : 4.6hr、CT 2～10mg : 3.8～4.8hr) であったが、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はモンテルカストチュアブル錠の方が早かった (FCT 10mg : 4.0hr、CT 2～10mg : すべて 2.0hr [中央値])。また、用量補正後のモンテルカストチュアブル錠の血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) はモンテルカストフィルムコーティング錠と比較してそれぞれ 1.16～1.20 倍及び 1.38～1.48 倍高かったり。

従って、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 5mg 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。

- (2) 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。

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、プラナルカスト水和物 450mg 群 [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 | ～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 | 56.6 | | |
| | 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、他：臨床医薬 17(4)：493-517, 2001
- 3) 宮本昭正、他：臨床医薬 17(4)：519-558, 2001
- 6) 宮本昭正、他：臨床医薬 17(4)：577-595, 2001
- 7) 工藤宏一郎、他：臨床医薬 17(4)：559-575, 2001

〈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、10 mg 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、プラナルカスト水和物 450mg 群 (-0.20 点) に対する非劣性が検証された (非劣性マージン Δ=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. Intern. 57(3) : 247-255, 2008

5) Okubo, K., et al. : Allergol. Intern. 57(4) : 383-390, 2008

(3) 臨床薬理試験⁸⁾

健康成人 16 名に対してモンテルカストを 50~400mg (カプセル剤使用) を単回投与した結果、自他覚症状、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、他：臨床医薬 17(4)：443-470, 2001

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、
<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。」である。

(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、他：臨床医薬 17(4)：471-491, 2001

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、
<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。」である。

(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、他：臨床医薬 17(4)：493-517, 2001

注：承認されている、シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg の用法・用量は、
<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。」である。

<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、他：臨床医薬 17(4)：577-595, 2001

<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 5mg 群及び 10mg 群は良好な忍容性を示し、自覚症状・他覚所見およ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、他：臨床医薬 23(10)：879-888, 2007

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：BDP 400µg/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。安全性についても概括安全度で「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、他：臨床医薬 17(4)：559-575, 2001

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 32(8) : 1180-1186, 2002

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 | Tmax (hr) | Cmax (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、他：臨床医薬 17(4) : 443-470, 2001

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

注：承認されている、シングレア[®]錠5mg、シングレア[®]錠10mg、シングレア[®]OD錠10mgの用法・用量は、
<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。」である。

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±812.1ng·hr/mLから3167.2±1300.5ng·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 121(3) : 732-738, 2002

(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。

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

その2：6歳以上小児

1. 効能又は効果

シングレア®チュアブル錠 5mg
気管支喘息

2. 用法及び用量

シングレア®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、かみくだいて服用すること。
- (2) 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⁾、モンテルカストチュアブル錠5mgとモンテルカストフィルムコーティング錠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5mg1日1回投与によって成人のフィルムコーティング錠10mg1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. 用法及び用量、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照のこと。

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、他：臨床医薬 21(6)：605-636, 2005

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 5 mg 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、他：臨床医薬 17(4)：609-621, 2001

(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

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、他：臨床医薬 21(7)：711-731, 2005

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（シングレア[®]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を参照のこと

西間三馨、他：臨床医薬 21(6)：605-636, 2005

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；10～16mg/kg/日、錠剤；200～400mg/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. 55(3) : 287-293, 2006

その3：1歳以上6歳未満小児

1. 効能又は効果

シングレア®細粒 4mg
気管支喘息

2. 用法及び用量

シングレア®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。〔「適用上の注意」の項参照〕

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、シングレア®細粒 4mg (4) 参照）

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剤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週間投与した国内臨床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、他：臨床医薬 21(10)：1019-1029, 2005

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、他：臨床医薬 21(10)：999-1008, 2005

注：承認されているシングレア®細粒4mgの用法・用量は、「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。」である。

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、他：臨床医薬 21(10)：1009-1018, 2005

(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（プランルカスト水和物）

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（CysLT₁ 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±0.09nmol/L、0.78±0.2nmol/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±0.08nmol/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 10μmol/L、40μmol/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 (45nmol/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 CysLT₁ 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 : 0.001 mg/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、0.03mg/kg) すると、LTD₄ (50μg/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 (μg/kg, iv) | 動物数 | ED ₅₀ (mg/kg, iv) |
|------------------|--------------------|-----|------------------------------|
| LTD ₄ | 0.2 | 5 | 0.001±0.0004 |
| ヒスタミン | 3.0 | 3 | >10 |
| アラキドン酸 | 500 | 2 | >10 |
| セロトニン | 10 | 3 | >10 |
| アセチルコリン | 25 | 3 | >10 |

平均値±標準誤差

4) 抗原誘発による気管支収縮抑制作用（動物試験、臨床試験）

感作した近交系喘息ラットにおいて抗原誘発による呼吸困難の持続を有意に阻害 (ED₅₀:0.032mg/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 (0.03mg/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、シングレア®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 (FEV₁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 (0.1mg/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 3mg/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（10mg/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 0.33~2.94nmol/L) 及び dU937 細胞膜 LTD₄受容体 (IC₅₀ : 1.07~37.13nmol/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

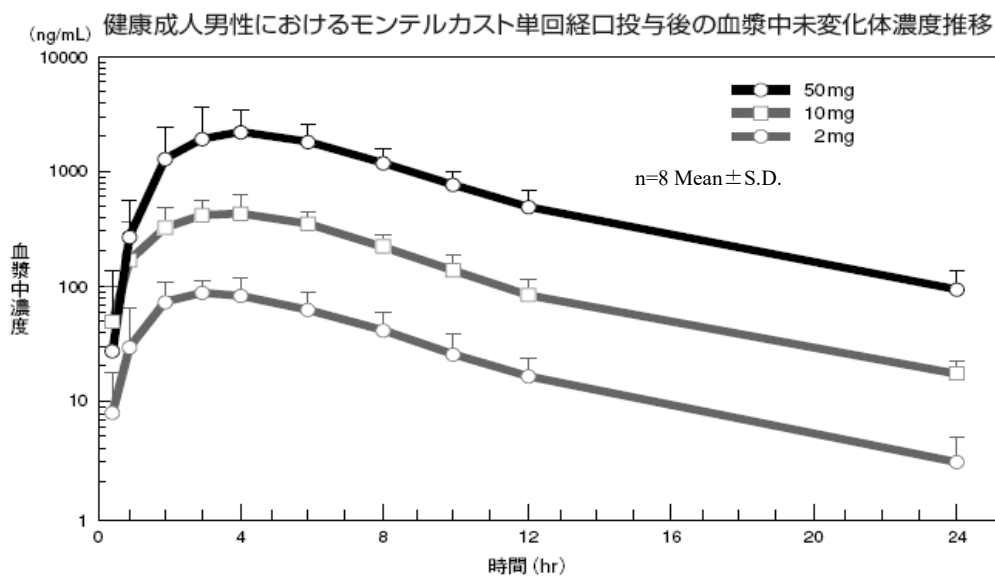
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁾

