

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。

添付文書改訂のお知らせ

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

キプレス[®]チュアブル錠5

キプレス[®]細粒4mg

モンテルカストナトリウムチュアブル錠

モンテルカストナトリウム細粒

2008年2月

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5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チュアブル錠5・キプレス細粒4mgについて、添付文書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。

『アレルギー性鼻炎』の効能・効果追加は成人に対してです。

小児用であるキプレスチュアブル錠5及びキプレス細粒4mgには適応がありませんのでご注意ください。

キプレスチュアブル錠5【使用上の注意】の改訂内容

_____ : 自主改訂

改訂後	改訂前
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。</p> <p>2. <u>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5mgとモンテルカストフィルムコーティング錠5mgをそれぞれ相互に代用しないこと。</u></p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤は、口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること。</p>

改訂後	改訂前						
<p>【使用上の注意】</p> <p>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)3A4 及び 2C9 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)</p> <p>(1)【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="172 383 791 607"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>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)</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 副作用</p> <p>・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(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。</p> <p>・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。</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>(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。]</p>	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)	<p>項目追加</p> <p>2. 副作用</p> <p>・小児 国内で実施された臨床試験において、96例中2例(2.1%)、2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件であった。(治験時)</p> <p>(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。</p> <p>・成人(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%)、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)</p> <p>4. 小児等への投与</p> <p>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。]</p>
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)					

キプレスチュアブル錠5 【使用上の注意】の改訂理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

・ 2

モンテルカストフィルムコーティング錠5mgとモンテルカストチュアブル錠5mgは生物学的に同等ではないため、6歳以上の小児気管支喘息の治療にモンテルカストフィルムコーティング錠5mgを用いないよう注意を記載しました。また、成人アレルギー性鼻炎の治療にモンテルカストチュアブル錠5mgを用いないよう注意を記載しました。

<参考文献>

Knorr, B. et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**(8), 786(1999).

2. 相互作用

・ [併用注意]

従来、「薬物動態」の「5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）」の項にフェノバルビタールの反復投与によるモンテルカストの薬物動態に及ぼす影響について記載していましたが、「相互作用」の項を新設し、代謝酵素及びモンテルカストとフェノバルビタールとの相互作用に関する情報を記載しました。

<参考文献>

Holland, S. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**(2), 231(1998).

3. 副作用

・ 副作用の概要

モンテルカストチュアブル錠5の小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験が終了したため、6歳以上の小児における副作用の概要を更新しました。また、キプレスの他の製剤の添付文書と整合を図り記載を整備しました。

<参考文献>

西間三馨 他, *臨床医薬*, **21**(6), 605(2005).

Kondo, N. et al., *Allergol. Int.*, **55**(3), 287(2006).

5. 小児等への投与

(1) 1歳以上6歳未満の小児における気管支喘息の用法・用量に基づき、1歳以上6歳未満の小児の気管支喘息患者にはモンテルカスト細粒4mgを1日1回就寝前に投与する旨を記載しました。

(2) 1歳未満の乳児、新生児及び低出生体重児に対して気管支喘息治療に関する国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がないため、安全性が確立していない旨を記載しました。

キプレス細粒 4mg【使用上の注意】の改訂内容

_____ : 自主改訂

改 訂 後	改 訂 前
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>・1歳以上6歳未満の小児（国内試験成績）</p> <p>略（変更なし）</p> <p>・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、<u>507例中49例</u>80件に認められ、主なものはALT(GPT)上昇（<u>505例中14件</u>）、<u>γ-GTP</u>上昇（<u>463例中9件</u>）、<u>AI-P</u>上昇（<u>476例中8件</u>）等であった。</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>(1)6歳以上の小児に対しては、モンテルカストチユアブル錠5mgを1日1回就寝前に投与すること。</p> <p>(2)1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対する<u>モンテルカスト</u>製剤の安全性は確立していない。 [国内での<u>モンテルカスト</u>製剤の使用経験がない。]</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>・1歳以上6歳未満の小児</p> <p>略</p> <p>・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、モンテルカストフィルムコーティング錠1~20mgを1日1回投与された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、49例（9.4%）、80件に認められ、主なものはALT(GPT)上昇14件、<u>γ-GTP</u>上昇9件、<u>AI-P</u>上昇8件等であった。（キプレス錠10の承認時）</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>(1)1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していない。 [国内での使用経験がない。]</p> <p>(2)6歳以上の小児に対しては、モンテルカストチユアブル錠5mgを1日1回就寝前に投与すること。</p>

