

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 22900AMX00149000

販売開始 2017年6月

ロイコトリエン受容体拮抗薬

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

モンテルカストチュアブル錠5mg 「日医工」

Montelukast Chewable Tablets

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	モンテルカストチュアブル錠5mg「日医工」
有効成分	1錠中 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)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメ ロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、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

3.2 製剤の性状

販売名	モンテルカストチュアブル錠5mg「日医工」	
剤形	円形の素錠	
色調	うすい赤色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径(mm)	9.5	
厚さ(mm)	4.7	
質量(mg)	300	
本体表示	モンテルカスト 5 チュアブル 日医工	
包装コード	@085	

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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及びOD錠と生物学的に同等ではないため、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及びOD錠5mgをそれぞれ相互に代用しないこと。

7.2 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。[9.7.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 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、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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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]

8.6 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。

8.7 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

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にのみ投与すること。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

9.7.1 1歳以上6歳未満の小児

[7.2 参照]

9.7.2 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。

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 ^{注)}	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、ALP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

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
- 14.1.3 本剤は、口中で溶かすか、かみくだいて服用すること。

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¹⁾。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²⁾。[8.5 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^{2E)}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。また、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は3840ng・hr/mLであった³⁾。

16.1.2 反復投与

軽症から中等症の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1日1回7日間食後反復経口投与したとき、1日目は投与後3.1時間、7日目は投与後4.3時間にC_{max}（630ng/mL及び628ng/mL）に達し、t_{1/2}はいずれもおおよそ4時間であった（下図）。1日目及び7日目のAUC_{0-24hr}はそれぞれ4170ng・hr/mL及び4910ng・hr/mLであった。血漿中にモンテルカストはほとんど蓄積しないことが示唆された（表1）^{3), 4)}。

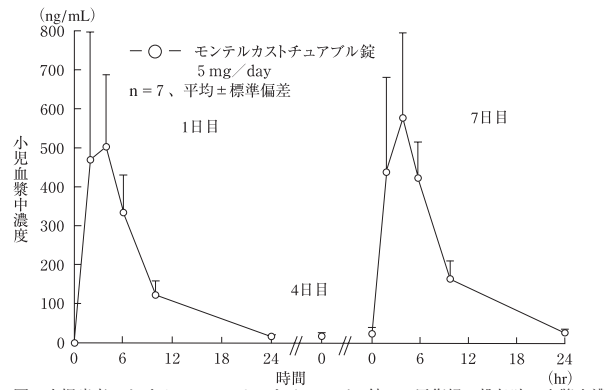


図 小児患者におけるモンテルカストチュアブル錠5mg反復経口投与時の血漿中濃度推移

表1 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} [†] (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：モンテルカストチュアブル錠5mg（小児患者）、モンテルカスト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）

†：調和平均±ジャックナイフ標準偏差

16.1.3 チュアブル錠とフィルムコーティング錠の薬物動態の比較

健康成人にモンテルカストチュアブル錠10mg^{2E)}及びモンテルカストフィルムコーティング錠10mg^{2E)}を投与した場合の薬物動態パラメータは下記のとおりである（表2）⁵⁾（外国人データ）。

表2 健康成人における薬物動態パラメータ

用量及び剤形	T _{max} [†] (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
10mg CT	2.0±0.3	493.7±83.1	4.8±0.3	2938.8±583.1
10mg FCT	4.0±1.4	333.4±109.6	4.6±0.6	2447.6±779.0

n=16、平均±標準偏差、CT：モンテルカストチュアブル錠、FCT：モンテルカストフィルムコーティング錠

†：中央値±標準偏差

16.1.4 生物学的同等性試験

モンテルカストチュアブル錠5mg「日医工」とシングレアチュアブル錠5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（モンテルカストとして5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（咀嚼・水あり投与又は咀嚼・水なし投与及び口腔内溶解・水あり投与又は口腔内溶解・水なし投与）して血漿中モンテルカスト濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）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、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

表3 薬物動態パラメータ（咀嚼・水あり投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
モンテルカストチュアブル錠5mg「日医工」	1981±401	309±62	2.25±0.59	4.68±0.40
シングレアチュアブル錠5mg	1986±429	314±46	2.35±0.60	4.76±0.48

(1錠投与、Mean±S.D.、n=24)

