

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
気管支喘息治療薬

モンテルカストチュアブル錠 5mg「三和」

MONTELUKAST CHEWABLE Tab. 5mg “SANWA”

（日本薬局方 モンテルカストナトリウムチュアブル錠）

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 素錠 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | 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 5.0mg）を含有 |
| 一般名 | 和名：モンテルカストナトリウム（JAN） 洋名：Montelukast Sodium（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：株式会社三和化学研究所 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/ |

本 IF は 2017 年 6 月改訂の添付文書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。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② I F 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「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

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

| | | |
|-------|--------------------------------|----|
| 3. | 吸収 | 14 |
| 4. | 分布 | 14 |
| 5. | 代謝 | 15 |
| 6. | 排泄 | 15 |
| 7. | トランスポーターに関する情報 | 15 |
| 8. | 透析等による除去率 | 15 |
| 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 | 16 |
| 2. | 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 16 |
| 3. | 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 16 |
| 4. | 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 16 |
| 5. | 慎重投与内容とその理由 | 16 |
| 6. | 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 16 |
| 7. | 相互作用 | 16 |
| 8. | 副作用 | 17 |
| 9. | 高齢者への投与 | 18 |
| 10. | 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 18 |
| 11. | 小児等への投与 | 18 |
| 12. | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 18 |
| 13. | 過量投与 | 18 |
| 14. | 適用上の注意 | 19 |
| 15. | その他の注意 | 19 |
| 16. | その他 | 19 |
| IX. | 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. | 薬理試験 | 20 |
| 2. | 毒性試験 | 20 |
| X. | 管理的事項に関する項目 | |
| 1. | 規制区分 | 21 |
| 2. | 有効期間又は使用期限 | 21 |
| 3. | 貯法・保存条件 | 21 |
| 4. | 薬剤取扱い上の注意点 | 21 |
| 5. | 承認条件等 | 21 |
| 6. | 包装 | 21 |
| 7. | 容器の材質 | 21 |
| 8. | 同一成分・同効薬 | 21 |
| 9. | 国際誕生年月日 | 22 |
| 10. | 製造販売承認年月日及び承認番号 | 22 |
| 11. | 薬価基準収載年月日 | 22 |
| 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 | 22 |
| 13. | 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 22 |
| 14. | 再審査期間 | 22 |
| 15. | 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 22 |

| | |
|-----------------|----|
| 16. 各種コード | 22 |
| 17. 保険給付上の注意 | 22 |
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 23 |
| 2. その他の参考文献 | 23 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 24 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 24 |
| X III. 備考 | |
| その他の関連資料 | 25 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モンテルカストナトリウムはロイコトリエン受容体拮抗薬であり、本邦では 2001 年 8 月に上市されている。

モンテルカストチュアブル錠 5mg「三和」は、株式会社三和化学研究所が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月 15 日に承認を取得し、2017 年 6 月 16 日より販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

重大な副作用として、アナフィラキシー、血管浮腫、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、血小板減少があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」

(2)洋名：MONTELUKAST Chewable Tab. 5mg “SANWA”

(3)名称の由来：有効成分名に基づき命名

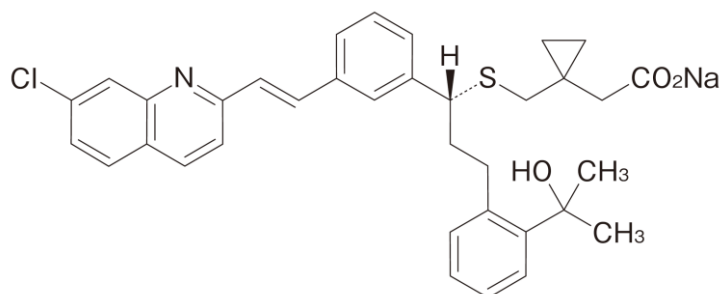
2. 一般名

(1)和名(命名法)：モンテルカストナトリウム (JAN)

(2)洋名(命名法)：Montelukast Sodium (JAN)、Montelukast (INN)

(3)ステム：-lukast ロイコトリエン受容体拮抗薬

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-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl)methyl} cyclopropyl) acetate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

