

承認番号	21900AMY00039000
薬価収載	2007年9月
販売開始	2007年10月
国際誕生	1997年7月
再審査結果	2015年3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顆粒

シングレア[®]細粒 4mg

SINGULAIR[®] Fine Granules 4mg

ORGANON

貯法：室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

【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

【組成・性状】

販売名	シングレア [®] 細粒 4mg
剤形・色調	白色の細粒剤
有効成分の名称	日本薬局方 モンテルカストナトリウム
含量：1包中モンテルカストとして	4mg
添加物	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

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

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〕

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (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) 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〕
- (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。

- (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。
- (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。

2. 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。〔「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〕

3. 副作用

1) 1歳以上6歳未満の小児(国内試験成績)

国内で実施された臨床試験において、137例中3例(2.2%)に4件の副作用が認められた。副作用は頭痛1件、悪心1件、皮膚乾燥1件、発疹1件であった。臨床検査値の異常変動はAl-P上昇2件が認められた。¹⁾(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、咽乾乾燥、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)

(外国試験成績 参考)

外国で実施された6ヵ月以上32ヵ月未満小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験²⁾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。

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³⁾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。

2) 6歳以上的小児

(国内試験成績 参考)

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^{4),5)}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)

(外国試験成績 参考)

外国で実施された小児気管支喘息患者を対象とした長期投与試験⁶⁾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。

3)成人(国内試験成績 参考)

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。

(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。

(2)その他の副作用

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

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。

4.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。

5.小児等への投与

- (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。〕

6.適用上の注意

- (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。

7.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。⁷⁾
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。⁸⁾

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)1歳以上6歳未満の小児

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(図1)。⁹⁾

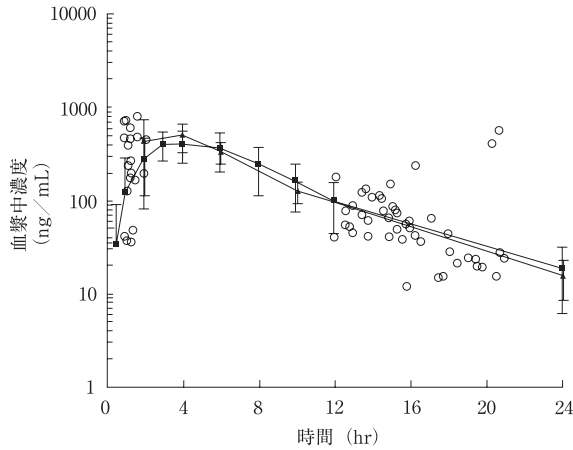


図1 1歳以上6歳未満小児気管支喘息患者にモンテルカスト細粒剤4mgを経口投与時のモンテルカスト血漿中濃度

- 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 (参考)

ア. 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 (表1)。¹⁰⁾

表1 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)

イ. 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 (表2)。¹¹⁾

表2 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 [164.4]	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 [164.5]	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)

(2) 6歳以上15歳未満の小児 (国内試験成績 参考)

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Cmax (630ng/mL及び628ng/mL)に達し、消失半減期 (t_{1/2}) はいずれもおよそ4時間であった。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。

(注) 本剤の適応対象年齢は1歳以上6歳未満の小児である。

(3) 食事の影響¹²⁾

1) 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-∞} (平均) は空腹時1449.1ng・hr/mL及び食後1444.9ng・hr/mL、t_{1/2} (平均) は空腹時5.1時間及び食後4.8時間であった。

2) 外国試験成績 (参考)

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Tmax (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Cmax (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。

(4) 肝機能障害患者¹³⁾ (外国試験成績 参考)

軽度から中等度の肝機能障害のある成人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、AUC_{0-∞} (平均) は健康成人と比べて41%増加し、t_{1/2} (平均) は4.7時間から8.6時間に延長した。

2. 分布

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α₁-酸性糖蛋白の両方に99%以上結合した。¹⁴⁾

3. 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。更に側鎖メチル基の水酸化体はカルボン酸体まで酸化代謝を受けることが確認されている。In vitro試験により治療時の血漿中濃度では、モンテルカストはCYP3A4、2C9、1A2、2A6、2C19又は2D6を阻害しないことが示された。^{15)~18)}

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)。¹⁹⁾したがって、モンテルカストはCYP2C8で代謝される薬剤 (バクリタキセル等) の代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

4. 排泄

(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。²⁰⁾

(2) 外国試験成績 (参考)

健康成人に¹⁴C標識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、糞中及び尿中放射性能排泄率はそれぞれ約86%及び0.1%であった。²¹⁾

5. 他剤との併用 (外国試験成績 参考)

(1) フェノバルビタール²²⁾

健康成人にフェノバルビタール100mg (14日間反復) を経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠10mg (単回) を経口投与により併用するとモンテルカストのAUC_{0-∞}は約40%減少した。

