

使用上の注意改訂のお知らせ

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

指定医薬品

2000年5月

萬有製薬株式会社

杏林製薬株式会社

クリノリル[®]錠50

クリノリル[®]錠100

(スリダク錠)

このたび、標記製品につきまして「使用上の注意」を自主改訂致します。

今後、該当製品のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照下さいますようお願い申し上げます。

《改訂項目》

- ・ 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)

《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>6. 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投与しないこと。〔妊娠末期に投与したところ、胎児の動脈管収縮、羊水過少症が起きたとの報告がある。〕</p>	<p>6. 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投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠末期のラットに投与した実験で、胎仔の動脈管収縮が報告されている。〕</p>

(部：自主改訂)

《改訂理由》

【使用上の注意】 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)の項

下記の海外文献にて，ヒト妊娠末期にスリンダクを投与したところ，胎児の動脈管収縮，羊水過少症が認められたとの報告があることから，【使用上の注意】 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)の項の解説内容を改訂しました。

＜参考文献＞

A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor

- 早産対応時におけるスリンダクとテルブタリンの胎児への影響を比較した無作為二重盲検試験 -

Kramer, W.B., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 180(2, Part 1) : 396, 1999

<p>1. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)の項</p> <p>2. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(2)の項</p> <p>3. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(3)の項</p> <p>4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(4)の項</p> <p>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(5)の項</p> <p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(6)の項</p> <p>7. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(7)の項</p> <p>8. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(8)の項</p> <p>9. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(9)の項</p> <p>10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(10)の項</p>	<p>11. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(11)の項</p> <p>12. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(12)の項</p> <p>13. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(13)の項</p> <p>14. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(14)の項</p> <p>15. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(15)の項</p> <p>16. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(16)の項</p> <p>17. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(17)の項</p> <p>18. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(18)の項</p> <p>19. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(19)の項</p> <p>20. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(20)の項</p>
<p>21. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(21)の項</p> <p>22. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(22)の項</p> <p>23. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(23)の項</p> <p>24. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(24)の項</p> <p>25. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(25)の項</p> <p>26. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(26)の項</p> <p>27. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(27)の項</p> <p>28. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(28)の項</p> <p>29. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(29)の項</p> <p>30. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(30)の項</p>	<p>31. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(31)の項</p> <p>32. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(32)の項</p> <p>33. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(33)の項</p> <p>34. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(34)の項</p> <p>35. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(35)の項</p> <p>36. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(36)の項</p> <p>37. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(37)の項</p> <p>38. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(38)の項</p> <p>39. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(39)の項</p> <p>40. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(40)の項</p>

◎クリノリル[®]錠50・100 「使用上の注意」全文 (※※2000年5月改訂, ※1998年6月改訂)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ※(1)消化性潰瘍又は胃腸出血のある患者 (ただし、「慎重投与」の項参照) [プロスタグランジン合成阻害作用に基づくと考えられる胃粘膜防御能の低下, 又は消化器への直接刺激作用により, これらの症状が悪化するおそれがある。]
- (2)重篤な血液の異常のある患者 [血液の異常が悪化するおそれがある。]
- (3)重篤な肝障害のある患者 [肝障害のため, 本剤及び活性代謝物 (スルフィド体) の血中濃度上昇, AUCが増加するおそれがある。また, 肝障害が悪化するおそれがある。]
- (4)重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により, 腎血流量低下及び水, ナトリウムの貯留が起こるため, 腎障害が悪化するおそれがある。]
- (5)重篤な心機能不全のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により, 水, ナトリウムの貯留が起こるため, 心機能不全が悪化するおそれがある。]
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発することがある。]
- (8)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]

【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)消化性潰瘍又は胃腸出血の既往歴のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用に基づくと考えられる胃粘膜防御能の低下, 又は消化器への直接刺激作用により, これらの症状が再発するおそれがある。]
- ※(2)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で, 本剤の長期投与が必要であり, かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが, ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので, 本剤を継続投与する場合には, 十分経過を観察し, 慎重に投与すること。]
- (3)血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常が悪化又は再発するおそれがある。]
- (4)出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起こることがあるため, 出血傾向を助長するおそれがある。]
- (5)肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害のため, 本剤及び活性代謝物 (スルフィド体) の血中濃度上昇, AUCが増加するおそれがある。また, 肝障害が悪化又は再発するおそれがある。]
- (6)腎障害又はその既往歴のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により, 腎血流量低下及び水, ナトリウムの貯留が起こるため, 腎障害が悪化又は再発するおそれがある。]
- (7)心機能異常のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により, 水, ナトリウムの貯留が起こるため, 心機能異常が悪化するおそれがある。]
- (8)過敏症の既往歴のある患者
- (9)気管支喘息のある患者 [重症喘息発作を誘発することがある。]
- (10)SLE (全身性エリテマトーデス) の患者 [無菌性髄膜炎等の副作用があらわれやすい。]
- (11)MCTD (混合性結合組織病) の患者 [無菌性髄膜炎等の副作用があらわれやすい。]
- (12)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2)慢性疾患 (慢性関節リウマチ, 変形性関節症等) に対し本剤を用いる場合には, 次の事項を考慮すること。
 - 1)長期投与する場合には, 定期的に臨床検査 (尿検査, 血液検査等) を行うこと。また, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2)薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3)急性疾患に対し本剤を用いる場合には, 次の事項を考慮すること。
 - 1)急性炎症, 疼痛, 発熱の程度を考慮し, 投与すること。
 - 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3)原因療法があればこれを行うこと。
- (4)患者の状態を十分観察し, 副作用の発現に留意すること。過度の体温下降, 虚脱, 四肢冷却等があらわれることがあるので, 特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては, 投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5)感染症を不顕性化するおそれがあるため, 感染による炎症に対して用いる場合には, 適切な抗菌剤を併用し, 観察を十分行い慎重に投与すること。
- (6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7)高齢者には副作用の発現に特に注意し, 必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