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 (Tmax) は投与後 2.8~3.9 時間であった。最高血漿中濃度 (Cmax) 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)。

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、
 <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。」である。



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薬物動態パラメータ

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

n=8、平均±標準偏差

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

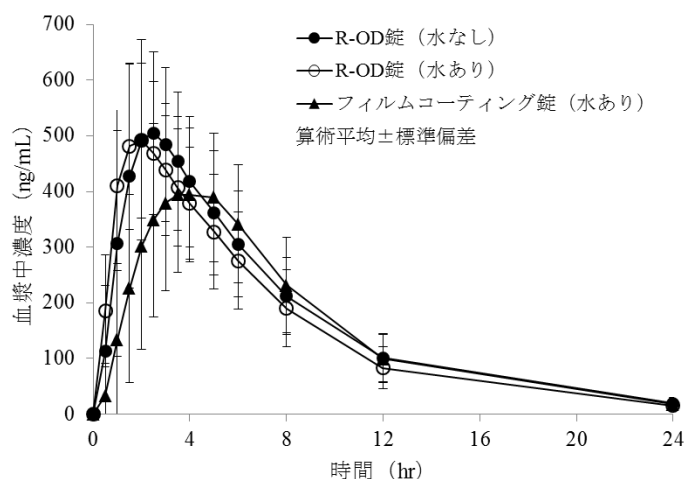
1) 健康成人⁸⁾

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) シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg の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 錠を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}) について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、Log (0.80) ~ 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。

| | 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 10mg (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) | — | — |



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)

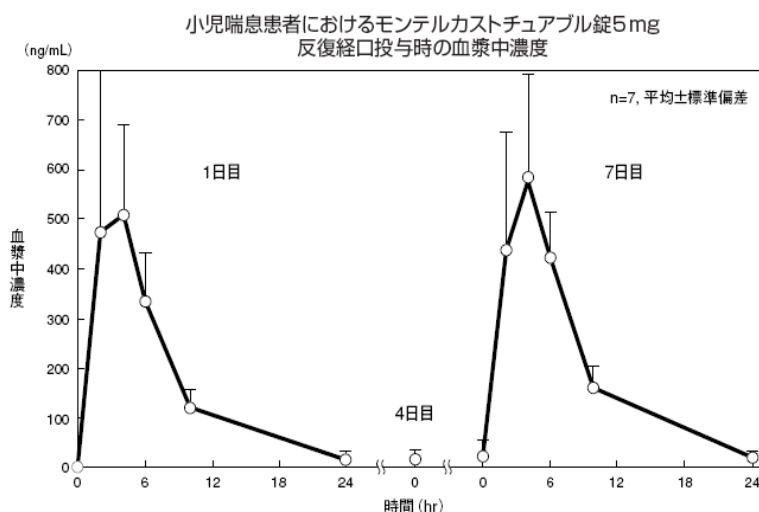
3) 高齢者¹²⁾

V. 治療に関する項目、3. 臨床成績、(4) 検証的試験、4) 患者・病態別試験、③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-∞} (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）、

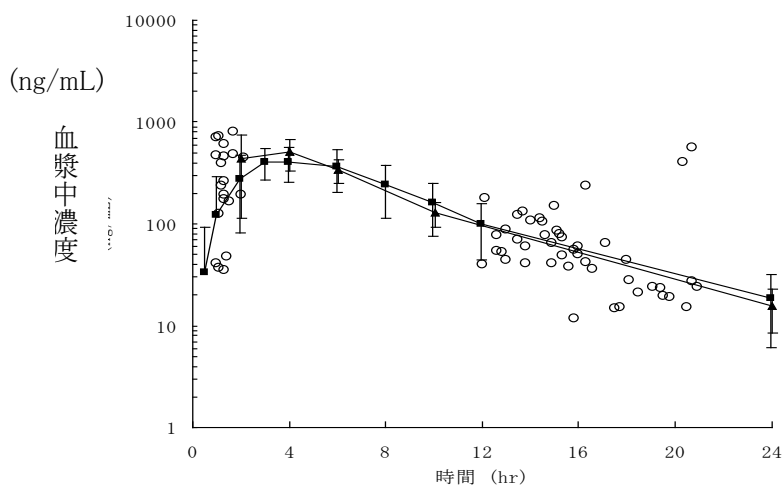
*：1日目のAUC_{0-∞}に対してp<0.05 a：調和平均±ジャックナイフ標準偏差

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



- : 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを4週間経口投与時の1患者あたり1時点での血漿中濃度；n=67
- ▲ : 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を単回経口投与時の血漿中濃度推移 [平均±標準偏差] ；n=8
- : 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを単回経口投与時の血漿中濃度推移 (3試験) [平均±標準偏差] ；n=36~44

②外国試験成績 (モンテルカスト細粒剤 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 (Cmax) に到達した。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の幾何平均比 (95%信頼区間) は、健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠10mgを投与したときに対して6ヵ月以上2歳未満小児気管支喘息患者では1.26 (1.02, 1.54)、6ヵ月以上1歳未満小児気管支喘息患者では1.35 (0.97, 1.87)、1歳小児気管支喘息患者では1.18 (0.97, 1.44)であった (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 | AUC _{pop} (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _{pop} の平均比 (95%信頼区間) |
|----------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 6ヵ月以上1歳未満小児患者 (n=12) | 3470.9 [499.3] | 583.5 [84.8] | 2.07 [0.28] | 3.24 [0.36] | 1.35 (0.97, 1.87) |
| 1歳小児患者 (n=14) | 3039.3 [212.5] | 470.1 [40.7] | 2.34 [0.14] | 3.48 [0.20] | 1.18 (0.97, 1.44) |
| 6ヵ月以上2歳未満小児患者 (n=26) | 3226.6 [250.0] | 514.4 [43.1] | 2.24 [0.14] | 3.39 [0.20] | 1.26 (1.02, 1.54) |
| 健康成人 (n=16) | 2569.0 [165.7] | 279.0 [26.5] | 3.39 [0.20] | 4.09 [0.17] | — |

