

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

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)

2006年8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錠10・キプレスチュアブル錠5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
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。</p> <p>[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。]</p> <p>(2) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。</p> <p>[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 略</p>

2. 改訂理由

- ・ 自主改訂

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

海外の市販後において、妊娠中に本剤を服用した患者の新生児に先天性四肢奇形がみられたとの報告があったことから追加情報を記載しました。報告された主なものは腕、手、指等の上肢の奇形で、これらの妊婦のほとんどは妊娠中に他の喘息治療薬も使用していました。原疾患又はこれらの治療と関連した様々な要因が四肢奇形と関係がある可能性が考えられ、現時点では、本剤とこれらの事象の因果関係は明らかにされていません。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していただきますよう宜しくお願い致します。

下記に副作用の発現症例を掲載しておりますのでご参照ください。

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.152」2006年8月に掲載されます。

副作用発現症例

副作用名	新生児	患者（母親）		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
	性別	年齢	使用理由 (合併症) (嗜好)			
肢欠損	女児	30歳代	喘息 (なし) (喫煙：15 本/日)	10mg 153日間	投与開始日	喘息発作のため本剤10mg、プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン及び硫酸アルブテロール+臭化イプラトロピウム投与開始。
					投与82日目	最終月経。その後、妊娠。
					投与153日目 (投与中止日) 〔妊娠10週目〕	本剤、プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン及び硫酸アルブテロール+臭化イプラトロピウム投与中止。
					中止12日後 〔妊娠12週目〕	超音波検査施行：正常。
					中止44～52日後 〔妊娠16～17週目〕	超音波検査施行：胎児の先天性異常（欠肢症/左上肢の半肢症：前腕の一部、手のすべて）を認めた。その他の形態学的異常なし。
					中止66日後 〔妊娠19週目〕	胎児の核型は正常。ファンconi貧血の検査未実施。患者の家族に遺伝的な問題なし。妊娠続行。
					中止205日後 〔妊娠39週目〕	体重3265gの女児出産。左上肢の先天性四肢欠損症を確認。
併用薬：プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン、硫酸アルブテロール ^{注)} +臭化イプラトロピウム						
出典：未公表社内資料（外国症例）						

注)：硫酸アルブテロール（別名：硫酸サルブタモール）

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10 》

【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

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。

(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	癢痒、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
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	
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	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。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。]

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。

- (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。]

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。

《 キプレスチュアブル錠5 》

【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。

【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. 副作用

・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）

（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。

・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）

(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	癢疹、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
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	
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	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。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。]

4. 小児等への投与

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。]

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。