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～微黄白色の粉末である。
光によって黄色に変化する。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

| 溶媒名 | 本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 | 溶解性 |
|-------------|--------------------|----------|
| メタノール | 1mL 未満 | 極めて溶けやすい |
| エタノール(99.5) | 1mL 未満 | 極めて溶けやすい |
| 水 | 1mL 以上 100mL 未満 | 溶けやすい |

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

「日局」モンテルカストナトリウムの確認試験法に準拠する。

4. 有効成分の定量法

「日局」モンテルカストナトリウムの定量法に準拠する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: 素錠

2) 外観:

| | 表 | 裏 | 側面 |
|--------|--------|---|--------|
| 外形 | | | |
| 直径(mm) | 厚さ(mm) | | 重量(mg) |
| 約9.1 | 約2.9 | | 222.0 |

3) 性状: モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」は、うすい赤色の素錠である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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

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 5.0mg) を含有

(2) 添加物

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、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、サッカリンナトリウム水和物、香料、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(3) その他

該当しない

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

加速試験¹⁾

| 試験項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|------|---------------|------|--------------|------|
| 加速試験 | 40±2℃、75±5%RH | 6 カ月 | PTP 包装+アルミ包装 | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

○溶出挙動の類似性

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の「V. 溶出試験 3. 試験条件 3) 難溶性薬物を含む製剤」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

pH1.2＝「日局」溶出試験第1液（0.1%ポリソルベート80添加）

pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液（0.1%ポリソルベート80添加）

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液（0.1%ポリソルベート80添加）

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

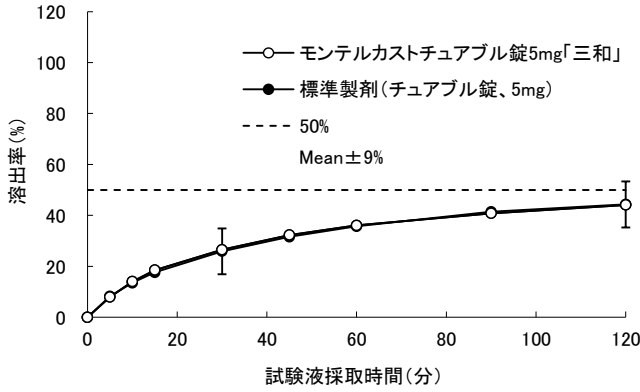
③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
- c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準

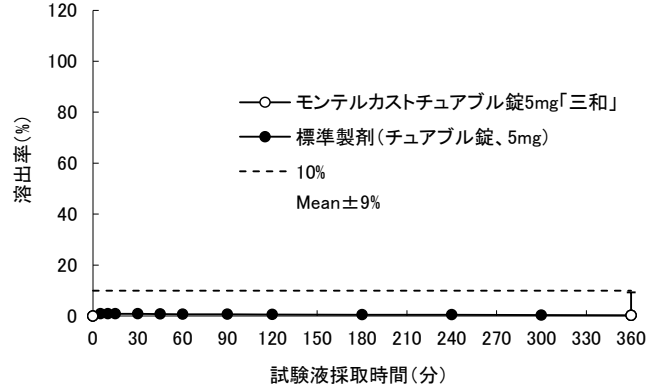
製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

結果：溶出性は判定基準に適合した。

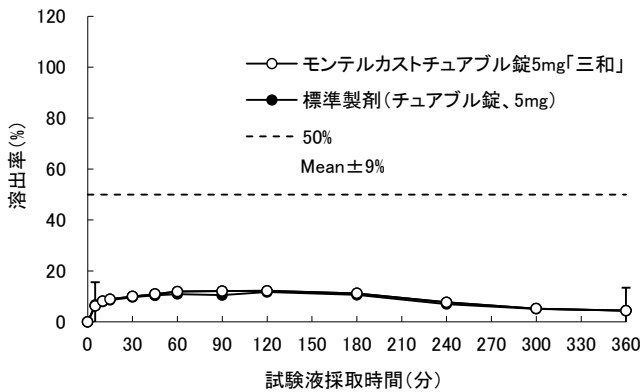
試験液：pH1.2 (50rpm) [判定基準：③c]