母集団薬物動態解析法による推定値 [標準誤差]

(健康成人はモンテルカストフィルムコーティング錠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Cmaxに到達した。健康成人（モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 空腹時投与）に対する小児気管支喘息患者のAUC幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.90, 1.22）であった（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) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _{pop} の平均比 (90%信頼区間) |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 2歳以上6歳未満 小児患者 (n=15) | 2721 [164.39] | 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)

注：承認されているシングレア®細粒 4mg の用法・用量は、「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。」である。

6) 肝機能障害患者

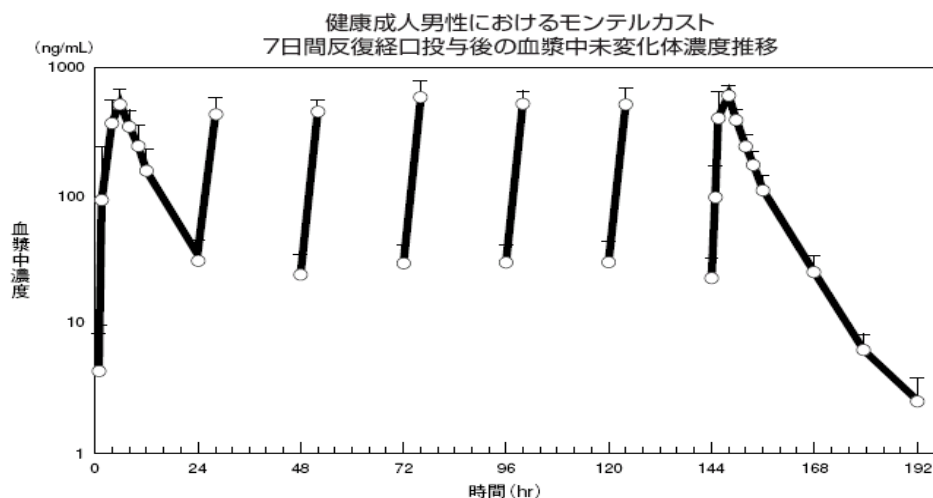
V. 治療に関する項目、【成人】3. 臨床成績、(4) 検証的試験、4) 患者・病態別試験、③肝機能障害患者における薬物動態試験（外国）を参照のこと。

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Cmax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。Cmax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）。



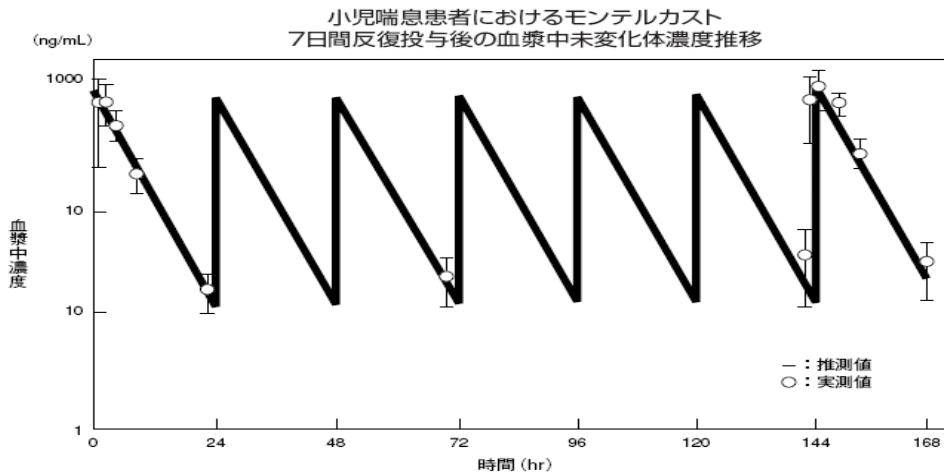
健康成人男性におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 7日間反復経口投与後の
薬物動態パラメータ

| 投与 日数 | 薬物動態パラメータ | | | | |
|----------|--------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Tmax (hr) | Cmax (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-test)

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）。



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。

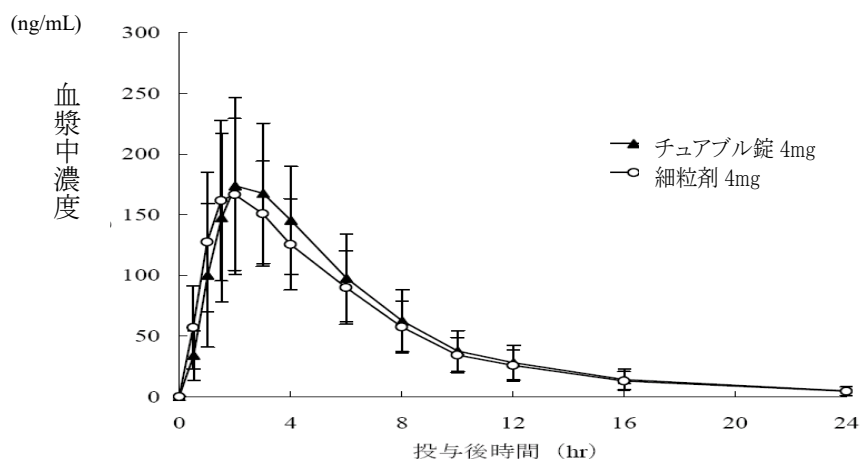
④1歳以上6歳未満小児（モンテルカスト細粒 P9 剤 4mg）²²⁾

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 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Cmax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 4mg 1錠及び細粒剤 4mg 1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 (n=30、平均±標準偏差)



