

## 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

2012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)

製造販売元  
**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. 改訂内容（下線部改訂箇所）

\_\_\_\_\_ : 薬食安通知（平成24年2月14日付）

\_\_\_\_\_ : 自主改訂

改訂後		改訂前	
<b>【使用上の注意】</b> <b>3. 副作用</b> (1) <b>重大な副作用</b> 1)~3) 省略（変更なし） 4) <b>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（頻度不明）</b> <u>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。</u>		<b>【使用上の注意】</b> <b>3. 副作用</b> (1) <b>重大な副作用</b> 1)~3) 省略  ← 項目追加	
(2) <b>その他の副作用</b> 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。		(2) <b>その他の副作用</b> 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		0.1~5%未満 頻度不明
略（変更なし）		略	
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	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、 <u>脱毛</u>		出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、発熱、脱力、疲労

## 2. 改訂理由

- (1) 薬食安通知(平成 24 年 2 月 14 日付)に基づき、[3. 副作用 (1)重大な副作用]を改訂致しました。副作用報告が集積されたため、「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」を追記しました。
- (2) 自主改訂により、[3. 副作用 (2)その他の副作用]を改訂致しました。副作用報告が集積されたため、「脱毛」を追記しました。

### ●DSU の掲載

使用上の注意の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. 207」2012 年 3 月に掲載されます。

### ●改訂添付文書等の情報掲載

改訂添付文書など最新の情報は以下のホームページに掲載しております。

- 杏林製薬ホームページ(URL: <http://www.kyorin-pharm.co.jp/>)
- 医薬品医療機器情報提供ホームページ(URL: <http://www.info.pmda.go.jp/>)

<「PMDA メディナビ」について>

PMDA による医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録いただきますと、医薬品・医療機器等の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。

(URL: <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>)

### ●お問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

電話: 0120-409341 03-3293-3412

FAX: 03-3293-3475

受付時間: 9:00-17:00(土・日・祝日を除く)

### 3. 副作用発現症例

#### [中毒性表皮壊死融解症]

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)			
<p>中毒性表皮壊死融解症</p> <p>報告された副作用 中毒性表皮壊死症</p>	60歳代 女性	気管支喘息 (網膜色素 変性症)	1錠 24日間	<p>投与開始 14日前</p> <p>投与開始日</p> <p>投与5日目</p> <p>投与8日目</p> <p>投与14日目</p> <p>投与22日目</p> <p>投与23日目</p> <p>投与24日目 (投与中止日)</p> <p>中止3日後</p> <p>日付不明</p> <p>中止9日目後</p> <p>日付不明</p> <p>中止86日後</p> <p>日付不明</p>	<p>主訴は咳、痰、鼻水にて近医受診。聴診異常なし。X線検査異常なし。急性気管支炎の診断にて治療開始。</p> <p>かぜ症状は改善するも咳がひどく、聴診にて喘鳴あり。気管支喘息と診断。モンテルカスト錠、ブデソニド、プレドニゾロン、イルソグラジンマレイン酸塩及びクラリスロマイシンの投与開始。</p> <p>クラリスロマイシンのみ投与中止。</p> <p>咳が完全に消失しないため、コデインリン酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩及び酸化マグネシウムの投与追加。</p> <p>イルソグラジンマレイン酸塩、コデインリン酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩及び酸化マグネシウムの投与中止。</p> <p>咳はかなり改善。皮疹が出現し拡大。セチリジン塩酸塩及びジフルプレドナートの投与開始。</p> <p>プレドニゾロンの投与中止。</p> <p>モンテルカスト錠、ブデソニド、セチリジン塩酸塩及びジフルプレドナートの投与中止。</p> <p>皮膚科を受診し、入院。プレドニゾロン 50mg/日の内服開始。皮膚生検の実施。表皮壊死の所見あり。</p> <p>38度以上の発熱あり。</p> <p>皮膚所見: 10%以上の多形紅斑、水疱・びらん、ニコルスキー現象あり。 粘膜所見: 結膜充血、眼脂、口唇びらん、陰部びらんを認める。 単純ヘルペスウイルス感染は不明、マイコプラズマ感染なし。単純ヘルペスウイルス2型-IgG抗体(EIA法)46.7。多臓器不全なし。</p> <p>症状軽快しないため、二重膜ろ過血漿交換を施行(2日間)。</p> <p>その後、ゆっくりと症状は軽快。</p> <p>退院。</p> <p>DLST 検査の実施。本剤の結果は S.I.114%で陰性。</p>
併用薬: ブデソニド、プレドニゾロン、イルソグラジンマレイン酸塩、クラリスロマイシン、コデインリン酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩、酸化マグネシウム、セチリジン塩酸塩、ジフルプレドナート					
出典: 未公表社内資料					

