

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

ケタス[®]カプセル10mg

99-13
平成11年8月



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[®]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（下線部追加）

———：医薬安第98号（平成11年8月20日付）に基づく改訂

改 訂 後	改 訂 前
2. 副作用 (1) <u>重大な副作用</u> <u>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。</u>	項目追加

2. 改訂理由

国内において本剤を投与された患者で、血小板減少を発現した症例が報告されたため、[副作用]の項に「重大な副作用」を新たに設け、追加記載することに致しました。

以下に血小板減少発現症例を紹介致します。

No.	患 者		1日投与量 (投与期間)	ケタス 投与経過	経過及び処置
	性 年齢	使用理由 (合併症)			
1	男性 78歳	多発性脳梗塞 (肺炎)	20mg (92日間)	投与92日目 (中止1日)	血小板減少出現 (PLT: $1.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、下肢に点状出血 PT: 11.4sec、APTT: 32.2sec、 フィブリノーゲン: 402.1mg/dL、FDP: $10 \mu\text{g/mL}$ 全薬剤投与中止 メシル酸ガベキサート投与開始 右下肺に肺炎あり、抗生剤投与開始
				中止4日目	血小板輸血 10U/日
				中止5日目	血小板輸血 10U/日、PLT: $4.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$
				中止8日目	PLT: $8.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$
				中止11日目	PLT: $9.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$
				中止15日目	PLT: $14.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、回復
				血液検査値	投与92(中止1)日目 中止5日目 中止8日目 中止15日目
2	男性 91歳	脳梗塞 高血圧 (神経因性膀胱)	30mg (15日間) (再投与198日間)	投与57日前 投与29日前 投与1日目 投与3日目 投与10日目 投与15日目	高血圧と診断され、塩酸イミダプリルを投与開始 脳梗塞をきたし右不全麻痺 ケタス投与開始 ペントキシフィリン投与開始 血圧降下不十分のためベシル酸アムロジピンの併用開始 アニラセタム投与により神経昂揚をきたし、ケタスと共に投与中止
				再投与1日目 再投与50日目 再投与159日目 再投与191日目 再投与198日目	ケタス投与再開(投与中止より40日後) 塩酸イミダプリルを中止し、塩酸ベナゼプリルに変更 塩酸プロピベリン投与開始 意識レベル低下、身体の動きが悪くなり、他院へ入院 白血球減少症および血小板減少症が認められた(家族の陳述) 肺炎にて死亡
				血液検査値	投与53日前 再投与191日目
				PLT ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	— 1.3
				WBC ($/\mu\text{L}$)	7300 700
				併用薬	塩酸ベナゼプリル、塩酸プロピベリン、ベシル酸アムロジピン、ペントキシフィリン、塩酸イミダプリル
				血液検査値	投与4年22日目 投与5年42日目 投与中止1日目 投与中止12日目
3	男性 73歳	高血圧症 (一過性脳虚血発作)	30mg (5年45日間)	投与5年42日目 投与5年45日目 (中止1日目) 中止12日目	血小板数 $1.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ に減少 使用薬剤全て中止 回復傾向
				血液検査値	投与4年22日目 投与5年42日目 投与中止1日目 投与中止12日目
				PLT ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	21.3 1.9 2.2 3.6
				RBC ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	467 483 499 481
				WBC ($/\mu\text{L}$)	6900 8500 7900 7100
				Hb (g/dL)	15.3 15.0 15.8 15.4
				Ht (%)	45.7 45.5 47.1 45.3
				併用薬	塩酸ニカルジピン、アスピリン・アスコルビン酸