健康成人 (外国人) にモンテルカストチュアブル錠 4mg 1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) |
| Cmax* (ng/mL) | 190.0 [64.3] | 175.4 [59.2] | 0.92 | (0.84, 1.01) |
| Tmax** (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

注: 承認されている、シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg の用法・用量は、

<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。」である。

注: 承認されているシングレア®チュアブル錠 5mg の用法・用量は、「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。」である。

注: 承認されているシングレア®細粒 4mg の用法・用量は、「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。」である。

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 Cmax 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。

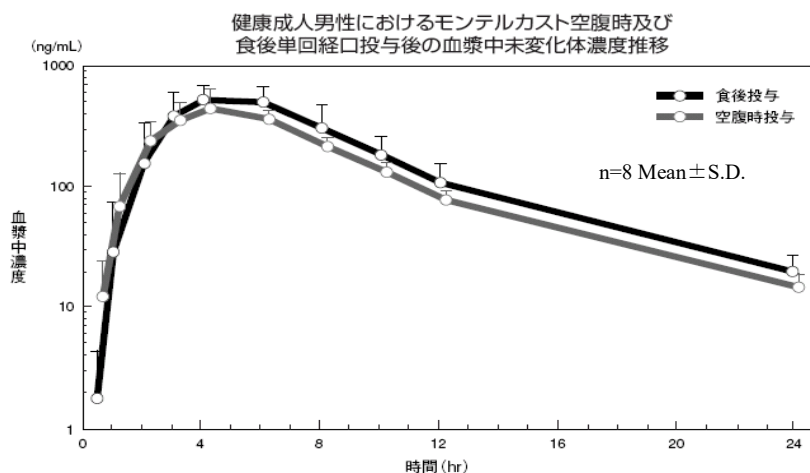
(4) 中毒域

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、Cmax 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、Tmax、t_{1/2} には和食摂取による影響は認められなかった⁸⁾（次図表）。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 Cmax 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。



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 | Tmax (hr) | Cmax (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-test）

ii) 成人 国内試験成績-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（Tmax）（平均）は 1.6 時間から 5.0 時間に延長し、Cmax（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³⁰⁾。

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（Tmax）は 2.3±0.9 時間から 4.0±1.9 時間に遅延した。また、Cmax は 488±66ng/mL から 256±82ng/mL に 48%減少し、AUC_{0-∞}は 2730±743ng·hr/mL から 2386±498ng·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 198.8ng/mL 及び 182.8ng/mL、AUC_{0-∞} (平均) は 1223.1ng・hr/mL 及び 1225.7ng・hr/mL であった²⁹⁾。

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、

<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。」である。

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、プレドニゾロン

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

iv) 経口避妊薬³⁴⁾（エチニルエストラジオール 35μg/ノルエチンドロン 1mg）

健康成人にモンテルカストカプセル剤 100mg（8 日間反復）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35μg/ノルエチンドロン 1mg 単回）を経口投与により併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。

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、プロトロンビン時間への影響もなかった。

注：承認されている、シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD 錠 10mg の用法・用量は、
<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。」である。

(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。

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、

<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。」である。

3. 吸収

該当資料なし

(参考)

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

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考)

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

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考)

妊娠ラットにモンテルカスト100又は200mg/kgを1日1回投与した結果、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 ^{14}C 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。 ^{14}C モンテルカストを雄性ラットに 10mg/kg 単回経口投与した場合も同様の結果であった(次表参照)。

ラットにおける ^{14}C 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 ($\mu\text{g eq./g}$ 又は 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. |
| 脳下錐体 | 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 ± 0.05 | 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 ± 0.16 | 0.108 ± 0.048 | N.D. | 0.101 ± 0.031 | 0.049 ± 0.006 | N.D. | N.D. |
| 下顎腺 | 0.254 ± 0.183 | 0.407 ± 0.317 | 0.277 ± 0.120 | 0.266 ± 0.119 | 0.219 ± 0.042 | 0.093 ± 0.028 | N.D. | N.D. |
| 下顎リンパ節 | 0.094 ± 0.060 | 0.159 ± 0.145 | 0.128 ± 0.060 | 0.102 ± 0.046 | 0.103 ± 0.010 | 0.068 ± 0.013 | N.D. | N.D. |
| 胸 腺 | 0.069 ± 0.046 | 0.111 ± 0.096 | 0.089 ± 0.032 | 0.101 ± 0.053 | 0.090 ± 0.018 | 0.049 ± 0.019 | N.D. | N.D. |
| 心 臓 | 0.565 ± 0.391 | 0.643 ± 0.476 | 0.393 ± 0.157 | 0.436 ± 0.240 | 0.340 ± 0.065 | 0.109 ± 0.019 | N.D. | N.D. |
| 肺 | 0.453 ± 0.305 | 0.417 ± 0.284 | 0.209 ± 0.063 | 0.196 ± 0.102 | 0.177 ± 0.032 | 0.082 ± 0.022 | 0.016 ± 0.003 | N.D. |
| 肝 臓 | 8.411 ± 6.090 | 12.123 ± 9.753 | 5.394 ± 1.637 | 7.568 ± 6.820 | 2.952 ± 0.594 | 0.823 ± 0.224 | 0.076 ± 0.009 | 0.015 ± 0.003 |
| 腎 臓 | 0.515 ± 0.378 | 0.826 ± 0.624 | 0.623 ± 0.301 | 0.530 ± 0.264 | 0.595 ± 0.092 | 0.222 ± 0.043 | 0.028 ± 0.004 | N.D. |