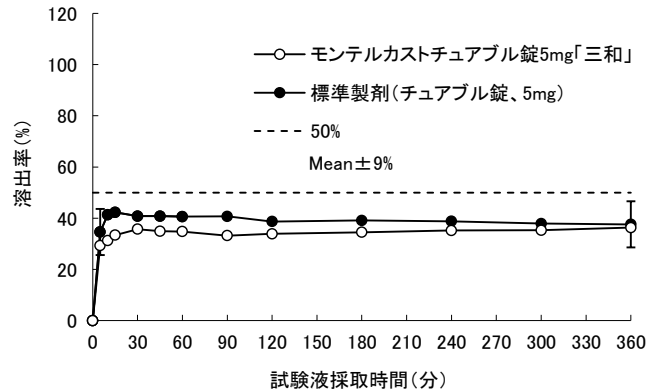
試験液：pH4.0 (50rpm) [判定基準：③c]



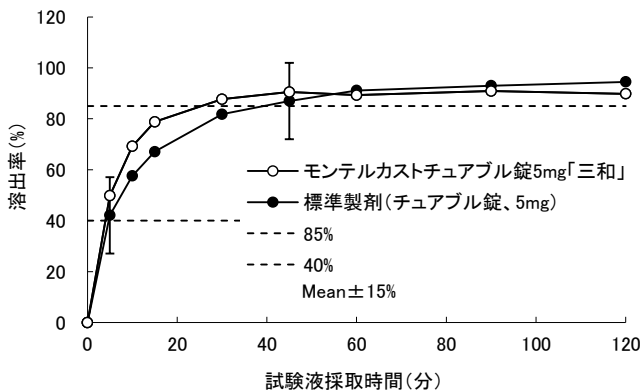
試験液：pH6.8 (50rpm) [判定基準：③c]



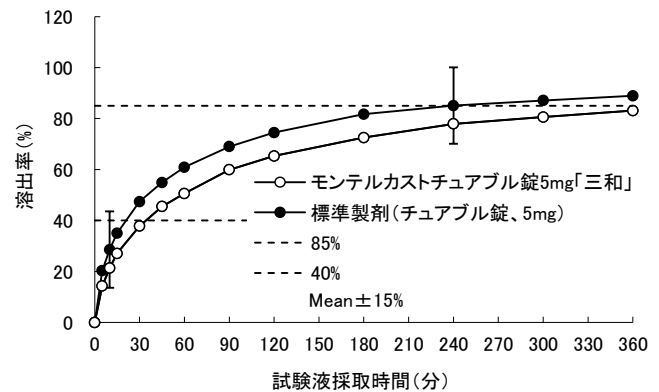
試験液：水 (50rpm) [判定基準：③c]



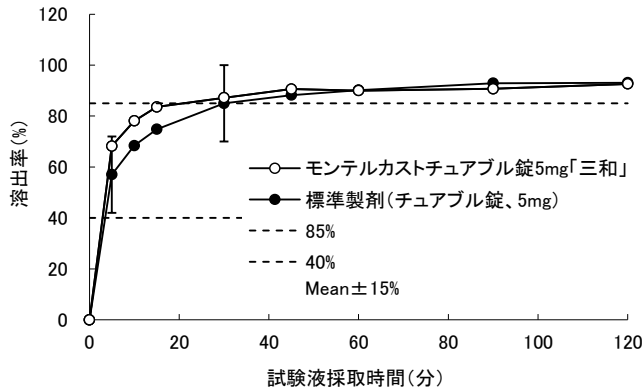
試験液：pH1.2 (0.1%ポリソルベート 80 添加) (50rpm) [判定基準：③a]



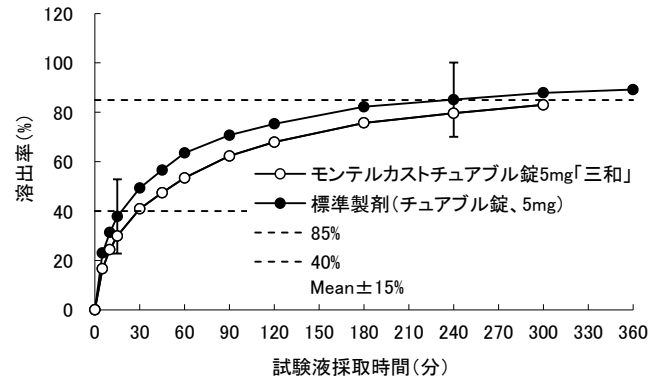
試験液：pH4.0 (0.1%ポリソルベート 80 添加) (50rpm) [判定基準：③a]



試験液：pH6.8 (0.1%ポリソルベート 80 添加)
(50rpm) [判定基準：③a]