3. 相互作用

※【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
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し, その副作用を増強する。 血中濃度をモニターし, メトトレキサートの量を調節すること。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し, メトトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。
経口抗凝血剤: ワルファリンカリウム	臨床的に有意な相互作用は認められないが, プロトロンビン時間の延長があらわれたとの報告がある。	本剤及び代謝物が血漿蛋白と高率に結合するため, 結合部位で抗凝血剤を遊離させ, その抗凝血作用を増強させると考えられている。
血糖降下剤: トルブタミド	臨床的に有意な相互作用は認められないが, 血糖降下作用が増強される可能性がある。	本剤及び代謝物は血漿蛋白と高率に結合するため, 遊離型の血糖降下剤が増加すると考えられている。
チアジド系利尿剤: ヒドロクロロチアジド	これらの医薬品の利尿降圧作用を減弱させることがある。	本剤がプロスタグランジン合成を阻害して, 水, 塩類の体内貯留が生じ, 利尿剤の水, 塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
アスピリン	消化器系の副作用の発現率が上昇する。また, 活性代謝物 (スルフィド体) の血中濃度が低下する。	機序不明

シクロスポリン	シクロスポリンによる腎毒性が増強されることがあるので、腎機能に注意すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。
---------	--	---

4. 副作用

臨床試験（治験）

総症例1,176例中、副作用が報告されたのは181例（15.39%）であり、主な副作用症状としては、腹痛64件（5.44%）、発疹27件（2.30%）であった。また、主な臨床検査値異常としては、GOTの上昇5件（0.43%）、GPTの上昇6件（0.51%）であった。

使用成績調査

総症例14,563例中、副作用が報告されたのは497例（3.41%）であり、主な副作用症状としては、腹痛166件（1.14%）、発疹81件（0.56%）であった。また、主な臨床検査値異常としては、GOTの上昇21件（0.14%）、GPTの上昇22件（0.15%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：冷汗、顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) 消化性潰瘍（0.1%未満）、胃腸出血、胃腸穿孔（いずれも頻度不明）
- 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（いずれも頻度不明）
- 4) 血管浮腫（頻度不明）
- 5) うっ血性心不全（頻度不明）
- ※6) 再生不良性貧血、無顆粒球症、骨髄抑制（いずれも頻度不明）：血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 7) 急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）
- 8) 肺炎（頻度不明）：血中、尿中アミラーゼ、アミラーゼ・クレアチンクリアランス比、電解質、血中カルシウム、グルコース、リパーゼ等の検査を行うこと。
- 9) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。

※(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。

種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	腹部不快感、胃腸痙攣	腹痛、食欲不振、消化不良、胃腸炎、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口内炎	胃炎、鼓腸放屁、口渇、舌荒れ

精神神経系	神経過敏、不眠、発汗、無力症、抑うつ、精神障害		頭痛、めまい、傾眠、知覚異常
皮膚	多形紅斑、光線過敏症		脱毛
過敏症	粘膜乾燥、さむけ	発疹、痒痒	口内粘膜びらん、蕁麻疹、発赤、発熱、ほてり、好酸球増多
肝臓	胆汁うっ滞、胆石	GOT上昇、GPT上昇、AI-P上昇	黄疸
循環器	血圧上昇		心悸亢進
血液	溶血性貧血、血小板機能低下（出血時間の延長）		貧血、白血球減少、血小板減少、紫斑
腎臓	血尿、高カリウム血症、結晶尿		
感覚器	難聴		耳鳴、視力障害、味覚異常
その他		浮腫	

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 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。〔妊娠末期に投与したところ、胎児の動脈管収縮、羊水過少症が起きたとの報告がある。〕
- ※(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 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。

8. 適用上の注意

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。〕

9. その他の注意

- (1) 本剤の代謝物が腎結石の構成成分として大量に含まれていたとの報告がある。
- (2) 尿が変色することがある。