

使用上の注意改訂のお知らせ

ロイコトリエン受容体拮抗剤
気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤

2010年2月

キプレス錠5mg
キプレス錠10mg
(モンテルカストナトリウム錠)

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

気管支喘息治療剤
キプレス[®]チュアブル錠5mg
(モンテルカストナトリウムチュアブル錠)
キプレス[®]細粒4mg
(モンテルカストナトリウム細粒)

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社のキプレス錠5mg・キプレス錠10mg・キプレスチュアブル錠5mg・キプレス細粒4mgについて、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

1. 【使用上の注意】の改訂内容（キプレス製剤共通 下線部改訂箇所）

_____ : 追加箇所、事務連絡

----- : 削除箇所、自主改訂

改訂後	改訂前												
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>アナフィラキシー様症状</u>（頻度不明） アナフィラキシー様症状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。</p> <p>2) <u>血管浮腫</u>（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。</p> <p>3) <u>劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸</u>（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。</p> <p>(2) <u>その他の副作用</u> 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。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>0.1～5%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="3">略（変更なし）</td> </tr> </table>		0.1～5%未満	頻度不明	略（変更なし）			<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>アナフィラキシー様症状</u>（頻度不明）^{注)} アナフィラキシー様症状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。</p> <p>2) <u>血管浮腫</u>（頻度不明）^{注)} 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。</p> <p>3) <u>肝機能障害、黄疸</u>（頻度不明）^{注)} 胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害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。 注)：自発報告あるいは海外において認められている。</p> <p>(2) <u>その他の副作用</u> 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。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>0.1～5%未満</td> <td>頻度不明^{注)}</td> </tr> <tr> <td colspan="3">略</td> </tr> </table> <p>注)：自発報告あるいは海外において認められている。</p>		0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}	略		
	0.1～5%未満	頻度不明											
略（変更なし）													
	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}											
略													

2. 改訂理由

◎平成22年2月16日付 事務連絡に基づく改訂

3. 副作用（1）重大な副作用

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」、「胆汁うっ滞性以外の肝炎」及び「肝機能障害」等が報告されていることから、項目名に「劇症肝炎」、「肝炎」を追記し、文中は項目名にあわせて記載し、注意喚起を行うこととしました。

◎自主改訂

3. 副作用（1）重大な副作用 及び（2）その他の副作用

「頻度不明」の注釈を削除し、記載整備を行いました。

《根拠症例》

(1)劇症肝炎

副作用名	患者背景		1日 投与量 投与期間	経過及び処置・転帰																																					
	年齢 性別	使用理由 (合併症)		投与開始日	投与4日目	投与6日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止21日後																															
劇症肝炎 報告された 副作用： 急性薬剤性 劇症肝炎	70歳代 男性	喘息 (高血圧、消化不 良、アレルギー 性鼻炎、良性前 立腺肥大症)	10mg 6日間	投与開始日	定時外来診療時全身状態良好。前立腺肥大の徴候の訴えあったため、定時処方ofセチリジン塩酸塩を中止し、本剤、及びナフトピジルを開始。その他の定時処方薬は継続。	投与4日目	呼吸困難感あり。	投与6日目 (投与中止日)	再診。本剤、ナフトピジルを中止し、牛車腎気丸に切替え。不眠を訴えた為、ゾルピデム酒石酸塩を追加。	中止1日後	呼吸困難感継続し傾眠傾向。	中止2日後	傾眠傾向著しく、他施設(総合病院)に緊急入院。入院時の血液データより急性肝炎と診断。	中止3日後	入院先より他施設に転院。入院時意識障害はなかったが、PT29%と重症肝炎状態。ナファモスタットメシル酸塩及びグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤の点滴加療。入院中DLST施行：本剤、ナフトピジルともに陰性。	中止21日後	肝機能改善し回復、退院。																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>投与6日前</th> <th>中止3日後</th> <th>中止6日後</th> <th>中止9日後</th> <th>中止14日後</th> <th>中止21日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AST(GOT)</td> <td>IU/L</td> <td>15</td> <td>5200</td> <td>125</td> <td>23</td> <td>16</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT)</td> <td>IU/L</td> <td>11</td> <td>4097</td> <td>1303</td> <td>452</td> <td>110</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>PT活性</td> <td></td> <td></td> <td>29</td> <td>65</td> <td>79</td> <td>85</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								検査項目	単位	投与6日前	中止3日後	中止6日後	中止9日後	中止14日後	中止21日後	AST(GOT)	IU/L	15	5200	125	23	16	17	ALT(GPT)	IU/L	11	4097	1303	452	110	35	PT活性			29	65	79	85			
検査項目	単位	投与6日前	中止3日後	中止6日後	中止9日後	中止14日後	中止21日後																																		
AST(GOT)	IU/L	15	5200	125	23	16	17																																		
ALT(GPT)	IU/L	11	4097	1303	452	110	35																																		
PT活性			29	65	79	85																																			
併用薬： ナフトピジル、ニフェジピン、セラトロダスト、ジメチコン、酸化マグネシウム																																									
出典：未公表社内資料																																									