(2) テオフィリン²³⁾

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。

(3) 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。

- (4)経口避妊薬²⁴⁾(エチニルエストラジオール 35 μg /ノルエチンドロン 1mg)
健康成人にモンテルカストカプセル剤 100mg (8日間反復)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール 35 μg /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。
- (5)ジゴキシン²⁵⁾
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ンの薬物動態は影響を受けなかった。
- (6)ワルファリン²⁶⁾
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) 1歳以上6歳未満の小児における承認用量はモンテルカストとして1回4mgである。

【臨床成績】

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⁹⁾の結果は表3のとおりであった。

表3 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 \pm 9.26 (66)	-4.03 \pm 8.18* (65)	-5.49 \pm 8.09* (65)
せきの回数 (回/2週)	19.98 \pm 12.91 (66)	-6.81 \pm 11.91* (65)	-8.54 \pm 13.21* (65)
治療点数 (点/2週)	58.28 \pm 42.42 (66)	-4.17 \pm 26.49 (65)	-11.80 \pm 17.93* (65)

平均 \pm 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

【薬効薬理】

作用機序

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。

1. 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、LTD₄ 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。LTC₄ 及び LTB₄ に対する受容体拮抗作用は弱かった。²⁷⁾

2. 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 LTD₄ 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 LTD₄ 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、LTC₄ (LTC₄ 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。²⁷⁾

3. 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。²⁷⁾ 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。²⁸⁾

4. 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。²⁷⁾

5. 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。²⁹⁾

6. 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。³⁰⁾

7. 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。³¹⁾ 同様に成人³⁰⁾、小児患者⁹⁾、³²⁾ における末梢血好酸球比率も有意に低下させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

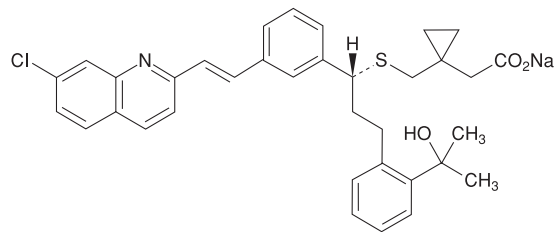
※化学名: Monosodium 1-[(1R)-1-[3-[(1E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]propyl]sulfanyl)methyl]cyclopropyl] acetate

分子式: C₃₅H₃₅ClNNaO₃S

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。

構造式:



【包装】

140包 (7包/袋×20)

14包 (7包/袋×2)

【主要文献】

- 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)
- Van Adelsberg J. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 167 (7): A271, 2003
- Bisgaard, H. et al.: Eur. Respir. J., 16 (Suppl 31): 307, 2000
- 西間三馨 他: 臨床医薬, 21 (6): 605, 2005
- Kondo, N. et al.: Allergol. Int., 55 (3): 287, 2006
- Storms, W., et al.: Clin. Exp. Allergy, 31 (1): 77, 2001
- Philip, G. et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 124 (4): 691, 2009
- Philip, G. et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 124 (4): 699, 2009
- 古庄巻史 他: 臨床医薬, 21 (10): 1019, 2005
- Migoya, E. et al.: J. Clin. Pharmacol., 44 (5): 487, 2004
- Knorr, B. et al.: J. Clin. Pharmacol., 41 (6): 612, 2001
- モンテルカスト細粒剤 4mg の食事の影響 (社内資料)
- 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)
- モンテルカストの蛋白との結合 (社内資料)
- Filppula, AM. et al.: Drug Metab. Dispos., 39 (5): 904, 2011
- Karonen, T. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 73 (2): 257, 2012
- Karonen, T. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 88 (2): 223, 2010
- Chiba, M. et al.: Drug Metab. Dispos., 25 (9): 1022, 1997
- Friedman, E. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 79 (2): 72, 2006
- 大西明弘 他: 臨床医薬, 17 (4): 443, 2001
- Balani, S. K. et al.: Drug Metab. Dispos., 25 (11): 1282, 1997
- Holland, S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 63 (2): 231, 1998
- Malmstrom, K. et al.: Am. J. Ther., 5 (3): 189, 1998
- Schwartz, J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 61 (2): 162, 1997
- Depre, M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 39 (9): 941, 1999
- Van Hecken, A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 39 (5): 495, 1999
- Jones, T. R. et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol., 73 (2): 191, 1995
- Diamant, Z. et al.: Clin. Exp. Allergy, 29 (1): 42, 1999
- 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)
- 宮本昭正 他: 臨床医薬, 17 (4): 577, 2001
- Minoguchi, K. et al.: Chest, 121 (3): 732, 2002
- 古庄巻史 他: 臨床医薬, 17 (4): 609, 2001

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター
東京都港区南青山1-24-3
フリーダイヤル 0120-095-213

※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

B172880003

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.