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

胃炎･胃潰瘍治療剤

**アプレース®錠100mg**
**アプレース®細粒**

（トロキシピド錠･細粒）

2003 年 3 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、この度弊社のアプレース®錠100mg・アプレース®細粒について、「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（2003 年 3 月 19 日付）に基づく改訂

### 改訂後

【使用上の注意】

1．副作用

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の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、γ-GTP、LDHの上昇等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 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 消化器 | 便秘 | 腹部膨満感、胸やけ、嘔気　等 | |
| 過敏症 | | 瘙痒、発疹　等 | |
| その他 | | 頭重感、動悸、全身倦怠感　等 | 浮腫 |

自発報告によるものについては頻度不明

「その他の副作用」の「肝臓」の項は「重大な副作用」に移行したため削除

### 改訂前

【使用上の注意】

1．副作用

項目追加

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 消化器 | 便秘 | 腹部膨満感、胸やけ、嘔気　等 | |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇 | Al-P、γ-GTPの上昇等の肝機能の異常 | |
| 過敏症 | | 瘙痒、発疹　等 | |
| その他 | | 頭重感、動悸、全身倦怠感　等 | 浮腫 |

自発報告によるものについては頻度不明

## 2．改訂理由

〔事務連絡〕

本剤の市販後調査において、「アナフィラキシー様症状」の副作用報告がありました。
また、「肝機能障害」や「黄疸」の副作用報告もありました。
従いまして、適正使用を推進するという観点から、「重大な副作用」の項を新たに設け、「ショック、アナフィラキシー様症状」並びに「肝機能障害、黄疸」を記載しました。

〔自主改訂〕

「重大な副作用」に「肝機能障害、黄疸」を追加致しましたので、「その他の副作用」の「肝臓」の項を削除致しました。

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.118」2003年4月に掲載されます。

## 副作用発現症例

〔アナフィラキシー様症状〕

| 患者背景 | | 1日投与量<br>投与期間 | 経過及び処置・転帰 | |
|---|---|---|---|---|
| 年齢<br>性別 | 使用理由<br>(原疾患、合併症) | | | |
| 40歳代<br>女性 | 不明<br>(筋弛緩、肩こり) | 100mg<br>1日間 | | 医薬品副作用歴として、ピリン系薬剤による過敏症歴、食物アレルギーの既往等があった。 |
| | | | 投与開始時 | 肩こりのため、他院を受診し、本剤を服用した。 |
| | | | 約1時間後 | 蕁麻疹、かゆみ、気分不良、吐気を催した。 |
| | | | 約2時間後 | トイレで意識消失したため、受診。血圧は76/46mmHg、心拍数は81/分、酸素飽和度は93%であった。ステロイド剤、輸液等の処置後入院。（内服薬は服用中止） |
| | | | 中止2日目 | 退院。<br>プレドニゾロン6錠、塩酸ラニチジン2錠、マレイン酸クロルフェニラミン2錠、塩酸エピナスチン1錠を投与。 |
| | | | 中止16日目 | 僅かに発疹を認めるものの、その他の症状はなし。<br>DLST（リンパ球刺激試験）結果<br>トロキシピド：陽性<br>塩酸エペリゾン、メキタジン：陰性 |

併用薬：塩酸エペリゾン、メキタジン

| 検査項目名（単位） | 投与開始日 | 検査項目名（単位） | 投与開始日 |
|---|---|---|---|
| 血圧（mmHg） | 76/46 | 白血球数（×100/$mm^3$） | 95 |
| 心拍数（/min） | 81 | 好塩基球数(%) | 0.3 |
| 酸素飽和度（%） | 93 | 好酸球数(%) | 0.7 |
| LDH(IU/L) | 340 | リンパ球数(%) | 47.0 |
| 赤血球数（×$10^4$/$mm^3$） | 469 | 単球数(%) | 4.8 |
| 血小板数（×$10^4$/$mm^3$） | 31.9 | 好中球数(%) | 47.2 |