キプレス細粒 4mg【使用上の注意】の改訂理由

3. 副作用

・副作用の概要

キプレスの他の添付文書と整合を図り記載を整備しました。

5. 小児等への投与

キプレスの他の製剤の添付文書と整合を図り、(1)と(2)の順番を入れ替え、記載を整備しました。

キプレスチュアブル錠5、キプレス細粒4mg 共通 【使用上の注意】の改訂内容

：自主改訂

改 訂 後			改 訂 前		
【使用上の注意】 3. 副作用 (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。			【使用上の注意】 2. 副作用 (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)}		0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症	皮疹	痒疹、蕁麻疹、肝臓の好酸球浸潤	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	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
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	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	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		肝臓	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	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	その他	口渇、尿潜血、血尿、尿糖、浮腫	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。			注)：自発報告あるいは海外において認められている。		

キプレスチュアブル錠5、キプレス細粒4mg 共通 【使用上の注意】の改訂理由

3. 副作用

・ (2) その他の副作用

成人アレルギー性鼻炎患者を含む国内臨床試験結果に基づき、「(2) その他の副作用」の項に『肝機能異常』『白血球数増加』『尿蛋白』『トリグリセリド上昇』を追記し、『便秘』『倦怠感』の頻度を0.1～5%未満に変更しました。