| 組 織 | 投与時間 (hr) | | | | | | | |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 24 | 96 |
| 放射能濃度 (µg eq./g 又は mL) | | | | | | | | |
| 副 腎 | 1.351 ±0.966 | 1.093 ±0.684 | 0.411 ±0.122 | 0.414 ±0.236 | 0.448 ±0.104 | 0.190 ±0.083 | N.D. | N.D. |
| 脾 臓 | 0.357 ±0.249 | 0.346 ±0.259 | 0.168 ±0.054 | 0.165 ±0.081 | 0.161 ±0.034 | 0.059 ±0.015 | N.D. | N.D. |
| 膵 臓 | 0.273 ±0.187 | 0.412 ±0.258 | 0.253 ±0.128 | 0.266 ±0.151 | 0.247 ±0.042 | 0.107 ±0.034 | 0.013 ±0.002 | N.D. |
| 脂 肪 | 0.125 ±0.079 | 0.334 ±0.314 | 0.318 ±0.133 | 0.340 ±0.158 | 0.295 ±0.020 | 0.186 ±0.053 | 0.041 ±0.011 | 0.015 ±0.006 |
| 褐色脂肪 | 0.350 ±0.222 | 0.425 ±0.379 | 0.228 ±0.082 | 0.287 ±0.182 | 0.269 ±0.029 | 0.178 ±0.060 | 0.039 ±0.012 | N.D. |
| 骨格筋 | 0.114 ±0.093 | 0.216 ±0.193 | 0.119 ±0.065 | 0.176 ±0.109 | 0.124 ±0.028 | 0.066 ±0.006 | N.D. | N.D. |
| 皮 膚 | 0.083 ±0.052 | 0.128 ±0.094 | 0.130 ±0.082 | 0.099 ±0.049 | 0.082 ±0.012 | 0.055 ±0.015 | 0.019 ±0.002 | N.D. |
| 大動脈 | 0.308 ±0.196 | 0.916 ±0.971 | 0.223 ±0.130 | 0.176 ±0.011 | 0.237 ±0.044 | 0.072 ±0.017 | N.D. | N.D. |
| 骨 髄 | 0.358 ±0.239 | 0.399 ±0.251 | 0.237 ±0.120 | 0.264 ±0.123 | 0.176 ±0.045 | 0.081 ±0.027 | N.D. | N.D. |
| 精 囊 | 0.049 ±0.032 | 0.110 ±0.076 | 0.079 ±0.043 | 0.098 ±0.045 | 0.086 ±0.010 | 0.037 ±0.010 | 0.011 ±0.006 | N.D. |
| 精 巢 | 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. |
| 精巢上部 | 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 ±13.559 | 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. |

| 組 織 | 投与時間 (hr) | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 24 | 96 |
| 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 |

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

2) 全身オートラジオグラフィー

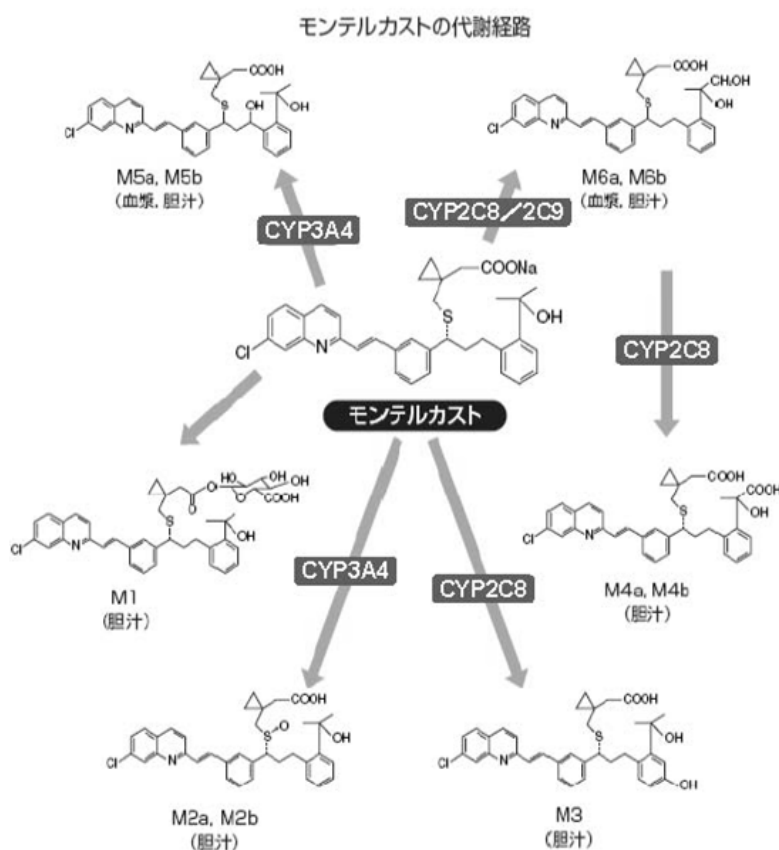
雌雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ モンテルカスト 5mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の組織内分布について調べた。雌性ラットでは、投与 1 時間後に卵巣及び子宮に血液よりも低い放射能が検出され、生殖器以外の分布パターンは基本的に雄性ラットと同様であった。

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のメチレン基の水酸化体であった。これら代謝物の生成にはそれぞれチトクローム P450 (CYP) の分子種である CYP2C8/2C9 及び 3A4 が関与しており、CYP2C8 がモンテルカストの主要代謝酵素であった。更に側鎖メチル基の水酸化体はカルボン酸体まで酸化的代謝を受けることが確認されている。*In vitro* 試験により治療時の血漿中濃度では、モンテルカストは CYP3A4、2C9、1A2、2A6、2C19 又は 2D6 を阻害しないことが示された^{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 $\mu\text{g}/\text{min}$ ）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 ^{14}C 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 ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$) | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 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 |

max 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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⁾。

注：承認されている、シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]OD 錠 10mg の用法・用量は、

<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。」である。

(参考)

胆管にカニューレを挿入したラットに $[^{14}\text{C}]$ モンテルカスト 20 mg/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、禁忌とした。

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

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[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 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。

シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]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。

シングレア[®]チュアブル錠 5mg

- (1) 本剤は、口中で溶かすか、かみくだいて服用すること。
- (2) 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⁾、モンテルカストチュアブル錠 5mg とモンテルカストフィルムコーティング錠 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。

シングレア®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。〔「適用上の注意」の項参照〕

(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 1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. 適用上及び薬剤交付時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。

〔 〕内はシングレア®チュアブル錠 5mg、シングレア®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、元のレベルに戻ること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、米国添付文書を参考に設定した。

- (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。

〔 〕内はシングレア®チュアブル錠 5mg、シングレア®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治療に有効であることは示されているが、気管支拡張剤、ステロイド薬等と異なり、急性喘息発作の緩解効果については確立されていない。従って、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又は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。