〔薬剤性肝障害〕

| 患者背景 | | 1日投与量<br>投与期間 | 経過及び処置・転帰 | |
|---|---|---|---|---|
| 年齢<br>性別 | 使用理由<br>(合併症) | | | |
| 20歳代<br>女性 | 胃粘膜保護<br>(なし) | 300mg<br>16日間 | 投与13日目 | 胃部不快感あり。 |
| | | | 投与14日目 | 37.2度の発熱。当日38.4度まで上昇。 |
| | | | 投与15日目 | 頭痛、倦怠感、発熱あり。 |
| | | | 投与16日目 | 採血にて、GOT 932、GPT 1504とトランスアミナーゼの上昇あり、肝障害を認めた。<br>すぐに薬剤投与すべて中止。安静を指示。内科に依頼。<br>IgM-HA抗体(−)、IgM-HBc抗体(−)、IgMサイトメガロウイルス抗体(−)、HBs抗体(−)、HCV抗体(−)<br>以上より、ウイルス性肝炎は除外。 |
| | | | 中止1日目 | GOT 425、GPT 1110と低下傾向。 |
| | | | 中止6日目 | GOT 70、GPT 282と改善。<br>発熱、倦怠感ともに消失。 |
| | | | 中止10日目 | 臨床症状も改善しており、肝機能も改善傾向にあることから、回復と判断された。<br>DLST(リンパ球刺激試験)結果<br>セフジニル、ロキソプロフェンナトリウム、トロキシピド:陰性 |

併用薬:ロキソプロフェンナトリウム、セフジニル、セファゾリンナトリウム、塩酸ブピバカイン

| 検査項目名(単位) | 投与開始日 | 投与16日目 | 中止1日目 | 中止2日目 | 中止6日目 |
|---|---|---|---|---|---|
| AST(GOT)(IU/L) | 32 | 932 | 425 | 164 | 70 |
| ALT(GPT)(IU/L) | 32 | 1504 | 1110 | 737 | 282 |
| Al-P(IU/L) | 94 | 773 | 805 | | |
| LDH(IU/L) | 316 | 1050 | 582 | 406 | 313 |
| 総ビリルビン(mg/dL) | 0.4 | 0.9 | 0.6 | 0.7 | 0.4 |

〔黄疸〕

| 患者背景 | | 1日投与量<br>投与期間 | 経過及び処置・転帰 | |
|---|---|---|---|---|
| 年齢<br>性別 | 使用理由<br>(原疾患) | | | |
| 60歳代<br>男性 | 胃粘膜保護<br>(上気道炎) | 200 mg<br>5日間 | 中止4日目 | 37〜38℃の発熱、全身倦怠感、食欲不振、黄疸出現。 |
| | | | 中止6日目 | 他院受診し、高ビリルビン血症を指摘される。(総ビリルビン:8mg/dL) |
| | | | 中止7日目 | 他院に入院し、腹部エコー、CT施行。胆道に有意な拡張なし。 |
| | | | 中止8日目 | 当院に、精査目的にて入院。<br>腹部エコー、CTより肝内胆汁うっ滞と診断。 |
| | | | 中止15日目 | 軽快。 |
| | | | 中止24日目 | 薬剤性が疑われ、ロキソプロフェンナトリウム、セフジトレンピボキシルについてDLST(リンパ球刺激試験)施行。<br>DLST結果<br>ロキソプロフェンナトリウム、セフジトレンピボキシル:陰性<br>(但し、トロキシピドのDLSTは未実施) |

併用薬:ロキソプロフェンナトリウム、ファロペネムナトリウム、セフジトレンピボキシル、トラネキサム酸、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン

| 検査項目名(単位) | 中止8日目 | 中止10日目 | 中止13日目 |
|---|---|---|---|
| AST(GOT)(IU/L) | 42 | 32 | 28 |
| ALT(GPT)(IU/L) | 100 | 72 | 54 |
| Al-P(IU/L) | 598 | 499 | 469 |
| LDH(IU/L) | 407 | | |
| 総ビリルビン(mg/dL) | 10.9 | 10.0 | 7.6 |
| ビリルビン分画 直接(mg/dL) | 7.1 | | |
| ビリルビン分画 間接(mg/dL) | 3.8 | | |

★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）

【使用上の注意】

1．副作用

総症例12,092例中、91例(0.75%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は便秘23例(0.19%)、AST(GOT)上昇21例(0.17%)、ALT(GPT)上昇30例(0.25%)であった。　（再審査終了時）

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の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、γ-GTP、LDHの上昇等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 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 消化器 | 便秘 | 腹部膨満感、胸やけ、嘔気　等 | |
| 過敏症 | | 瘙痒、発疹　等 | |
| その他 | | 頭重感、動悸、全身倦怠感　等 | 浮腫 |

自発報告によるものについては頻度不明

2．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

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が確立していない。]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。

[ラットにおいて乳汁への移行が認められている。]

4．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)。

5．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。]

6．その他の注意

(1)ラット亜急性毒性試験で臨床用量の170倍(1,000mg/kg/日)以上を経口投与したとき、膀胱での炎症及び出血によると考えられる尿潜血が対照群に比較して多いという報告がある。

(2)動物実験でプロラクチン分泌異常に由来すると推定される性周期の乱れが報告されているので、月経異常、乳汁分泌などの観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。