

使用上の注意改訂のお知らせ

指定医薬品
ロイコトリエン受容体拮抗剤
気管支喘息治療剤

2002年7月

キプレス錠10
キプレスチュアブル錠5
(モンテルカスト錠)



杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

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10・キプレスチュアブル錠5** について、「使用上の注意」を自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

今後、この製品のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くだ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）

改訂後			改訂前		
【使用上の注意】 2. 副作用 (2)その他の副作用			【使用上の注意】 2. 副作用 (2)その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明 ^(注)		0.1～5%未満	頻度不明 ^(注)
過敏症	皮疹	掻痒、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤	過敏症	皮疹	掻痒、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）	精神神経系	頭痛、傾眠	異夢、易刺激性、情緒不安、痙攣、不眠
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐	消化不良、 <u>口内炎</u> 、便秘	消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐	消化不良
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇		肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇	
その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫	筋痙攣を含む筋痛、出血傾向（ <u>鼻出血</u> 、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、倦怠感	その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫	筋痙攣を含む筋痛、出血傾向、挫傷
注)：自発報告あるいは海外において認められている。			注)：国内の臨床試験では認められず、自発報告あるいは海外において認められている。		

2. 改訂理由（自主改訂）

副作用（2）その他の副作用の項

国内及び海外の副作用症例に基づき、下記の副作用を新たに記載しました。

「幻覚」：海外，「めまい」（12例），「感覚異常（しびれ等）」（15例），「口内炎」（9例），「便秘」（8例），「鼻出血」（5例），「紫斑」（1例），「動悸」（21例），「頻尿」（6例），「倦怠感」（9例）

注）（ ）内の報告例数は、国内で報告されたモンテルカスト錠（キプレス[®]錠及びシングレア[®]錠）、モンテルカストチュアブル錠（キプレス[®]チュアブル錠及びシングレア[®]チュアブル錠）の合計症例数です。

なお、モンテルカスト錠、モンテルカストチュアブル錠は2001年8月末の販売開始から2002年4月末までに、それぞれ約83,000人、約25,000人の患者さんに投与されたと推定されます（出荷数量より算出）。

次ページに副作用の発現症例を掲載しておりますのでご参照下さい。

なお、これらの症例は、市販直後調査期間中を含めて、モンテルカスト錠及びモンテルカストチュアブル錠の投与と関連して報告された自発報告症例です。

改訂内容につきましては、日本公定書協会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.111」2002年8月に掲載されます。

副作用発現症例

[幻覚]

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)		
10歳代 (15歳未満) 女性	喘息 (ペニシリンアレルギー)	5 mg 4日間	投与開始日 : 本剤(モンテルカストチュアブル錠5)投与開始。 幻覚及び散瞳が発現。 投与2日目 : 本剤投与中断。同日内に幻覚及び散瞳回復。 (20日間中断) 再投与開始日 : 本剤投与再開。 再投与2日目 : 幻覚及び散瞳が再発。本剤投与中止。同日内に、幻覚及び散瞳回復。(累積投与期間4日間)
併用薬: サルブタモール、プロピオン酸フルチカゾン、サルメテロール			

[めまい]

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)		
50歳代 女性	気管支喘息 (アレルギー性鼻炎) (アレルギー性結膜炎)	10 mg 8日間	投与開始日 : 本剤(モンテルカスト錠10)投与開始。 投与2日目までは特に異常なし。 投与3日目 : 夕方より、嘔気から嘔吐、下痢が始まり、夜には軽度の回転性めまいが加わった。カゼ、疲れと思い、本人からの申告なし。 投与6日目 : 同症状の訴えがあったが、軽快中とのことで様子を見るように指示。 投与8日目 : 再び増悪し、下痢(水様)、嘔吐2回/日、明らかな回転性めまいとなったため、本剤服用中止を指示。 (投与中止日) 中止2日後 : 同症状は全て消失した。
併用薬: 塩酸プロカテロール、イブジラスト点眼			

[感覚異常(しびれ等)]

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)		
10歳未満 男性	気管支喘息	5 mg 1日間	投与開始日 : 20:00に本剤(モンテルカストチュアブル錠5)を服用。 (投与中止日) 中止1日後 : 午前2時頃、両上肢の痛み、しびれを訴え、起きて泣き始める。 親がさするなどしたが、症状は消失せず、徐々に両下肢へも痛み、しびれを訴える様になる。朝方6時頃までこの状態が続いた。昼間は外出したが、本人は症状を強く訴えなかったが、軽いしびれは残存していた。 中止2日後 : 症状消失。 中止3日後 : 患者来院。 本剤以外の併用薬とフマル酸ケトチフェンを投与。以後、副作用等はなく継続治療中。
併用薬: カルボシステイン、塩酸マブテロール、ヒベンズ酸チペピジン、テオフィリン			

[口内炎]