- (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、本剤投与中であっても気管支拡張剤あるいはステロイド薬等の適切な救命治療を受けるよう、患者又は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。

(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)

本剤投与により吸入ステロイド薬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、同種同効品の添付文書を参考に記載した。

(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薬の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、本剤併用による上乘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、同種同効品の添付文書を参考に設定した。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、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びしびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。

(解説)

外国におけるモンテルカスト製剤及び他の Cys LT₁ 受容体拮抗薬の市販後調査で、好酸球増加、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 受容体拮抗薬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薬を減量することにより、ステロイド薬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 受容体拮抗薬や吸入ステロイド薬を含む他の喘息治療薬使用時も懸念され、本剤と同種同効品であるプラシルカスト、ザフィルルカストの他、吸入ステロイド薬のベクロメタゾン、フルチカゾンの添付文書の「重要な基本的注意」の項にも記載されている。そのため、それらの添付文書を参考に本内容を設定した。

なお、海外での最近の研究では、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、同種同効品の添付文書を参考に設定した。

シングレア®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)

モンテルカスト細粒剤 4mg 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 3A4 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 10 mg (単回) を経口投与により併用するとモンテルカストの $AUC_{0-\infty}$ 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

<気管支喘息>

| 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 |
|--|--|---|
| <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)</p> <p>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)</p> <p>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⁾</p> <p>(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)</p> <p>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、口渴 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。

<アレルギー性鼻炎>

シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]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%)、倦怠感 5 件 (0.3%) 等であった。1%以上の頻度で認められたものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は、1,672 例中 46 例 51 件に認められ、主なものは ALT (GPT) 上昇 (1,672 例中 9 件)、白血球数増加 (1,670 例中 6 件)、尿潜血 (1,671 例中 6 件) 等で、気管支喘息と同様であった。(承認時)

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、痒痒感、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) 副作用報告に基づき、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

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

| 種類/頻度 | 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、倦怠感、白血球数増加、尿蛋白、トリグリセリド上昇、出血傾向（鼻出血、紫斑等）、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、添付文書に記載した。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 Organon LLC, a subsidiary of Organon & Co., Inc., Jersey City, NJ., USA.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 | 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 | | | |
| 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 | 1 |
| | 動悸 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 心臓障害 | 心室性期外収縮 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 耳および迷路障害 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 眼障害 | 眼瞼炎 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 眼瞼浮腫 | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 胃腸障害 | 腹部不快感 | | 5 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 20 |
| | 腹部膨満 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | 腹痛 | | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | 上腹部痛 | | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 9 |
| | 異常便 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 便秘 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 8 |
| | 下痢 | | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 16 |
| | 口内乾燥 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 消化不良 | | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 |
| | 硬便 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 胃ポリープ | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 胃炎 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | びらん性胃炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 口唇腫脹 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 悪心 | | 3 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 14 |
| | レッチング | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 口内炎 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 舌障害 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 歯痛 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 嘔吐 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | |
| 消化管運動障害 | | 1 | 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 | 1 | 1 | |
| | 歩行障害 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 局所腫脹 | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 倦怠感 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| | 末梢性浮腫 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 発熱 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 口渇 | | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 15 | |
| | 肝機能異常 | | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 11 |
| 肝障害 | | 1 | 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 | 1 | 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 | 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 | 5 | 15 |
| | 血中ビリルビン増加 | | 2 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 14 |
| | 血中コレステロール増加 | | 0 | 2 | 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 | 3 |
| | 血中クレアチニン増加 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

MedDRA Ver 16.1

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

| 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 | 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 |
| | 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 | 1 | |
| | 高コレステロール血症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 食欲減退 | 1 | 2 | 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 | 1 | 2 | |
| | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 筋固縮 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 筋痙縮 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| | 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 四肢痛 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 筋骨格硬直 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 四肢不快感 | 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 | 1 | 3 | |
| | 味覚異常 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 頭部不快感 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 頭痛 | 2 | 5 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 5 | 15 | |
| | 感覚鈍麻 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | |
| | 錯感覚 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 精神障害 | 傾眠 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 13 | 16 | |
| | 無感情 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 幻覚 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 不眠症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| | チック | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 感情不安定 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |

MedDRA Ver 16.1

| 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 | | | | | | | | | |
| 腎および尿路障害 | 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 |
| | 蛋白尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 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

—成人— (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 |
| | 季節型+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>

シングレア®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>

シングレア®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>

シングレア®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% |
| | 4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、過敏症を起こす可能性があるため、投与しなすこと。

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。〕

〔 〕内はシングレア®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見られたとの報告があることから、2006年8月にモンテルカストフィルムコーティング錠10mg及びモンテルカストチュアブル錠5mgの添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項に追加情報を記載した。報告された主なものは腕、手、指等の上肢の奇形で、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、これらの添付文書の記載を参考に本剤の添付文書にも記載した。
- (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

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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)

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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。

シングレア®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) シングレア®チュアブル錠 5mg は6歳以上の小児が適応であり、1歳以上6歳未満の小児に対してはシングレア®細粒 4mg を1日1回就寝前に投与するように記載した。
- (2) シングレア®チュアブル錠 5mg を含め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。

シングレア®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) シングレア®細粒 4mg は1歳以上6歳未満の小児が適応であり、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日1回就寝前に投与するように記載した。
- (2) シングレア®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 400mg/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 ヶ月の男児喘息患者での 65mg/日の過量投与例があった。主訴は口渇のみで、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 2009 年 8 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

シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®チュアブル錠 5mg、シングレア®OD 錠 10mg：

(1) シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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) シングレア®OD 錠 10mg

1) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。

a. 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。〕

b. 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。

c. 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) 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

食事の有無にかかわらず投与できる。

(解説)

(1) シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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することとした。

(2) シングレア®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) シングレア[®]錠 5mg、シングレア[®]錠 10mg、シングレア[®]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(過量投与参照)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る。従って、食事の有無にかかわらず投与できるとした。

