

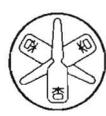
——— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 ———

# 使用上の注意改訂のお知らせ

指定医薬品  
気管支喘息・脳血管障害改善剤

2003年10月

## ケタス<sup>®</sup>カプセル10mg



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、この度弊社のケタス<sup>®</sup>カプセル10mg 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) ——— : 事務連絡(平成15年9月24日付)に基づく改訂

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) 血小板減少：血小板減少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>肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、<math>\gamma</math>-GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害や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。</u></p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>血小板減少：血小板減少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>項目追加</p>

### 2. 改訂理由

従来、「その他の副作用」の項に「AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン等の上昇」を記載し注意を喚起しておりましたが、AST(GOT)、ALT(GPT)が500 IU/L を超える症例やビリルビン値が20 mg/dL を超える症例など、重篤な症例が集積されてきました。

今回、さらなる注意喚起を行うべく「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追加致しました。

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. 123」2003年10月に掲載されます。

## 副作用発現症例

### [肝機能障害、黄疸]

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)			
80歳代 女性	慢性硬膜下血腫再発 予防 脳梗塞  (頭痛) (薬剤性胃炎)	30mg 11日間	投与3日前 投与2日前 投与1日前 投与1日目 投与4日目 投与6日目 投与8日目 投与11日目 中止2日目 中止3日目 中止4日目 中止8日目 中止10日目 中止14日目 中止37日目	入院。 穿頭ドレナージ手術(全身麻酔:笑気ガス、セボフルラン、プロポフォール、リドカイン) 手術翌日の採血、症状に異常なし。 (GOT:29、GPT:17、ALP:246、 $\gamma$ -GTP:45、T-bil:0.6) 本剤3カプセル(3 $\times$ )処方。 同時に術後の頭痛に対してロキソプロフェンナトリウム、テブレノン頓用処方。 採血データで突然、肝機能障害、高ビリルビン血症出現。 (GOT:504、GPT:511、ALP:1274、 $\gamma$ -GTP:557、T-bil:2.1) 一旦退院。投与4日目~6日目の間特に処置は無し。 発熱と黄疸のため再入院。(全身倦怠感、掻痒感著明) (GOT:139、GPT:172、ALP:1062、 $\gamma$ -GTP:337、T-bil:4.4) 本剤服用中止。 加療(グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、グルタチオン投与) GOT:31、GPT:45、ALP:741、 $\gamma$ -GTP:142、T-bil:5.8 患者の強い希望により一時退院。 さらに黄疸増強のため再々入院となる。 MRCP検査、大きな異常なし。 腹部エコー検査で、大きな異常なし。 掻痒に対する対症療法のみで経過観察。 中止35日目の採血データで改善も認め、黄疸、倦怠感、掻痒感も改善傾向となったため、退院となった。 DLST、ウイルス検査未施行。

併用薬:ロキソプロフェンナトリウム、テブレノン

検査項目名(単位)	施設正常値	投与1日前	投与4日目	投与8日目	中止2日目	中止7日目	中止35日目
GOT(IU/L)	10-40	29	504	139	31	33	41
GPT(IU/L)	5-40	17	511	172	45	20	28
$\gamma$ -GTP(IU/L)	<60	45	557	337	142	87	25
ALP(IU/L)	80-260	246	1274	1062	741	743	414
LDH(IU/L)	230-460	-	-	-	-	415	274
総ビリルビン(mg/dL)	0.2-1.0	0.6	2.1	4.4	5.8	8.9	2.0

### [肝機能障害]

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 男性	脳梗塞後遺症  (高血圧) (不眠症)	30mg 77日間	投与1日目  投与63日目 投与77日目  中止1日目 中止4日目  中止14日目 中止16日目	初診、血液検査は行っていないが、特に肝機能異常を思わせる所見はなかった。 高血圧、脳梗塞後遺症の診断にてカンデサルタンシレキセチル(1錠)、本剤(3カプセル)投薬。 右脚が挙上困難。力が入らないので歩行が困難の訴えあり。 全身倦怠感、食欲不振を訴え来院。 GOT、GPT上昇あり。 血液検査にてGPT:957、GOT:634、LDH:404 肝機能障害にて総合病院紹介。 総合病院受診。 GOT:689、GPT:973、LDH:414と高値。 入院(精査目的) 以後、ナトリウム・カリウム・マグネシウム配合剤 200mL + グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤1アンプル 12日間投与。 GOT:38、GPT:14と低下。 退院。

併用薬：カンデサルタンシレキセチル、クロチアゼパム

検査項目名 (単位)	投与 77日目	中止 1日目	中止 4日目	中止 5日目	中止 7日目	中止 11日目	中止 14日目
GOT(IU/L)	634	689	445	281	103	41	38
GPT(IU/L)	957	973	743	560	305	113	14
LDH(IU/L)	404	414	325	213	168	155	141
AI-P(IU/L)			365	315	280	262	242
γ-GTP(IU/L)			145	134	125	116	110
総ビリルビン(mg/dL)		1.2	1.2	1.2	1.1	0.8	0.8
ビリルビン分画直接(mg/dL)			0.3				
ビリルビン分画間接(mg/dL)			0.9				

### [肝障害]

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	眩暈症  (慢性胃炎) (高血圧) (椎骨脳底動脈循環不全)	30mg 51日間	投与19日前 投与1日目  投与6日目 翌月  投与51日目  中止1日目  中止3日目  中止13日目  中止16日目 中止46日目	眩暈症、陈旧性橋梗塞にて当院脳神経外科入院。 症状改善目的で本剤3カプセルとレバミピド3錠を分3食後 で投与開始。 当院脳神経外科退院。 食思不振と全身倦怠感が出現した。 (これらの症状は肝機能の改善とともに改善をみとめるため、 肝障害の随伴症状と考える。) 脳神経外科定期受診時、著明な黄疸を指摘され、血液検査を 施行。T-Bil: 23.1、GOT: 443、GPT: 330をはじめとする 肝機能障害を認めため内科紹介。同日昼より内服薬はすべて 中止した。 入院後施行した腹部エコー、CTでは胆管の閉塞をみとめず。 (尚、入院当日、血液検査は2回施行しており、午前中外来 ではT-Bil: 23.1、夕の入院後にはT-Bil: 22.9を示した。) 受診時より閉塞性黄疸よりむしろ胆汁うっ滞型肝障害による 黄疸が疑われたため、ウルソデオキシコール酸6錠(計 600mg)分3食後を開始した。 内視鏡的逆行性胆管膵管造影でも異常所見はみとめなかつた。 肝機能は徐々に改善傾向をみとめ、GOT/GPT: 70/50、 T-Bil: 10.4。 食欲と全身倦怠感も改善した。 軽快。 当院を退院。

併用薬：レバミピド、クロチアゼパム、カリジノゲナーゼ、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジフェニドール

検査項目名 (単位)	施設 正常値	投与 90日前	投与51日 目午前	投与51日 目午後	中止 3日目	中止 13日目	中止 17日目	中止 24日目	中止 35日目	中止 39日目
総ビリルビン(mg/dL)	0.3-1.2	0.5	23.1	22.9	17.3	10.4	8.6	5.8	3.5	3.3
ビリルビン分画直接 (mg/dL)	0-0.4		15.3		11.9					
AI-P(IU/L)	70-265	183	488		348	270	243	234	231	255
AST(GOT)(IU/L)	8-36	20	443		202	70	60	46	31	29
ALT(GPT)(IU/L)	5-33	12	330		175	50	39	25	15	14
LDH(IU/L)	90-240	156	281		196		162	153	167	171
γ-GTP(IU/L)	15-72	36	466		307	115	89	67	52	51

★ 改訂後の「使用上の注意」は以下の通りです

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

頭蓋内出血後、止血が完成していないと考えられる患者  
[止血の完成を遅らせるおそれがある。]

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 脳梗塞急性期の患者  
[症状が悪化するおそれがある。]

(2) 肝機能障害のある患者

(3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 気管支喘息に使用する場合、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発作を速やかに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。

(2) 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者で、本剤投与によりステロイド剤の減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。

3. 副作用

気管支喘息及び脳血管障害の両領域において、総症例14,968例中、507例(3.39%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は食欲不振87例(0.58%)、嘔気84例(0.56%)、AST(GOT)上昇45例(0.30%)、ALT(GPT)上昇53例(0.35%)、 $\gamma$ -GTP上昇54例(0.36%)であった。(再評価終了時)

(1) 重大な副作用

1) 血小板減少：血小板減少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) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害や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

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>(注)</sup>	発疹	掻痒感 等
精神神経系	めまい、頭痛	振戦、不眠、眠気、ぼつとする 等
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良	腹部膨満感、下痢、胃潰瘍 等
循環器		心悸亢進、起立性低血圧、ほてり
血液		貧血、白血球減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTPの上昇	総ビリルビン等の上昇
その他		倦怠感、耳鳴、顔面浮腫、浮遊感、味覚異常 等

注) 発現した場合には投与を中止すること

4. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

5. 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投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット)において、新生児の発育遅延等が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

(1) 調剤時：本剤は徐放性製剤であるため、カプセル内容物を取り出して調剤しないこと。

(2) 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。]