**[皮膚粘膜眼症候群]**

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)		
<p><u>スティーブンス・ジョンソン症候群</u></p> <p>報告された副作用 スティーブンス・ジョンソン症候群</p>	小児 女性	喘息 (マイコプラズマ気管支炎)	5mg 4日間	<p>投与開始 3 日前</p> <p>投与開始 2 日前</p> <p>投与開始日</p> <p>投与 3 日目</p> <p>投与 4 日目 (投与中止日)</p> <p>中止 1 日後</p> <p>中止 2 日後</p> <p>中止 4 日後</p> <p>中止 5 日後</p> <p>中止 6 日後</p> <p>日付不明</p>
<p>併用薬: クラリスロマイシン、チペピジンヒベンズ酸塩、テルブタリン硫酸塩</p>				
<p>出典: 未公表社内資料</p>				

## [多形紅斑]

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)			
多形紅斑 報告された副作用 多形紅斑	幼児 男性	喘息	4mg 2日間	投与開始 8日前	喘息のため、プロカテロール塩酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩及びL-カルボシステインの投与開始。
				投与開始日	喘鳴反復するため、モンテルカスト細粒 4mg の投与開始。
				投与 2 日目	夜になり、大腿～腹部に発疹出現。夜間、他院受診。”じんましん様発疹”を疑う。
				投与 3 日目 (投与中止日)	多形紅斑 1～50mm の発赤と一部に膨隆疹多数あり。下半身の全皮膚面の 1/2 以上をしめる。掻痒感なし。一部色素沈着あり。多形紅斑と診断。本剤の副作用と考え、本剤のみ投与中止。その他の処置なし。 同日夜、発疹全身に広がり、一部紫色となる。他院受診。血液検査異常なし。ケトチフェンフマル酸塩経口、クロタミン配合軟膏の投与開始。
				中止 4 日後	発疹やや軽快するも、一部の色素沈着、ほぼ全身に発赤残る。発赤はφ50mm 前後の辺縁明瞭な発赤。膨隆なし。掻いた跡なし。 経過が思わしくないため、プレドニゾン 15mg 3錠×2回/日処方。
				中止 6 日後	発疹かなり消失したため、ケトチフェンフマル酸塩 DS 0.6g×2回/日の投与開始。
				中止 13 日後	発疹ほぼ消失。
併用薬:プロカテロール塩酸塩、チペピジンヒベンズ酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩、L-カルボシステイン					
出典:未公表社内資料					

## [脱毛]

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)			
脱毛 報告された副作用 脱毛	40歳代 女性	喘息	10mg 245日間	投与開始日	喘息のためモンテルカスト錠 10mg の投与開始。
				投与 5 日目	シクレソニド投与開始。
				投与 218 日目	この頃から脱毛多し。 (頭部全体にわたり、通常の脱毛の3倍以上)
				投与 245 日目 (投与中止日)	本剤投与中止。
				中止 57 日後	脱毛はなくなり、症状改善。
併用薬:シクレソニド					
出典:未公表社内資料					

## 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。
2. 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。

#### 【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。
- (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。

##### 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)

#### 【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。

##### 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)、 $\gamma$ -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。
- 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** (頻度不明)  
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。

## (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、夢遊症、失見当識
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、 $\gamma$ -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

## 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

### <気管支喘息>

- 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。
- 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。
- 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。

## 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。

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。

## 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) 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。

#### 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）

### 【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。

#### 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)、 $\gamma$ -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。

##### 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（頻度不明）

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。



## (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、夢遊症、失見当識
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、 $\gamma$ -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、 <u>疲労</u> 、 <u>脱毛</u>

## 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。

## 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。

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。

## 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) 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。
- (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)3A4及び2C9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。

#### 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）、 $\gamma$ -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。
- 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**（頻度不明）  
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。
- (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
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、脱力、疲労、脱毛

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。  
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。