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)		
10歳未満 男性	気管支喘息 (アレルギー性鼻炎)	5 mg 13日間	投与開始日 : 気管支喘息に対し、本剤（モンテルカストチュアブル錠5）投与開始。 投与9日目 : 口内炎発現。トリアムシノロンアセトニド軟膏塗布。 投与13日目 (投与中止日) : 来院。喘息発作軽快と判断し、本剤投与中止。 中止8日後 : 口内炎回復。
併用薬：テオフィリン、塩酸プロカテロール			

[便秘]

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)		
10歳未満 女性	気管支喘息	5 mg 61日間	投与開始日 : 気管支喘息発作が頻回にみられた為、本剤（モンテルカストチュアブル錠5）、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入を追加投与。 投与25日目頃 : 便秘症発現。 投与36日目 : 酸化マグネシウム 0.5g/回 就寝前投与を開始するも、3日に1回しか排便がみられない。 投与43日目 : 酸化マグネシウム 1g/回に増量するも、排便回数は変わらず。 投与55日目 (3日間中断) : 本剤、一時投与中止（3日間）。 排便が毎日みられる様になる。 再投与開始日 : 本剤投与再開 再投与4日目頃 : 投与再開後4～5日で再び便秘（3～4日に1回）となる。 再投与6日目 (投与中止日) : 本剤投与中止。（累積投与期間61日間） 中止5日後 : 排便が毎日みられる様になる。
併用薬：テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、硫酸サルブタモール、プロピオン酸ベクロメタゾン、ツロブテロール			

[出血傾向（鼻出血、紫斑等）]

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)		
30歳代 男性	気管支喘息	10mg 4日間 5 mg 継続	投与開始日 : 本剤（モンテルカスト錠10）服用後、鼻出血が発現（服用後数時間内）。 その後4日間、本剤1錠服用を継続したところ、再び鼻出血が1回発現。更に動悸と、皮膚刺激感と思われる不快感（ピリピリ感）が発現。 投与5日目 : 本剤 1/2錠に半減して服用を継続。 その後、鼻出血は認めなかったが、動悸、皮膚刺激感は軽減するも、持続した。 喘息発作に対して著効を認めたので、1/2錠の服用をその後も継続。
併用薬：塩酸プロカテロール、プロピオン酸フルチカゾン			

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)		
20歳代 女性	気管支喘息	10 mg 5日間	投与3日前 : 気管支喘息軽度発作出現。 投与開始日 : 両肺喘鳴認め、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム+アミノフィリン点滴。本剤(モンテルカスト錠10)、塩酸アンブロキシロール、テオフィリン、プロピオン酸フルチカゾン吸入の投与開始。 投与2日目 : 軽度喘鳴残るため、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム+アミノフィリン点滴。点滴後両肺喘鳴消失。 投与3日目 : 2度鼻出血あり。 投与5日目 : 1度鼻出血があったため本剤内服中止。吸入ステロイド薬(投与中止日)のみとする。その後、鼻出血なし。

併用薬 : テオフィリン、塩酸アンブロキシロール、プロピオン酸フルチカゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、アミノフィリン

60歳代 男性	気管支喘息 (高脂血症) (急性胃炎) (肝機能障害)	10 mg 94日間	投与開始日 : 気管支喘息に対し本剤(モンテルカスト錠10)投与開始。 投与94日目(投与中止日) : 両腕に大小不定形の紫紅色の皮下出血様の皮疹出現。尿潜血あり。血圧 : 130/70mmHg、脈拍 : 73回/min、頭痛及び両足背に浮腫を認める。白血球 : 10,300/mm ³ 、ALT : 55IU/L、LDH : 412IU/Lの上昇を認める。発熱は認められず。食欲不振あり。本剤投薬中止。 中止5日後 : 皮疹、足背浮腫消失せず。心電図上 脈拍 : 58回/min、II、III、aVFのST-T異常及びV ₁ 、V ₂ でO・Sパターンを認め、硝酸イソソルビド投与。 中止10日後 : 足背の浮腫消失。血圧 : 130/70mmHg、胸部から背部にかけて不快感を訴える。皮疹は少し退色の傾向を示す。 中止14日後 : 皮疹の出血傾向が減少。食欲回復。
------------	--	---------------	---

臨床検査値

項目名	単位	投与163日前	投与18日前	投与94日目	中止5日後	中止10日後
体温	℃	36.5	36.6	36.7		
収縮期血圧	mmHg	140	150	130		130
拡張期血圧	mmHg	90	90	70		70
脈拍	回/min	72		73	58	
赤血球数	10000/ μ L	425	427	460		
ヘモグロビン	g/dL	13.7	13.3	14.8		
ヘマトクリット	%	40.0	39.5	44.1		
血小板数	10000/ μ L	26.3	18.6	22.6		
白血球数	/mm ³	8600	8600	10300		
好中球	%			60.0		
好酸球	%			1.0		
好塩基球	%			0.0		
リンパ球	%			27.0		
単球	%			7.0		
AST	IU/L	22	32	32		
ALT	IU/L	11	36	55		
Al-P	IU/L			168		
LDH	IU/L	386	334	412		
γ -GTP	IU/L	9	134	32		
総コレステロール	mg/dL	211.0	319.0	253.0		
総蛋白	g/dL	6.8	5.8	5.9		
血清クレアチニン	mg/dL	0.9	1.7	0.8		
K	mEq/L	3.6	3.1	4.3		
尿蛋白		-	-	-		
尿糖		-	-	+		
尿潜血		-	-	+		