シングレア[®]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。

シングレア[®]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-∞}は食事の影響を受けなかったことから、食事の有無にかかわらず投与できるとした。
- (2) (1)より、本剤の用法については、口に直接入れるか、スプーン 1 杯程度の柔らかい食物とともに混ぜて服用することとした。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)の室温以下の調製ミルク又は母乳と混ぜて服用することも可能とした。食物に加え、調製ミルク又は母乳と混ぜて服用する方法も選択できることを示すため、「適用上の注意」に記載した。
服用後に口腔内に薬剤が残った場合を考慮し、本剤服用後は水などの飲み物を摂取してもよいこととした。
- (3) 本剤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より、服用の準備ができるまで開封しないこととした。本剤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、本剤を混ぜる食物、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) 本剤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ぬため、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腿動脈血流量のわずかな増加を示したが、これらの影響は再試験により確認できなかった。また、同投与量で心拍数、血圧反応及び呼吸器系への影響はなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋⁵⁶⁾

モンテルカスト（ 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L）は、単独で自律神経系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) | | | |
|--------------------------|-----|---------|---------|
| 投与経路 | 動物種 | 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の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、全て一過性の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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

(1) シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®チュアブル錠 5mg

使用期限：外箱に表示（使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）
（使用期間 3 年）

(2) シングレア®OD 錠 10mg

使用期限：外箱に表示（使用期間 30 箇月）

(3) シングレア®細粒 4mg

使用期限：外箱に表示（使用期間 3 年）

3. 貯法・保存条件

(1) シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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。）

(2) シングレア®OD 錠 10mg、シングレア®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。

患者向け医薬品ガイド：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)

シングレア®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

| | |
|------------------|---|
| シングレア®錠 5mg | : PTP 100 錠 (10 錠×10) |
| シングレア®錠 10mg | : PTP 28 錠 (14 錠×2)、100 錠 (10 錠×10)、140 錠 (14 錠×10)、 420 錠 (14 錠×30) |
| シングレア®OD 錠 10mg | : ブリスター 60 錠 (10 錠×6) |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | : PTP 28 錠 (14 錠×2)、100 錠 (10 錠×10)、140 錠 (14 錠×10) |
| シングレア®細粒 4mg | : アルミ分包 14 包 (7 包/袋×2)、140 包 (7 包/袋×20) |

7. 容器の材質

(1) シングレア®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

(2) シングレア®錠 10mg、シングレア®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

(3) シングレア®OD 錠 10mg :

ブリスター (両面アルミニウムブリスター)

(4) シングレア®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 : キプレス®錠 5mg/キプレス®錠 10mg/キプレス®OD 錠 10mg/キプレス®チュアブル錠 5mg/
キプレス®細粒 4mg (杏林製薬)

同効薬 : ロイコトリエン受容体拮抗薬 (プラナルカスト水和物)

® : 登録商標

9. 国際誕生年月日

1997 年 7 月 31 日

1997 年メキシコで最初に承認された

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 製造販売承認年月日 | 製造販売承認番号 |
|------------------|-----------------|------------------|
| シングレア®錠 5mg | 2008 年 1 月 25 日 | 22000AMX00026000 |
| シングレア®錠 10mg | 2008 年 3 月 7 日 | 22000AMX00399000 |
| シングレア®OD 錠 10mg | 2015 年 8 月 17 日 | 22700AMX00772000 |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | 2008 年 3 月 7 日 | 22000AMX00448000 |
| シングレア®細粒 4mg | 2007 年 7 月 31 日 | 21900AMY00039000 |

○販売名の変更 :

2008 年、旧名シングレア®錠 10、シングレア®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」に基づき販売名をシングレア®錠 10mg、シングレア®チュアブル錠 5mg へ変更した。次表に旧名シングレア®錠 10、シングレア®チュアブル錠 5 の製造販売承認番号、製造販売承認日、薬価基準収載日、発売日、厚生労働省薬価基準収載医薬品コードを記載した。

| | シングレア®錠 10 | シングレア®チュアブル錠 5 |
|-----------------|------------------|------------------|
| 製造販売承認番号 | 21300AMZ00483000 | 21300AMZ00484000 |
| 製造販売承認日 | 2001年6月20日 | 2001年6月20日 |
| 薬価基準収載日 | 2001年8月31日 | 2001年8月31日 |
| 発売日 | 2001年8月31日 | 2001年8月31日 |
| 厚生省薬価基準収載医薬品コード | 4490026F2032 | 4490026F1036 |

11. 薬価基準収載年月日

| | |
|-------------------------------|---------------|
| シングレア®錠 5mg | : 2008年4月18日 |
| シングレア®錠 10mg、シングレア®チュアブル錠 5mg | : 2008年6月20日 |
| シングレア®OD錠 10mg | : 2015年12月11日 |
| シングレア®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

シングレア®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

<気管支喘息>

シングレア®錠 10mg 「気管支喘息」に対して

再審査結果通知年月日 : 平成 25 年 12 月 19 日

再審査結果 : 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。(効能・効果) 及び「用法・用量」に変更なし)

シングレア®チュアブル錠 5mg

再審査結果通知年月日 : 平成 25 年 12 月 19 日

再審査結果 : 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。(効能・効果) 及び「用法・用量」に変更なし)

シングレア®細粒 4mg

再審査結果通知年月日 : 平成 27 年 3 月 30 日

再審査結果 : 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。(「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし)

<アレルギー性鼻炎>

シングレア®錠 5mg シングレア®錠 10mg 「アレルギー性鼻炎」に対して

再審査結果通知年月日 : 平成 28 年 3 月 25 日

再審査結果 : 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。(「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし)

14. 再審査期間

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| シングレア®錠 5mg | : 2008年1月25日～2012年1月24日 (4年間) |
| シングレア®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) |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | : 2001年6月20日～2009年6月19日 (8年間) |
| シングレア®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

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：
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト 電算コード |
|------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| シングレア®錠 5mg | 118245302 | 4490026F3039 | 620006775 |
| シングレア®錠 10mg | 114388102 | 4490026F2059 | 620006934 |
| シングレア®OD 錠 10mg | 124469402 | 4490026F4035 | 622446901 |
| シングレア®チュアブル錠 5mg | 114386702 | 4490026F1052 | 620006935 |
| シングレア®細粒 4mg | 118186902 | 4490026C1030 | 620005823 |