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. 167」2008年3月に掲載されます。

キプレスチュアブル錠5 《【使用上の注意】以外》の改訂内容

_____ : 自主改訂

改 訂 後	改 訂 前
<p>【薬物動態】</p> <p>5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）</p> <p>(1) フェノバルビタール 健康成人にフェノバルビタール 100 mg（14 日間反復）を経口投与したとき、モンテルカストフィルムコーティング錠 10 mg（単回）を経口投与により併用するとモンテルカストの AUC_{0-∞} は約 40% 減少した。</p> <p>(2) テオフィリン 健康成人にモンテルカストカプセル剤を高用量（200 mg を 1 日 1 回 6 週間反復あるいは 1 日 3 回 8 日間反復）で経口投与し、テオフィリンの経口投与（250 mg 単回）あるいは静脈内投与（5 mg/kg 単回）を併用したとき、血漿中テオフィリン濃度の低下が認められたが、モンテルカストフィルムコーティング錠 10 mg（10 日間反復）の経口投与とテオフィリン 5 mg/kg（単回）の静脈内投与の併用では血漿中テオフィリン濃度の変化は認められなかった。</p> <p>(3) プレドニゾン、プレドニゾン 健康成人にモンテルカストカプセル剤 200 mg（6 週間反復）とプレドニゾン 20 mg（単回）を経口投与により併用したとき、プレドニゾンの AUC_{0-∞} がプラセボ群と比較して有意に低下したが、同一被験者のモンテルカストカプセル剤 200 mg 投与前後の比較では変化はなく、活性代謝物であるプレドニゾンの薬物動態も変化はなかった。また、健康成人にモンテルカストカプセル剤 200 mg（6 週間反復）とプレドニゾン 20 mg（単回）を静脈内投与により併用したとき、プレドニゾン及びプレドニゾンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。</p> <p>(4) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 μg/ノルエチンドロン 1 mg） 健康成人にモンテルカストカプセル剤 100 mg（8 日間反復）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 μg/ノルエチンドロン 1 mg 単回）を経口投与により併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態はいずれも影響を受けなかった。</p> <p>(5) ジゴキシン 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10 mg（7 日間反復）とジゴキシン 0.5 mg（単回）を経口投与により併用したとき、免疫反応性ジゴキシンの薬物動態は影響を受けなかった。</p> <p>(6) ワルファリン 健康成人にモンテルカストフィルムコーティング錠 10 mg（7 日間反復）とワルファリン 30 mg（単回）を経口投与により併用したとき、ワルファリンの血漿中総薬物濃度は影響を受けなかった。また、プロトロンビン時間への影響もなかった。</p> <p>注）6 歳以上の小児における承認用量は 1 回 5 mg である。</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）</p> <p>テオフィリンにモンテルカストを高用量（200 又は 600mg/日）で併用した場合に血漿中濃度の低下が認められたが、モンテルカスト 10mg での併用では変化は認められなかった。</p> <p>プレドニゾン経口投与時にモンテルカスト 200mg を併用した場合のプレドニゾンの AUC_{0-∞} がプラセボ投与に比べて有意に低下したが、モンテルカスト投与前後の比較では薬物動態パラメータに変化はなく、血漿中濃度プロファイルへの影響はみられなかった。また、プレドニゾン静注投与時にモンテルカスト 200mg を併用した場合には薬物動態パラメータの変化はなかった。</p> <p>経口避妊薬（エチニルエストラジオール/ノルエチンドロン 35/1）、テルフェナジン、ジゴキシン及びワルファリンの血漿中動態にはモンテルカスト併用による影響はなかった。また、ワルファリンのプロトロンビン時間及びテルフェナジンの QT_c 時間に対しても、モンテルカストは影響を及ぼさなかった。なお、フェノバルビタールの反復投与によりモンテルカストの AUC_{0-∞} は 40% 減少した。</p> <p>（注）6 歳以上の小児における承認用量は 1 回 5mg である。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>【臨床成績】</p> <p>1. 小児</p> <p>(1) 国内試験成績</p> <p>1) 6歳から14歳の小児気管支喘息患者における有効率（全般改善度中等度改善以上の割合）は60.9%（123/202例）であった。</p> <p>2) 6歳から14歳の小児気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較市販後臨床試験の結果、2週時ピークフロー改善値（起床時）は本剤（5 mg/日）が13.4±3.1 L/min、対照薬のケトチフェン（ドライシロップ剤：6歳；1.2 mg/日、7歳以上；2 mg/日）が3.6±3.1 L/min（最小二乗平均±標準誤差）であった。</p> <p>(2) 外国試験成績</p> <p>外国で実施された小児気管支喘息患者196例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、本剤投与により1秒量が8.7%増加した。</p> <p>2. 成人（参考）</p> <p style="padding-left: 40px;">略（変更なし）</p> <p>(2) 気管支喘息患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、本剤の最終全般改善度の有効率は58.5%（83/142例）であり、プラナルカスト水和物450 mg群[46.0%（63/137例）]に対する非劣性が検証された（非劣性マージン Δ=10%）。</p> <p style="padding-left: 40px;">略（変更なし）</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1. 小児</p> <p>(1) 6歳から14歳の小児気管支喘息患者における有効率は73.4%（58/79例）であった。</p> <p>(2) 外国で実施された小児気管支喘息患者196例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、本剤投与により1秒量が8.7%増加した。</p> <p>2. 成人（参考）</p> <p style="padding-left: 40px;">略</p> <p>(2) 気管支喘息患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、本剤の最終全般改善度の有効率は58.5%（83/142例）、概括安全度は80.2%（146/182例）及び有用度は50.3%（80/159例）であり、本剤の有用性が認められている。</p> <p style="padding-left: 40px;">略</p>
項目削除	<p>【承認条件】</p> <p>小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。</p>

キプレスチュアブル錠5 《【使用上の注意】以外》の改訂理由

【薬物動態】

- ・ 5. 他剤との併用（外国試験成績 参考）

併用薬剤毎に項を立て、記載を整備しました。また、テルフェナジンは国内での販売が中止されていることからテルフェナジンに関する記載を削除しました。

【臨床成績】 【承認条件】

本剤の承認条件「小児における用法・用量設定の適切性及び安全性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。」に関して、提出した資料が審査された結果、承認条件を満たすと判断され、厚生労働省医薬食品局審査管理課より当該条件に係る記載を添付文書から削除することが了承されましたので、臨床成績の項に当該試験結果を追記するとともに承認条件の記載を削除しました。

＜参考文献＞

西間三馨 他, 臨床医薬, **21**(6), 605(2005).

Kondo, N. et al., *Allergol. Int.*, **55**(3), 287(2006).

キプレスチュアブル錠5 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）

【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】

通常、6歳以上の小児にはモンテルカストとして5mg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5mgとモンテルカストフィルムコーティング錠5mg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. 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)3A4及び2C9で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1) [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（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）^{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。
- 3) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）^{注)}
胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害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。
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	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
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 ^{注)}
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

注)：自発報告あるいは海外において認められている。

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。

キプレス細粒 4mg 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）

【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】

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。
- (8) 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) 3A4及び2C9で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(1) [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。 （「 <u>薬物動態</u> 」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、口渴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）^{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。

3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）^注

胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害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。

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	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
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

注：自発報告あるいは海外において認められている。

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。