試験液：pH4.0 (0.1%ポリソルベート 80 添加)
(100rpm) [判定基準：③a]



○溶出挙動

モンテルカスト chewable錠 5mg 「三和」は、日本薬局方医薬品各条に定められたモンテルカストナトリウム chewable錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

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

「日局」モンテルカストナトリウム chewable錠の確認試験法に準拠する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日局」モンテルカストナトリウム chewable錠の定量法に準拠する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。

(2)モンテルカスト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モンテルカスト口腔内崩壊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及びモンテルカスト口腔内崩壊錠5mgをそれぞれ相互に代用しないこと。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

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（プラシルカスト水和物、ザフィルルカスト）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

ペプチドロイコトリエン C₄、D₄、E₄ は気管支喘息やアレルギー性鼻炎の鼻閉の発生に関与する。
ペプチドロイコトリエン拮抗薬はロイコトリエン受容体に働いてその作用を抑える。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁴⁾

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施。

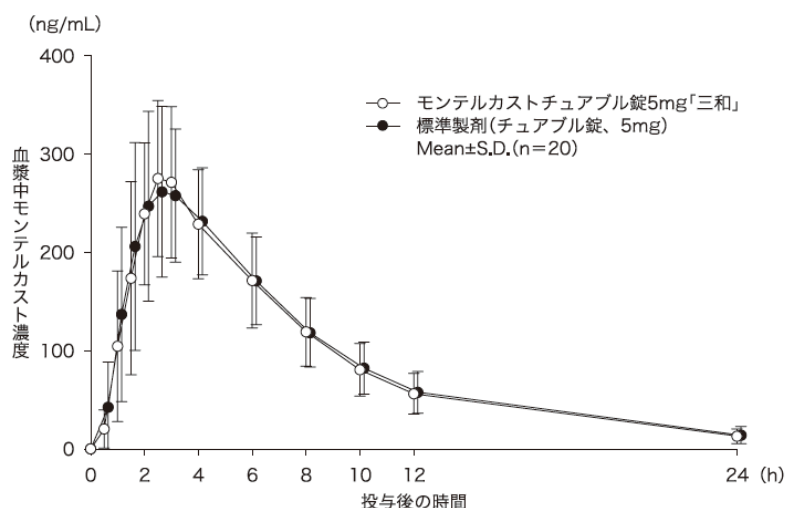
1) 口腔内で噛み砕いた場合

モンテルカストチュアブル錠5mg「三和」と標準製剤（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）健康成人男子に口腔内で噛み砕いて水なし又は水と共に絶食単回経口投与し、LC/MS/MS法にて血漿中モンテルカスト濃度を測定した。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、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、水なし投与ではそれぞれ $\log(0.9316) \sim \log(1.0274)$ 及び $\log(0.9596) \sim \log(1.1012)$ であり、水あり投与ではそれぞれ $\log(0.904) \sim \log(1.000)$ 及び $\log(0.884) \sim \log(1.014)$ の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

－水なし投与試験－

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | AUC_{0-24h} (ng·h/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $T_{1/2}$ (h) |
| モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」 | 2165.9 ± 474.2 | 304.4 ± 54.3 | 2.45 ± 0.60 | 5.121 ± 0.931 |
| 標準製剤 (チュアブル錠、5mg) | 2218.2 ± 552.0 | 298.2 ± 65.1 | 2.78 ± 1.07 | 5.310 ± 0.887 |

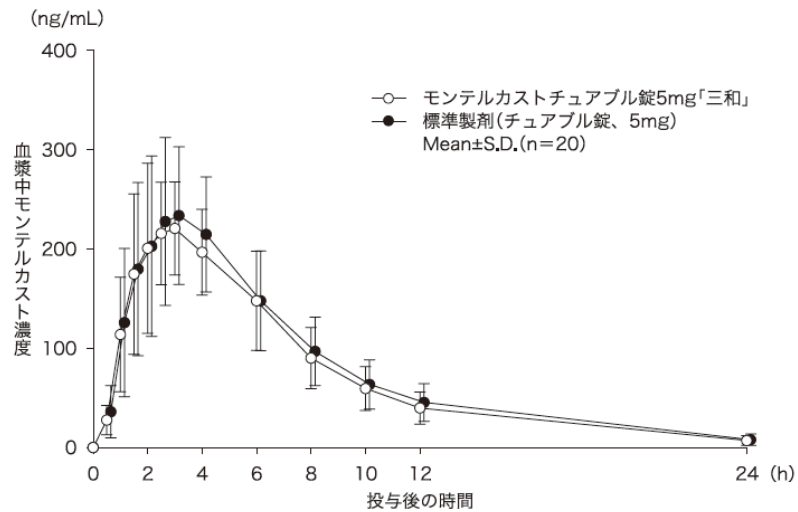
(Mean ± S. D., n=20)