併用薬 : 塩酸アンブロキシロール、テオフィリン、デキサメタゾン、塩酸プロカテロール、アミノフィリン、ツロブテロール、メトクロプラミド、プロヘパール、総合消化酵素剤

[動悸]

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)		
10歳代 (15歳以上) 女性	気管支喘息 (アレルギー性鼻炎)	10 mg 5日間	投与開始日 : 気管支喘息に対し本剤 (モンテルカスト錠 10) 投与開始。 投与 4 日目 (投与中止日) : 電車乗車中に動悸発現し、座り込む。本剤投与中止。その後回復。 再投与開始日 (中止 12 日後) : 患者自ら本剤を服用。動悸再度発現。本剤投与中止 (累積投与期間 5 日間)。その後回復。
併用薬 : テオフィリン、プロピオン酸ベクロメタゾン			
70歳代 男性	気管支喘息 (腰痛)	10 mg 8日間	投与開始日 : 本剤 (モンテルカスト錠 10) 1 錠を就寝前に投与開始。血圧 132/80mmHg。 投与 8 日目頃 (投与中止日) : 1 週間目頃より動悸(胸のつまる感じ)を感じる様になった。自分で本剤服用を中止。 中止 1 日後 : 動悸は直ちに軽快消失した。
併用薬 : 複合ビタミン B 剤、プロピオン酸ベクロメタゾン、塩酸バカンピシリン、PL 顆粒、テオフィリン			

[頻尿]

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)		
70歳代 女性	気管支喘息 (気管支拡張症) (高血圧症)	10 mg 14日間	投与開始日 : 気管支喘息に対し本剤 (モンテルカスト錠 10) 投与開始。 投与 2 日目 : 頻尿、多尿発現。特に夜間、1 時間から 1 時間半毎に尿意あり、睡眠を阻害。尿蛋白(±)、尿糖(-)、尿潜血(-)。 投与 14 日目 (投与中止日) : 本剤投与中止。 中止 2 日後 : 回復。
併用薬 : ニルバジピン、塩酸アンブロキシロール、ジプロフィリン/塩酸メトキシフェナミン/ノスカピン/マレイン酸クロロフェニラミン			

[倦怠感]

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)		
50歳代 女性	気管支喘息 (急性気管支炎)	10 mg 1日間	投与開始日 : 気管支喘息に対し、本剤 (モンテルカスト錠 10) 投与開始。真夜中より全身の何とも形容し難い倦怠感あり。翌日まで持続。本剤投与中止。 中止 2 日後 : 症状回復。
併用薬 : テオフィリン、ツロブテロール、塩酸セフカペンピボキシル、塩酸プロカテロール、オウヒエキス			

★改訂後の「使用上の注意」は次の通りです。

【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

【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（キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5）、保護者又はそれに代わり得る適切な者（キプレスチュアブル錠 5）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（キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5）、保護者又はそれに代わり得る適切な者（キプレスチュアブル錠 5）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. 副作用

・キプレス錠 10

国内で実施された臨床試験において、523 例中 46 例（8.8%）、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 49 例（9.4%）、80 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇 14 件、 γ -GTP 上昇 9 件、Al-P 上昇 8 件等であった。（承認時）

（参考）

外国で実施された長期投与試験において、622 例中 57 例（9.2%）、79 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 19 件（3.1%）、腹痛 5 件（0.8%）、下痢 3 件（0.5%）、口渇 3 件（0.5%）、発疹 3 件（0.5%）等であった。臨床検査値の異常変動は、3 例（0.5%）、7 件に認められ、主なものは ALT（GPT）上昇 2 件等であった。

・キプレスチュアブル錠 5

国内で実施された臨床試験において、48 例中 1 例に蕁麻疹様皮疹の副作用が認められた。（承認時）

（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、安全性評価対象 172 例中 10

例（5.8%）に 13 件の副作用が認められた。主な症状は頭痛 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、1 例（0.6%）に総ビリルビン上昇が認められた。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状（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。

2) 血管浮腫（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。

注）自発報告あるいは海外において認められている。

(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 ^(注)
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	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）
消化器系	下痢、腹痛、胃不快感、胸やけ、嘔気、嘔吐	消化不良、口内炎、便秘
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇	
その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫	筋痙攣を含む筋痛、出血傾向（鼻出血、紫斑等）、挫傷、動悸、頻尿、倦怠感

注）自発報告あるいは海外において認められている。

3. 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。〕

(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。〕

4. 小児等への投与

(1) 6 歳以上の小児に対しては、5 mg チュアブル錠を 1 日 1 回就寝前に投与すること。（キプレス錠 10）

(2) 6 歳未満の幼児、乳児、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していない。

〔使用経験がない。〕（キプレス錠 10、キプレスチュアブル錠 5）

5. 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。