

貯 法：室温保存

有効期間：3年

	錠5mg	錠10mg	OD錠5mg	OD錠10mg
承認番号	22800AMX00604	22800AMX00605	22800AMX00602	22800AMX00603
販売開始	2016年12月	2016年12月	2016年12月	2016年12月

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

モンテルカスト錠5mg「タカタ」

モンテルカスト錠10mg「タカタ」

モンテルカストナトリウム口腔内崩壊錠

モンテルカストOD錠5mg「タカタ」

モンテルカストOD錠10mg「タカタ」

Montelukast Tablets, OD Tablets "TAKATA"



## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
モンテルカスト錠5mg「タカタ」	1錠中 日局 モンテルカストナトリウム 5.2mg (モンテルカストとして5mg)	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
モンテルカスト錠10mg「タカタ」	1錠中 日局 モンテルカストナトリウム 10.4mg (モンテルカストとして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
モンテルカストOD錠5mg「タカタ」	1錠中 日局 モンテルカストナトリウム 5.2mg (モンテルカストとして5mg)	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、香料、エチルバニリン、バニリン、プロピレングリコール
モンテルカストOD錠10mg「タカタ」	1錠中 日局 モンテルカストナトリウム 10.4mg (モンテルカストとして10mg)	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、香料、エチルバニリン、バニリン、プロピレングリコール

## 3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形		
		表面直径	裏面重さ	側面厚さ
モンテルカスト錠5mg「タカタ」	明るい灰黄色楕円形のフィルムコーティング錠	 長径 約7.6mm 短径 約5.6mm	 約0.1g	 約2.9mm
モンテルカスト錠10mg「タカタ」	明るい灰黄色円形のフィルムコーティング錠	 約8.1mm	 約0.2g	 約3.8mm
モンテルカストOD錠5mg「タカタ」	淡黄色円形の裸錠	 約7mm	 約0.15g	 約3.5mm
モンテルカストOD錠10mg「タカタ」	淡黄色円形の裸錠	 約9mm	 約0.3g	 約4.3mm

## 4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎

## 6. 用法及び用量

## 〈気管支喘息〉

通常、成人にはモンテルカストとして10mgを1日1回就寝前に経口投与する。

## 〈アレルギー性鼻炎〉

通常、成人にはモンテルカストとして5～10mgを1日1回就寝前に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 〈効能共通〉

7.1 気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を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。

7.2 モンテルカストフィルムコーティング錠及びOD錠はモンテルカストチエンアブル錠と生物学的に同等ではないため、モンテルカストフィルムコーティング錠5mg又はOD

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。

〈気管支喘息〉

- 7.3 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。[9.7.1 参照]
- 7.4 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。[9.7.2 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。[15.1 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。

〈気管支喘息〉

- 8.5 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、患者に十分説明しておくこと。
- 8.6 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 6歳以上の小児

[7.3 参照]

9.7.2 1歳以上6歳未満の小児

[7.4 参照]

9.7.3 低出生体重児、新生児、1歳未満の乳児

国内において、低出生体重児、新生児、1歳未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アレルギー性鼻炎〉

9.7.4 国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 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 [16.7.1 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

11.1.2 血管浮腫 (頻度不明)

11.1.3 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明)

11.1.5 血小板減少 (頻度不明)

初期症状として、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。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満 <sup>注)</sup>	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	異夢、易刺激性、情緒不安、痙攣、不眠、幻覚、めまい、感覚異常 (しびれ等)、激越、振戦、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	消化不良、口内炎
肝臓	肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン 上昇	
筋骨格系		筋痙攣を含む筋痛、関節痛
その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫、倦怠感、白血球数増加、尿蛋白、トリグリセリド上昇	出血傾向 (鼻出血、紫斑等)、挫傷、動悸、頻尿、発熱、脱力、疲労、脱毛、遺尿

注) 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の結果を合わせて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 食事の有無にかかわらず投与できる。

14.1.2 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD 錠〉

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。[8.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 8 例にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を空腹時に単回経口投与したとき、モンテルカストの血漿中濃度は投与 3.9 時間後に最高値 (C<sub>max</sub>) 526ng/mL に達し、消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) 4.6 時間で消失した。C<sub>max</sub> 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は 2~50mg<sup>2/3</sup>の範囲で投与量に比例して増大した (表 16-1)<sup>3)</sup>。

表 16-1 健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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

(平均±標準偏差)

16.1.2 反復投与

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

16.1.3 生物学的同等性試験

(1) モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」

モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」とシングレア錠 10mg をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠 (モンテルカストとして 10mg) を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したモンテルカストの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>4)</sup>。

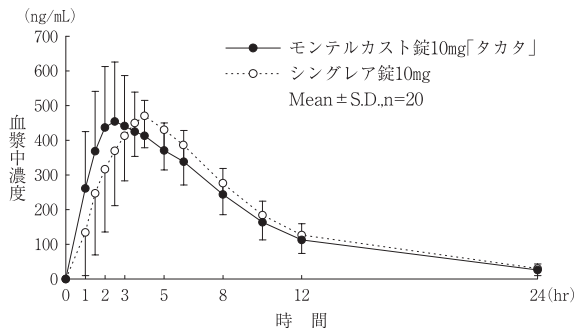


図 16-1 血漿中濃度 (錠 10mg)

表 16-2 薬物動態パラメータ (錠 10mg)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」	4211.91±908.21	543.28±104.25	3.00±1.37	5.27±0.69
シングレア錠 10mg	4348.72±1034.28	521.13±85.54	3.53±1.16	5.28±0.75

(Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」

〈水なしで服用〉

モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」とシングレア錠 10mg をクロスオーバー法により、健康成人男子 52 名にそれぞれ 1 錠 (モンテルカストとして 10mg) を空腹時に、モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」は 1 錠を舌の上で溶かし唾液とともに 1 分以内に服用させ、シングレア錠 10mg は 1 錠を水 150mL とともに単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したモンテルカストの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

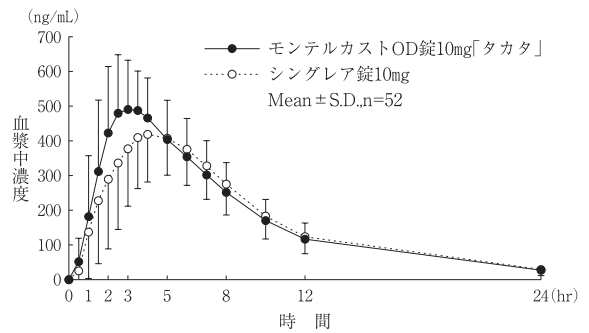


図 16-2 血漿中濃度 (OD 錠 10mg、水なしで服用)

表 16-3 薬物動態パラメータ (OD 錠 10mg、水なしで服用)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」	4321.68±1189.85	571.56±123.63	3.00±1.05	5.34±0.79
シングレア錠 10mg	4150.19±1209.83	490.96±130.81	3.91±1.31	5.33±0.83

(Mean ± S.D., n=52)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈水で服用〉

モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」とシングレア錠 10mg をクロスオーバー法により、健康成人男子 24 名にそれぞれ 1 錠 (モンテルカストとして 10mg) を空腹時に水で単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したモンテルカストの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>6)</sup>。

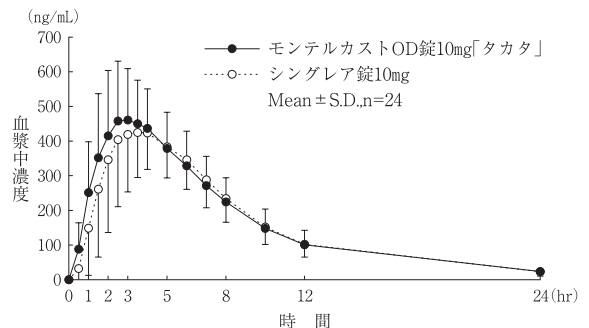


図 16-3 血漿中濃度 (OD 錠 10mg、水で服用)

表 16-4 薬物動態パラメータ (OD 錠 10mg、水で服用)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」	4024.24±1109.01	531.08±129.04	3.08±1.27	5.30±0.60
シングレア錠 10mg	3866.27±997.60	496.90±115.67	3.40±1.16	5.15±0.75

(Mean ± S.D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 8 例にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を食後投与したとき、空腹時に比べて AUC<sub>0-∞</sub> は 3420±598ng・hr/mL から 4240±1120ng・hr/mL に 24% 増加した。最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) (空腹時: 4.0±1.1 時間、食後: 4.4±1.8 時間) 及び t<sub>1/2</sub> (空腹時: 4.31±0.58 時間、食後: 4.30±0.35 時間) には差がなかった<sup>3)</sup>。

## 16.2.2 生物学的利用率

健康成人における生物学的利用率は、58～67%であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

## 16.3 分布

### 16.3.1 蛋白結合率

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 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質の両方に99%以上結合した<sup>8)</sup> (*in vitro*)。

## 16.4 代謝

ヒトにおけるモンテルカストの主要代謝物は側鎖メチル基の水酸化体及びベンジル位メチレン基の水酸化体であった。これら代謝物の生成にはそれぞれチトクローム P450 (CYP) の分子種である CYP2C8/2C9 及び 3A4 が関与しており、CYP2C8 がモンテルカストの主要代謝酵素であった。[10. 参照]

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<sup>9)-12)</sup>。

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<sup>13)</sup> (外国人データ)。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。

## 16.5 排泄

16.5.1 健康成人にモンテルカストカプセル剤 400mg<sup>(註)</sup> 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<sup>3)</sup>。

16.5.2 健康成人に<sup>14</sup>C 標識モンテルカストカプセル剤 102mg<sup>(註)</sup> 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<sup>14)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

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  $2248.7 \pm 812.1 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  から  $3167.2 \pm 1300.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  に 41%増加した<sup>15)</sup> (外国人データ)。

### 16.6.2 高齢者

健康高齢者 (65 歳～73 歳) にモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg を単回経口投与したとき、2.8 時間後に  $C_{max}$  495ng/mL に達し、 $t_{1/2}$  6.6 時間で消失した。高齢者の  $AUC_{0-\infty}$  ( $3423.2 \pm 1344.7 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ) は健康非高齢者 (20 歳～48 歳) の  $AUC_{0-\infty}$  ( $3624.0 \pm 1257.8 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ) と比較して有意差はなかった<sup>16),17)</sup> (外国人データ)。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 フェノバルビタール

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 10mg (単回) を経口投与により併用するとモンテルカストの  $AUC_{0-\infty}$  は約 40%減少した<sup>18)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.2 テオフィリン

健康成人にモンテルカストカプセル剤を高用量 (200mg<sup>(註)</sup>) 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<sup>19)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.3 プレドニゾン、プレドニゾン

健康成人にモンテルカスト 200mg<sup>(註)</sup> (6 週間反復) とプレドニゾン 20mg (単回) を静脈内投与により併用したとき、プレドニゾン及びプレドニゾンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった<sup>20)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.4 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35 $\mu$ g/ノルエチンドロン 1mg)

健康成人にモンテルカスト 100mg<sup>(註)</sup> (8 日間反復) と経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35 $\mu$ g/ノルエチンドロン 1mg) 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<sup>21)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.5 ジゴキシシン

健康成人にモンテルカスト 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<sup>22)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.6 ワルファリン

健康成人にモンテルカスト 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<sup>23)</sup> (外国人データ)。

## 16.8 その他

### 16.8.1 モンテルカスト錠 5mg 「タカタ」

モンテルカスト錠 5mg 「タカタ」はモンテルカスト錠 10mg 「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた<sup>24)</sup>。

### 16.8.2 モンテルカスト OD 錠 5mg 「タカタ」

モンテルカスト OD 錠 5mg 「タカタ」はモンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた<sup>25)</sup>。

注) 成人の気管支喘息における承認用量は 1 回 10mg である。

成人のアレルギー性鼻炎における承認用量は 1 回 5～10mg である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (気管支喘息)

#### 17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 10mg 群の最終全般改善度の有効率は 55.6% (145/261 例) であった<sup>26)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験におけるモンテルカストフィルムコーティング錠 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  $\Delta=10\%$ )<sup>27),28)</sup>。

副作用発現率は 11.0% (20/182 例) であり、主な副作用は胸やけ 3 例 (1.6%)、眼瞼浮腫、胃痛、胃不快感、食欲不振、嘔気、下痢が各 2 例 (1.1%) であった。また臨床検査値異常変動は 8.8% (16/182 例) であり、主な臨床検査値異常変動は ALT 上昇 2.3% (4/178 例)、尿潜血 1.9% (3/156 例) であった<sup>28)</sup>。

#### (アレルギー性鼻炎)

#### 17.1.3 国内第Ⅱ相至適用量設定試験

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 (約 900 例) の結果、総合鼻症状点数 [日中鼻症状点数<sup>(註1)</sup>と夜間鼻症状点数<sup>(註2)</sup>の平均 (治療期 2 週間の平均)] のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (LS mean) は、モンテルカストフィルムコーティング錠 5mg 群で -0.47 点、10mg 群で -0.47 点であり、プラセボ群 (-0.37 点) と比較して有意に改善した<sup>29),30)</sup>。