－水あり投与試験－

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
| モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」 | 1750±378 | 257±55.4 | 3.1±1.2 | 4.37±1.20 |
| 標準製剤 (チュアブル錠、5mg) | 1870±485 | 274±66.1 | 2.9±1.1 | 4.49±1.02 |

(Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

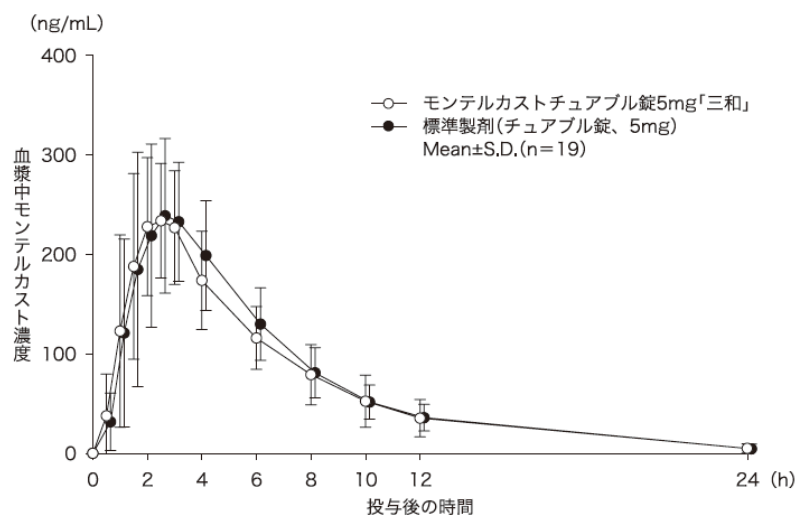
2) 口腔内で溶かした場合

モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」と標準製剤（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）健康成人男子に口腔内で溶かして水なし又は水と共に絶食単回経口投与し、LC/MS/MS 法にて血漿中モンテルカスト濃度を測定した。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、AUC_{0-24h} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、水なし投与ではそれぞれ log(0.906)～log(1.018) 及び log(0.871)～log(1.081) であり、水あり投与ではそれぞれ log(0.8899)～log(0.9986) 及び log(0.9190)～log(1.0011) の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

－水なし投与試験－

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
| モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」 | 1610±364 | 274±58.7 | 2.6±1.5 | 4.12±1.12 |
| 標準製剤 (チュアブル錠、5mg) | 1670±390 | 282±62.3 | 2.5±1.1 | 3.99±1.04 |

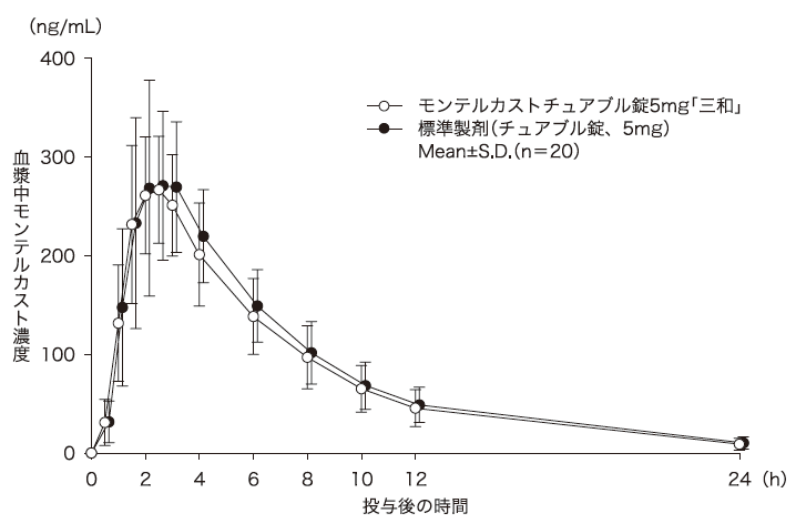
(Mean±S.D., n=19)