No.	患 者		1日投与量 (投与期間)	ケタス 投与経過	経過及び処置				
	性 年齢	使用理由 (合併症)							
4	男性 71歳	脳梗塞 閉塞性動脈硬化症 心筋梗塞 (糖尿病)	30mg (4日間)	投与11年前 投与5年前	グリクラジド、イコサペント酸エチル投与で糖尿病治療開始 1回目心筋梗塞発症、体外式ペースメーカー装着、心臓カテーテル施行、アスピリン・アスコルビン酸、塩酸ジルチアゼム、ニコランジル、硝酸イソソルビド、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、塩酸ラニチジンの薬物治療開始				
				投与3年前	2回目心筋梗塞後狭心症発症、冠動脈一大動脈バイパス手術、薬物治療継続				
				投与2年6ヵ月前	梗塞後狭心症再度発現、治療薬にニフェジピン、硝酸イソソルビド（テープ製剤）追加、糖尿病コントロール不良				
				投与1年前 投与1日目	治療薬にトログリタゾン追加、糖尿病コントロール比較的良好 左片麻痺発症、CT、MRIにて右放線冠に脳梗塞を認める ケタス、オザグレルナトリウム、濃グリセリン・果糖、デキストラン、シチコリン投与及び高酸素治療開始、麻痺は回復傾向示す				
				投与4日目 中止1日目	夜 体温37.2℃、顔面紅潮（±） 夜半 発熱（39.7℃）と悪寒、尿失禁、顆粒球及び白血球減少発現、PLT： $4.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 早朝 嘔吐、呼吸困難、著明なアシドーシス発現 昼 死亡				
				血液検査値		投与36日前	投与2日目	中止1日目	
				PLT（ $\times 10^4 / \mu\text{L}$ ）	17.7	18.3	4.2		
				RBC（ $\times 10^4 / \mu\text{L}$ ）	416	427	406		
				WBC（ $/ \mu\text{L}$ ）	8100	6400	800		
				Hb（g/dL）	12.7	13.4	12.8		
Ht（%）	40.5	41.1	39.8						
併用薬		グリクラジド、イコサペント酸エチル、アスピリン・アスコルビン酸、塩酸ジルチアゼム、ニコランジル、硝酸イソソルビド、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、塩酸ラニチジン、ニフェジピン、硝酸イソソルビド（テープ製剤）、トログリタゾン、オザグレルナトリウム、濃グリセリン・果糖、デキストラン、シチコリン							
5	男性 88歳	慢性脳循環障害 慢性気管支炎	30mg (1年112日間)	投与5ヵ月目 投与1年47日目	在宅酸素療法を開始 急性呼吸器感染発症 併用薬に加え硫酸イセバマイシン、セフトチブテン、塩酸アンブロキシソール投与				
				投与1年95日目 投与1年112日目	皮下出血、その他出血傾向を示す症状なし、結核菌陰性 10時 呼吸困難、血痰出現、酸素吸入にて一旦軽減 11時30分 再度呼吸困難が出現、チアノーゼを認めたため救急外来受診、酸素カテーテル施行 四肢に点状出血斑、紫斑を著明に認める、血痰増加 血小板減少（ $2000 / \mu\text{L}$ ）、濃厚血小板10U輸血 酸素、10L/分で経過観察したが改善せず 喀痰の細菌検査（+）、常在菌と判定 未明 死亡（急性呼吸不全）				
				血液検査値		投与11日前	投与1年27日目	投与1年64日目	投与1年112日目
				PLT（ $\times 10^4 / \mu\text{L}$ ）	18.5	20.7	7.4*	0.2	
				RBC（ $\times 10^4 / \mu\text{L}$ ）	436	419	410	412	
				WBC（ $/ \mu\text{L}$ ）	5600	5100	5000	6300	
				Hb（g/dL）	14.1	13.4	13.1	13.6	
				Ht（%）	42.3	42.4	40.2	41.7	
				併用薬		ペントキシフィリン、塩酸イトブリド、混合ビタミン剤、アデノシン三リン酸二ナトリウム、水酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム、納豆菌配合消化酵素製剤、塩化リゾチーム、センナエキス			

*：血小板凝集のため、参考値

【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。]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

脳梗塞後遺症、脳出血後遺症の場合

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

【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14,852例中、483例(3.25%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は嘔気83例(0.56%)、食欲不振79例(0.53%)、GOT上昇43例(0.29%)、GPT上昇50例(0.34%)、 γ -GTP上昇52例(0.35%)であった。

(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

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) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹	掻痒感 等
精神神経系	めまい、頭痛	振戦、不眠、眠気、ぼっとする 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、はてり
血液		貧血、白血球減少
肝臓	GOT、GPT、Al-P、 γ -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。]