副作用発現率は、5mg 群で 4.7% (15/318 例)、10mg 群で 4.2% (13/310 例) であった。主な副作用は、5mg 群で 1%以上発現した副作用はなく、10mg 群で口渇 4 例 (1.3%)、頭痛、傾眠が各 3 例 (1.0%) であった。また臨床検査値異常変動の副作用発現率は、5mg 群で 1.9% (6/318 例)、10mg 群で 5.8% (18/310 例) であった。主な臨床検査値異常の副作用は、5mg 群で 1%以上発現した臨床検査値異常はなく、10mg 群で尿潜血陽性、尿中蛋白陽性が各 4 例 (1.3%)、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加が各 3 例 (1.0%) であった<sup>30)</sup>。

#### 17.1.4 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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 (約 1,400 例) の結果、総合鼻症状点数 [日中鼻症状点数<sup>(註1)</sup>と夜間鼻症状点数<sup>(註2)</sup>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  $\Delta=0.085$  点)<sup>31),32)</sup>。

副作用発現率は、5mg 群で 4.8% (22/462 例)、10mg 群で 4.2% (19/457 例) であった。主な副作用は、5mg 群で口渇 6 例 (1.3%)、傾眠 5 例 (1.1%) であり、10mg 群で傾眠 5 例 (1.1%) であった。また臨床検査値異常変動の副作用発現率は、5mg 群で 2.4% (11/459 例)、10mg 群で 2.0% (9/456 例) であった。5mg 群、10mg 群のいずれにおいても 1%以上発現した臨床検査値異常の副作用はなかった<sup>32)</sup>。

注 1) 鼻閉、鼻汁、くしゃみ発作の症状点数を集計

注 2) 鼻閉、入眠困難度、夜間覚醒度の症状点数を集計

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### (気管支喘息)

18.1.1 モンテルカストは、システイニルロイコトリエン タイプ 1 受容体 (Cys LT1 受容体) に選択的に結合し、炎症惹起メディエーターである LTD4 や LTE4 による病態生理学的作用 (気管支収縮、血管透過性の亢進、及び粘液分泌促進) を抑制する。この作用機序に基づき、モンテルカストは抗喘息作用として、喘息性炎症の種々の因子を改善する<sup>33)</sup>。

## 〈アレルギー性鼻炎〉

18.1.2 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<sup>34)</sup>。

## 18.2 LT 受容体拮抗作用 (受容体結合試験)

受容体結合試験 (モルモット肺細胞膜、U937 細胞膜及び THP-1 細胞膜) で、LTD<sub>4</sub> の受容体結合を強力に阻害し、その作用は血液成分による影響を受けなかった。LTC<sub>4</sub> 及び LTB<sub>4</sub> に対する受容体拮抗作用は弱かった<sup>35)</sup>。

## 18.3 気管支収縮抑制作用 (摘出臓器及び動物試験)

モルモット摘出気管における LTD<sub>4</sub> の収縮を競合的に阻害した。また、モルモット及びリスザルにおいて LTD<sub>4</sub> 誘発気管支収縮反応に対して強力かつ持続的な阻害作用を示した。一方、モンテルカストは、LTC<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub> の代謝を阻害した条件下) による摘出組織の収縮を阻害しなかった。また、モルモットを用いたヒスタミン、アラキドン酸、セロトニン及びアセチルコリン誘発の気管支収縮をほとんど阻害しなかった<sup>35)</sup>。

## 18.4 抗原誘発による気管支収縮抑制作用

感作した近交系喘息ラット、モルモット及びリスザルの抗原誘発による気管支収縮反応を静脈内投与及び経口投与で抑制した<sup>35),36)</sup>。海外の臨床試験において、抗原投与による即時型及び遅発型気管支収縮をそれぞれ 75%、57%抑制した<sup>37)</sup>。

## 18.5 即時型及び遅発型気管支収縮反応に対する抑制作用

感作リスザルの抗原誘発による即時型及び遅発型気管支収縮反応を経口投与で抑制した<sup>35)</sup>。

## 18.6 アナフィラキシーショックに対する抑制作用

感作モルモットの卵アルブミンによるアナフィラキシーショックを部分的に抑制した<sup>38)</sup>。

18.7 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  
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<sup>39)</sup>。