—水あり投与試験—

| | 評価パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) |
| モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」 | 1924.6 ± 439.7 | 299.1 ± 53.3 | 2.25 ± 0.66 | 4.675 ± 1.002 |
| 標準製剤 (チュアブル錠、5mg) | 2047.9 ± 500.8 | 313.5 ± 63.5 | 2.40 ± 0.85 | 4.906 ± 0.982 |

(Mean ± S. D. , n=20)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数⁴⁾

<口腔内で噛み砕いた場合> 水なし投与：0.1405±0.0310 (h⁻¹) (Mean±S.D., n=20)

水あり投与：0.173±0.0558 (h⁻¹) (Mean±S.D., n=20)

<口腔内で溶かした場合> 水なし投与：0.182±0.0538 (h⁻¹) (Mean±S.D., n=19)

水あり投与：0.1571±0.0448 (h⁻¹) (Mean±S.D., n=20)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率⁵⁾

ヒト血漿蛋白結合率は99.6%であり、生理的な濃度のアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白質の両方に99%以上結合する。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁵⁾

主に糞中

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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、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。
- (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。
- (3) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (6) モンテルカスト製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。（「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照）
- (7) モンテルカスト製剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時に Churg-Strauss 症候群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) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

7. 相互作用

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。

(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

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------|-------------------|-----------------------------------|
| フェノバルビタール | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | フェノバルビタールがCYP3A4を誘導し、本剤の代謝が促進される。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **血管浮腫**：血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 5) **血小板減少**：血小板減少（初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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。

| | 頻度不明 |
|-------|--|
| 過敏症 | 皮疹、瘙痒、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 |
| 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、A1-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 |

| | |
|-----|--|
| | 頻度不明 |
| 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 |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (3) その他の副作用」の項参照

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、妊娠中にモンテルカスト製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。モンテルカスト製剤とこれらの事象の因果関係は明らかにされていない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は慎重に投与すること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

- (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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) **薬剤交付時:**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
- (2) 食事の有無にかかわらず投与できる。

15. その他の注意

他社が実施した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、モンテルカスト製剤投与群 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。

また、他社が実施し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、モンテルカスト製剤投与群 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。

16. その他

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：モンテルカストチュアブル錠 5mg 「三和」 該当しない

有効成分：モンテルカストナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

気密容器・遮光・室温保存（開封後は、湿気を避けて保存すること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

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。）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

本剤は、添加物により錠剤表面に斑点が見られることがある。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

28 錠（PTP14 錠×2）、100 錠（PTP10 錠×10）

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、アルミニウム

ピロー：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

個装箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シングレアチュアブル錠 5mg、シングレア錠 5mg、シングレア錠 10mg、シングレア OD 錠 10mg、シングレア細粒 4%、キプレスチュアブル錠 5mg、キプレス錠 5mg、キプレス錠 10mg、キプレス OD 錠 10mg、キプレス細粒 4%

同 効 薬：プラシルカスト水和物、ザフィルルカスト

9. 国際誕生年月日

不明

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：2017年2月15日

承認番号：22900AMX00277000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| モンテルカストチュアブル錠 5mg「三和」 | 125496901 | 4490026F1206 | 622549601 |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) (株)三和化学研究所 社内資料 (加速試験)
- 2) (株)三和化学研究所 社内資料 (溶出試験)
- 3) 田中千賀子 他編 : NEW 薬理学 改訂第 6 版 (南江堂) : 452, 2011
- 4) (株)三和化学研究所 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 (廣川書店) : C-5593, 2016
- 6) Gerald GB, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 1248, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- 7) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database <<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2017/06/14 アクセス)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) モンテルカストナトリウム製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類、オーストラリアの分類）^{9,10)}

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

<使用上の注意> 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の市販後において、妊娠中にモンテルカスト製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。モンテルカスト製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。〕

| | 分類 |
|---|----------------|
| FDA : Pregnancy Category | B (2008年) |
| オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy | B1 (2017年6月現在) |

参考：分類の概要

<FDA : Pregnancy Category>

B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
〔動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている。しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。あるいは、動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。〕

<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.
〔妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。

動物を用いた研究では、胎児への障害発生が増加したという証拠は示されていない。〕

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし