

使用上の注意改訂のお知らせ

2013年8月

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

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)

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)

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

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）

————— : 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。		
	0.1～5%未満	頻度不明		0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	略		過敏症	略	
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、集中力低下、記憶障害、せん妄	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	略		消化器系	略	

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、『集中力低下』、『記憶障害』、『せん妄』を「その他の副作用:精神神経系」の項に追記致しました。

●DSU の掲載

改訂内容につきましては、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. 222」2013 年 8 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

[集中力低下症例] (外国症例)

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)			
集中力障害 報告された 副作用: 集中力障害、 健忘	小児 男児	気管支喘息 (気管支過敏) 家族歴(姉): 短期記憶障害、 集中困難	5 mg/日 不明 再投与 5 mg/日 不明	投与開始日	本剤の投与開始。
				日付不明 (発現日)	患児は、学校で問題が散見され、ストレス、健忘及び集中困難を感じていた。
				日付不明	学校を 1 週間休む。感染症を疑うが、免疫系の検査はほぼ正常、胸部 X 線も異常なし。短期記憶障害及び集中力低下に関する検査結果は正常。
				日付不明 (投与中止日)	本剤の投与中止。
				中止 2 日後	集中力障害及び記憶障害は回復。学校での様子は、劇的に改善。
				再投与開始日	本剤を再投与。
				日付不明 (再発日)	集中力障害が再発。
				日付不明 (再投与中止日)	本剤投与中止
			日付不明	集中力は回復。	
併用薬: プデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、セチリジン塩酸塩					
出典: 未公表社内資料					

[記憶障害症例] (外国症例)

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)			
記憶障害 報告された 副作用: 記憶障害	小児 男児	喘息 (不明)	5 mg/日 不明 再投与 5 mg/日 不明	投与開始日	本剤の投与開始。
				日付不明 (発現日)	記憶障害が発現。
				日付不明 (投与中止日)	本剤の投与中断。記憶障害は回復。記憶障害に対して心理学者と精神科医による検査実施(詳細不明)。
				再投与開始日	本剤を再投与。
				日付不明 (再発日)	記憶障害が再発。
			日付不明 (再投与中止日)	その後、本剤投与中止。記憶障害は回復。	
併用薬: 不明					
出典: 未公表社内資料					

*小児: 7 歳以上 15 歳未満

[せん妄症例]

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・投与中 止日)	経過及び処置・転帰
せん妄 報告された 副作用: せん妄、興奮、 異常行動	幼児 女児	咳・喘鳴 (喘息性気管支 炎)	4 mg/日 1 日間 再投与 4 mg/日 2 日間	投与開始日 (発現日・投与中 止日)	就寝前、本剤の投与開始。 同日夜、興奮し起きてしまった。せん妄、異常行動発現。投与中 止。
				中止 1 日後	興奮も発現しなかった。興奮、せん妄、異常行動は回復。
				再投与開始日 (発現日)	中止から約 5 カ月後、就寝前に本剤を再投与。発熱なし。 同夜、興奮して起きて、訳のわからないことを言った。 消されたテレビに向かってしゃべっていた。この行動が一晩に 2 回起きた。
				再投与 2 日目 (投与中止日)	就寝前に本剤を投与。前夜と同様の症状が発現。本剤投与中 止。
				中止 1 日後	翌夜、症状は無かった。興奮、せん妄、異常行動は回復。 その他の薬は継続しているが、その後、患者に異常なし。
併用薬: チペジンヒベンズ酸塩、アリメマジン酒石酸塩、セネガ、桜皮エキス、ツロプテロール、カルボシステイン、 コデインリン酸塩水和物					
出典: 未公表社内資料					

*幼児: 1 歳以上 7 歳未満

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＞

- 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。
- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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）
- 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。
- 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。（「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

＜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、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、集中力低下、記憶障害、せん妄
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。]

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 5mg 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 4mg 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。

- (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。〔「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

・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

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>

- 本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。
- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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〕

(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、集中力低下、記憶障害、せん妄
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

	0.1~5%未満	頻度不明
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)、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

(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 4 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) 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。

(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。

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。

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。

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、集中力低下、記憶障害、せん妄
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。