

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

2014年9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四丁目6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）

全製剤 共通 _____ : 自主改訂

改 訂 後				改 訂 前			
(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。				(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。			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1%以上～1%未満	0.1%未満	頻度不明
筋骨格系	略			筋骨格系	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、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	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

2. 改訂理由

自主改訂

3. 副作用の（2）その他の副作用

外国及び国内の副作用報告が集積されたことから、『遺尿』を「その他の副作用：その他」の項に追記致しました。なお、『遺尿』は主に小児において認められました。

また、発現頻度の「0.1%以上～1%未満」の記載を「0.1～1%未満」に記載整備しました。

●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. 233」2014年10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
 受付時間: 9:00-17:00 (土・日・祝日を除く)

3. 副作用発現症例

[遺尿症例]

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 (発現日)	経過及び処置・転帰
遺尿 報告された 副作用: 夜尿	10歳未満 男児	気管支喘息 (水腎症疑い)	4mg 8日間	投与開始日 (発現日)	気管支喘息と診断し、本剤の投与開始。投与後から夜尿が持続。
				投与8日後 (投与中止日)	本剤投与を中止したところ、夜尿が治まった。
			再投与 4mg 2日間	再投与開始日 (中止2日後)	本剤を再開。再度夜尿を認めた。
				再投与2日後 (再投与中止日)	本剤を中止したところ、夜尿も治まった。
併用薬: なし					
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

【効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

<気管支喘息>

通常、成人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。

<アレルギー性鼻炎>

通常、成人にはモンテルカストとして5~10mg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. 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)2C8/2C9 及び 3A4 で代謝される。

【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)、 γ -GTP 上昇(463 例中 9 件)、AI-P 上昇(476 例中 8 件)等であった。(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 3,891 例中 94 例(2.4%)に 116 件(臨床検査値異常を含む)の副作用が認められ、主な副作用は、肝機能異常、LDH 増加、AI-P 上昇、発疹各 8 件(0.2%)、癢痒症 6 件(0.2%)であった。(再審査終了時)

<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)

国内で実施された製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)における安全性評価対象 1,365 例中 9 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、主な副作用は、傾眠 2 件(0.1%)、全身性癢痒症 2 件(0.1%)であった。(再審査申請時)

(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。

(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。

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	皮疹、癢痒	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、感作、激越、振戦、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、AI-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。]

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。

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

【効能・効果】
気管支喘息

【用法・用量】
通常、6 歳以上の小児にはモンテルカストとして 5 mg 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. 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る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る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)2C8/2C9 及び 3A4 で代謝される。

【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、尿中ウロビリリン陽性各 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）、ALP 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。
- (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。

	0.1～1%未満	0.1%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	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

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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。]

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

【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、

- (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。

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。

【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。(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、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、紫斑、蕁麻疹各1件(0.1%)であった。(再審査申請時)
(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、尿中ウロビリリン陽性各 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)、AI-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。

(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。

	0.1~1%未満	0.1%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	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

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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、AI-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。

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。