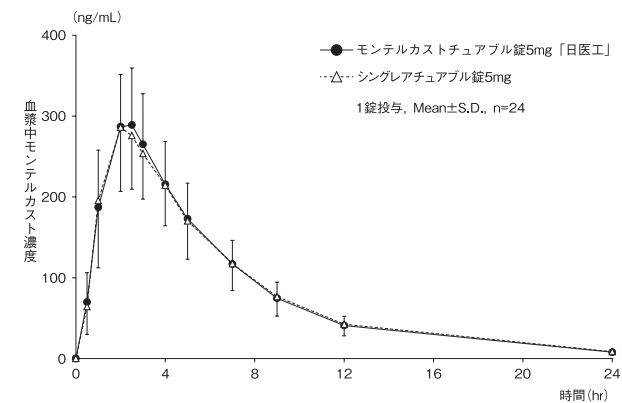


図 血漿中濃度推移（咀嚼・水あり投与）

表4 薬物動態パラメータ（咀嚼・水なし投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
モンテルカストチュアブル錠5mg「日医工」	2114±499	299±53	2.94±1.30	4.79±0.54
シングレアチュアブル錠5mg	2152±543	301±57	2.35±0.60	4.82±0.56

(1錠投与、Mean±S.D.、n=24)

た。一方、モンテルカストは、LTC₄ (LTC₄の代謝を阻害した条件下) による抽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³⁶⁾。

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³⁶⁾。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³⁷⁾。

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³⁶⁾。

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³⁸⁾。

18.7 肺機能の改善作用

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、1秒量及び最大呼気流量を改善した³⁹⁾。

18.8 好酸球に対する効果

軽症から中等症の慢性気管支喘息患者において、喀痰中の好酸球比率をプラセボに比べて有意に低下させた。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^{39) - 42)}。

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-(4-hydroxypropan-2-yl)phenyl]propyl)sulfanyl)methyl)cyclopropyl]acetate

分子式：C₃₅H₃₅ClNNaO₅S

分子量：608.17

性状：白色～微黄白色の粉末である。

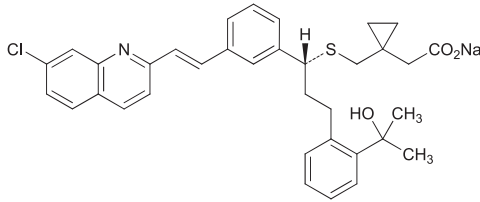
メタノール及びエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

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

100錠 [10錠×10：PTP]

140錠 [14錠×10：PTP]

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) 飯倉洋治 他：臨床医薬. 2001; 17: 597-608
- 5) フィルムコーティング錠とチュアブル錠の薬物動態の比較 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ3. (3) - 2)
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験
- 7) 食事の影響 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ3. (3) - 2)
- 8) モンテルカストの蛋白との結合 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ2. (2) - 1)
- 9) Filppula A. M., 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) *In vitro* における代謝 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ2. (3) - 4)
- 14) Friedman E., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 79: 72
- 15) Balani S. K., et al.: Drug Metab. Dispos. 1997; 25: 1282-1287
- 16) 肝機能不全患者における検討 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ3. (4))
- 17) 肝機能不全患者における薬物動態試験 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1. (1))
- 18) Zhao J. J., et al.: Biopharm. Drug Dispos. 1997; 18: 769-777
- 19) 高齢者における薬物動態試験 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1. (1))
- 20) Holland S., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 63: 231
- 21) Malmstrom K., et al.: Am. J. Ther. 1998; 5: 189-195
- 22) 薬物間相互作用 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要へ3. (5))
- 23) Schwartz J., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 61: 162
- 24) Depré M., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1999; 39: 941-944
- 25) Van Hecken A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1999; 39: 495-500
- 26) 第II相オープン試験-小児気管支喘息- (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1. (2) - 2)
- 27) 6歳以上小児長期投与試験 (治療期) (シングレア細粒/キプレス細粒：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 28) 6歳以上小児二重盲検比較市販後臨床試験 (シングレア細粒/キプレス細粒：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 29) 6歳以上小児吸入ステロイド併用市販後臨床試験 (シングレア細粒/キプレス細粒：2007年7月31日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 30) 小児気管支喘息 (6歳～14歳) におけるプラセボ対照二重盲検比較 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1. (2) - 5)
- 31) 成人気管支喘息患者における試験 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ト.1. (1))
- 32) 宮本昭正 他：臨床医薬. 2001; 17: 519-558
- 33) Okubo K., et al.: Allergol. Int. 2008; 57: 247-255
- 34) 西間三肇 他：臨床医薬. 2005; 21: 605-636
- 35) 効力を裏付ける薬理試験 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1)
- 36) Jones T. R., et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1995; 73: 191-201

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 (シングレア錠/キプレス錠/シングレアチュアブル錠/キプレスチュアブル錠：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.1. (2) - 2)

39) 宮本昭正 他：臨床医薬. 2001; 17: 577-595

40) Minoguchi K., et al.: Chest. 2002; 121: 732-738

41) 古庄巻史 他：臨床医薬. 2001; 17: 609-621

42) 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

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21