## 18.8 肺機能の改善作用

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、1 秒量及び最大呼気流量を改善した<sup>40)</sup>。

## 18.9 好酸球に対する効果

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、喀痰中の好酸球比率をプラセボに比べて有意に低下させた。同様に成人、小児患者における末梢血好酸球比率も有意に低下させた<sup>40)-43)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モンテルカストナトリウム  
(Montelukast Sodium)

化学名：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

分子式：C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClNNaO<sub>3</sub>S

分子量：608.17

性状：白色～微黄白色の粉末である。

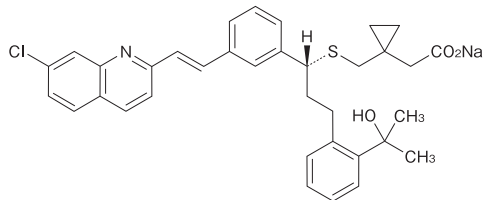
メタノール及びエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

吸湿性である。

光によって黄色に変化する。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

アルミニウム袋開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

## 22. 包装

〈モンテルカスト錠 5mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

〈モンテルカスト OD 錠 5mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

## 23. 主要文献

- 1) Philip G, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 691-696
- 2) Philip G, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 699-706
- 3) 大西明弘他：臨床医薬 2001; 17: 443-470
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 (モンテルカスト錠 10mg 「タカタ」)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験 (モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」、水なし)
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験 (モンテルカスト OD 錠 10mg 「タカタ」、水あり)
- 7) モンテルカストの生物学的利用率 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ.3. (1) .1) ②)
- 8) モンテルカストの蛋白との結合 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ.2. (2) .1))
- 9) Filppula AM, et al. : Drug Metab Dispos. 2011; 39: 904-911
- 10) Karonen T, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2012; 73: 257-267
- 11) Karonen T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2010; 88: 223-230
- 12) Chiba M, et al. : Drug Metab Dispos. 1997; 25: 1022-1031
- 13) Friedman E, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2006; 79: 72
- 14) Balani SK, et al. : Drug Metab Dispos. 1997; 25: 1282-1287
- 15) モンテルカストの肝機能障害患者における薬物動態 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ.3. (4))
- 16) Zhao JJ, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1997; 18: 769-777
- 17) モンテルカストの高齢者における薬物動態 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ.3. (2))
- 18) Holland S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 231
- 19) Malmstrom K, et al. : Am J Ther. 1998; 5: 189-195
- 20) 薬物間相互作用 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要へ.3. (5) .1) ②)
- 21) Schwartz J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997; 61: 162
- 22) Depré M, et al. : J Clin Pharmacol. 1999; 39: 941-944
- 23) Van Hecken A, et al. : J Clin Pharmacol. 1999; 39: 495-500
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (モンテルカスト錠 5mg 「タカタ」)
- 25) 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (モンテルカスト OD 錠 5mg 「タカタ」)
- 26) 国内臨床試験 (シングレア/キプレス：2013 年 12 月 19 日承認、再審査報告書)
- 27) 宮本昭正他：臨床医薬 2001; 17: 519-558
- 28) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ト.1. (1) .4)、2. (2))
- 29) Okubo K, et al. : Allergol Int. 2008; 57: 247-255
- 30) 国内第Ⅱ相至適用量設定試験 (シングレア/キプレス：2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 31) Okubo K, et al. : Allergol Int. 2008; 57: 383-390
- 32) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (シングレア/キプレス：2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 33) 作用機序〈気管支喘息〉 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1)
- 34) 作用機序〈アレルギー性鼻炎〉 (シングレア/キプレス：2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.2)
- 35) Jones TR, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1995; 73: 191-201
- 36) 抗原誘発による気管支収縮抑制作用 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1. (2))
- 37) Diamant Z, et al. : Clin Exp Allergy. 1999; 29: 42-51
- 38) 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 (シングレア/キプレス：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1. (2) .2) ②)
- 39) 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 (シングレア/キプレス：2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 40) 宮本昭正他：臨床医薬 2001; 17: 577-595
- 41) Minoguchi K, et al. : Chest. 2002; 121: 732-738
- 42) 古庄巻史他：臨床医薬 2001; 17: 609-621
- 43) 古庄巻史他：臨床医薬 2005; 21: 1019-1029

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口

〒336-8666 さいたま市南区沼影 1 丁目 11 番 1 号

電話 0120-989-813

FAX 048-816-4183

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

# 高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1