(2)肝炎

副作用名	患者背景		1日 投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
	年齢 性別	使用理由 (合併症)			
急性肝炎 報告された 副作用： 急性肝炎	80歳代 男性	喘息 (心筋梗塞) (高血圧)	10mg 29日間	投与開始日 投与開始7日後 投与開始21日後 中止1日後 中止2日後 中止3日後 中止5日後 中止11日後 中止12日後 中止14日後 中止15日後 中止16日後 中止18日後 中止20日後 中止22日後 中止33日後 中止45日後	喘息悪化のため、入院。 モンテルカストナトリウム内服開始。 退院。 倦怠感出現。 採血にて肝機能障害認め入院。グリチルリチン・グリシン・システイン (40mg/day) 開始。 DLST実施。 結果：モンテルカストナトリウム (+/-)、ラベプラゾールナトリウム (+/-) 肝機能障害改善乏しく、ウルソデスオキシコール酸 (600mg/day) 開始。 グリチルリチン・グリシン・システイン (100mg/day) 増量。 肝予備能低下あり。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (1000mg/day×3日間) 開始。 CT：慢性肝炎患様。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (750mg/day) 改善傾向。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (500mg/day) メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (375mg/day×2日間) メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (250mg/day×2日間) メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (125mg/day×2日間) プレドニゾン (60mg/day) 加療中。 黄疸の遷延を認めるが、他データは改善。

検査項目	単位	投与開始 9日前	投与 開始日	投与中止 1日後	投与中止 11日後	投与中止 19日後	投与中止 26日後	投与中止 33日後	投与中止 45日後
AST(GOT)	IU/L	37	30	503	1221	71	93	71	38
ALT(GPT)	IU/L	37	35	582	974	218	212	175	49
γ-GTP	IU/L	31	31	119	261	293	351	289	137
Al-P	IU/L	208			474	441	465	342	494
LDH	IU/L	316	274	650	485	300	344	298	294
T-Bil	mg/dL	0.5	0.5	0.8	14.2	21.2	23.7	21.2	9.7
PT	%			97.7	69.8	106.9	114		
HCV-Ab				—					
HBs-Ag				—					
IgM-HA				—					
HBc-Ab				—					

併用薬：ラベプラゾールナトリウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、アムロジピンベシル酸塩

出典：未公表社内資料

使用上の注意改訂につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.187」2010年3月に掲載されます。

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。(下線部改訂箇所)

○キプレス錠5mg・10mg

【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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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、モンテルカストフィルムコーティング錠5 mgとモンテルカストチュアブル錠5 mgをそれぞれ相互に代用しないこと。
2. 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10 mgを1日1回就寝前に経口投与すること。

【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、喘息患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、すでに起き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。
- (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。
- (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。

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)3A4及び2C9で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(1)【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

<気管支喘息>

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)

<アレルギー性鼻炎>

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)

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状(頻度不明)

アナフィラキシー様症状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、肝炎、肝機能障害、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。

(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。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症	皮疹	癢疹、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
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘	消化不良、口内炎
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)、挫傷、動悸、頻尿、発熱

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はされていない。]

- (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。]

5. 小児等への投与

<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5 mg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4 mg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。]

6. 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) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

○キプレスチュアブル錠5mg

【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

<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、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、モンテルカストチュアブル錠5 mgとモンテルカストフィルムコーティング錠5 mgをそれぞれ相互に代用しないこと。

【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、すでに起き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びびれ、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。
- (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。

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)3A4及び2C9で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1)【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	本剤の作用が减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

・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（市販後臨床試験を含む）において、230例中6例（2.6%）に6件の副作用が認められた。副作用は蕁麻疹様皮疹1件、浮動性めまい1件、悪心1件、頭痛1件、月経障害1件、感情不安定1件であった。臨床検査値の異常変動は、230例中6例（2.6%）に8件認められ、白血球数増加1件、総蛋白増加1件、血中ビリルビン増加1件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1件、血中尿素増加1件、尿中蛋白陽性2件、尿中ウロビリリン陽性1件が認められた。

（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。

・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) アナフィラキシー様症状（頻度不明）

アナフィラキシー様症状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、肝炎、肝機能障害、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。

(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。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症	皮疹	痒疹、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
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘	消化不良、口内炎
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）、挫傷、動悸、頻尿、発熱

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。]

5. 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。]

6. 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) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

○キプレス細粒4mg

【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

<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、すでに起き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。
- (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。
- (8) 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)3A4及び2C9で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1) [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。

（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、口渇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。

・6歳以上の小児

（国内試験成績 参考）

国内で実施された臨床試験（市販後臨床試験を含む）において、230例中6例(2.6%)に6件の副作用が認められた。副作用は蕁麻疹様皮疹1件、浮動性めまい1件、悪心1件、頭痛1件、月経障害1件、感情不安定1件であった。臨床検査値の異常変動は、230例中6例(2.6%)に8件認められ、白血球数増加1件、総蛋白増加1件、血中ビリルビン増加1件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1件、血中尿素増加1件、尿中蛋白陽性2件、尿中ウロビリリン陽性1件が認められた。

（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。

・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) アナフィラキシー様症状（頻度不明）

アナフィラキシー様症状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、肝炎、肝機能障害、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。

(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。

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症	皮疹	癢疹、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

	0.1～5%未満	頻度不明
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐、便秘	消化不良、口内炎
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)、挫傷、動悸、頻尿、発熱

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4 mg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 5 mg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5 mL)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。