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. 39(8) : 786, 1999
- 2) 宮本昭正、他 : 臨床医薬 17(4) : 493-517, 2001
- 3) 宮本昭正、他 : 臨床医薬 17(4) : 519-558, 2001
- 4) Okubo, K., et al. : Allergol. Intern. 57(3) : 247-255, 2008
- 5) Okubo, K., et al. : Allergol. Intern. 57(4) : 383-390, 2008
- 6) 宮本昭正、他 : 臨床医薬 17(4) : 577-595, 2001
- 7) 工藤宏一郎、他 : 臨床医薬 17(4) : 559-575, 2001
- 8) 大西明弘、他 : 臨床医薬 17(4) : 443-470, 2001
- 9) 宮本昭正、他 : 臨床医薬 17(4) : 471-491, 2001
- 10) 大久保公裕、他 : 臨床医薬 23(10) : 879-888, 2007
- 11) Tohda, Y., et al. : Clin. Exp. Allergy 32(8) : 1180-1186, 2002
- 12) Zhao, J. J., et al. : Biopharm. Drug Dispos. 18(9) : 769-777, 1997
- 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 121(3) : 732-738, 2002
- 15) 飯倉洋治、他 : 臨床医薬 17(4) : 597-608, 2001
- 16) 古庄巻史、他 : 臨床医薬 17(4) : 609-621, 2001
- 17) 西間三馨、他 : 臨床医薬 21(6) : 605-636, 2005
- 18) 古庄巻史、他 : 臨床医薬 21(7) : 711-731, 2005
- 19) Kondo, N., et al. : Allergo. Int. 55(3) : 287-293, 2006
- 20) 古庄巻史、他 : 臨床医薬 21(10) : 999-1008, 2005
- 21) 古庄巻史、他 : 臨床医薬 21(10) : 1009-1018, 2005
- 22) 古庄巻史、他 : 臨床医薬 21(10) : 1019-1029, 2005
- 23) Jones, T. R., et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 73(2) : 191-201, 1995
- 24) Diamant, Z., et al. : Clin. Exp. Allergy 29(1) : 42-51, 1999
- 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. 44 : 487-494, 2004
- 28) Knorr, B., et al. : J. Clin. Pharmacol. 41(6) : 612-619, 2001
- 29) Knorr, B., et al. : Arch. Drug. Inf. 3(2) : 37-43, 2010
- 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. 63(2) : 231, 1998
- 33) Malmstrom, K., et al. : Am. J. Ther. 5(3) : 189-195, 1998
- 34) Schwartz, J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 61(2) : 162, 1997
- 35) Depre, M., et al. : J. Clin. Pharmacol. 39(9) : 941-944, 1999
- 36) Van Hecken, A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 39(5) : 495-500, 1999
- 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. 25(11) : 1282-1287, 1997
- 40) Filppula, A. M., et al. : Drug Metab. Dispos. 39(5) : 904-911, 2011
- 41) Karonen, T., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 73(2) : 257-267, 2012
- 42) Karonen, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 88(2) : 223-230, 2010
- 43) Chiba, M., et al. : Drug Metab. Dispos. 25(9) : 1022-1031, 1997

- 44) Friedman, E., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 79(2) : 72, 2006
- 45) Reiss, T. F., et al. : Arch. Intern. Med. 158 : 1213-1220, 1998
- 46) Wechsler, M. E., et al. : Chest 117 : 708-713, 2000
- 47) Storm, W., et al. : Clin. Exp. Allergy 31(1) : 77-87, 2001
- 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. 167(7) : A271, 2003
- 50) Bisgaard, H., et al. : Eur. Respir. J. 16(Suppl 31) : 307, 2000
- 51) Schoors, D. F., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 40(3) : 277-280, 1995
- 52) Reiss, T. F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 98(3) : 528-534, 1996
- 53) Geller, M., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol. 84(3) : 370, 2000
- 54) Philip, G., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 124(4) : 691-696, 2009
- 55) Philip, G., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 124(4) : 699-706, 2009
- 56) 趙学慧、他 : 応用薬理 57(5/6) : 109-116, 1999
- 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

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、米国本社及びその関連会社から SINGULAIR™ 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、クウェート

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

(シングレア®OD錠は、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】シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®OD錠 10mg：気管支喘息、アレルギー性鼻炎

【6歳以上小児】シングレア®チュアブル錠 5mg：気管支喘息

【1歳以上6歳未満小児】シングレア®細粒 4mg：気管支喘息

用法及び用量

【成人】シングレア®錠 5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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】シングレア®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】シングレア®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ヵ月から23ヵ月までの患児は4mg細粒を1日1回1包を決まった時刻に服用。 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。 |
| 成人（15歳以上）及び6歳以上の小児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歳から14歳の小児は5mgチュアブル錠を運動する予定の2時間前に服用。 ただし、慢性気管支喘息の治療で服用している場合は不可。 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。 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（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、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）シングレア®細粒4mg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。〕

| | 分類 | |
|--|----|----------------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B1 | オーストラリアの添付文書 2021年1月 |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(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。

シングレア®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。〕

シングレア®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。〕

シングレア®5mg、シングレア®錠 10mg、シングレア®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>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>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 [<i>see 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 [<i>see 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 [<i>see 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 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 [<i>see 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> |

XIII. 備考



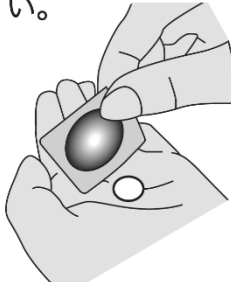
その他の関連資料

患者向け説明資料

お薬の取り出し方

<裏面もご覧ください>

- 押し出さず、シートをはがしてください
- 乾いた手でお薬を取り扱ってください

| | | |
|--|---|---|
| <p>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。</p>  <p>ミシン目</p> | <p>2. シートの赤い部分から はがしてください。</p>  <p>※押し出さない</p> | <p>3. シートから手のひらに お薬を取り出してくだ さい。</p>  |
|--|---|---|

- 取り出す際に、ハサミは使用しないでください。
- 取り出した後は、速やかに服用してください。

オルガノン株式会社

シングレア®OD錠を服用される患者さんへ

- 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飲んでください。お薬の効果に変わりありません。

シングレア®OD錠10mg

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2022年6月改訂