

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

2001年6月

万有製薬株式会社  
杏林製薬株式会社

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

指定医薬品

## クリノリル錠50 クリノリル錠100

(スリンドク錠)

《由野【※】

このたび、標記製品につきまして平成13年5月31日及び平成13年4月25日付事務連絡に基づき「使用上の注意」を改訂致します。なお、同時に下記の如く「使用上の注意」を自主改定致します。

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》

- ・副作用(1) 重大な副作用
- ・副作用(2) その他の副作用
- ・その他の注意

## 《改訂内容》

改訂後	改訂前																
<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>10) 肝炎 (0.1%未満)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (0.1%未満) :</b> 肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="139 701 771 898"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>頻度不明</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆汁うっ滞, 胆石</td> <td>肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇等)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p><b>(3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。</b></p>	種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満	肝臓	胆汁うっ滞, 胆石	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇等)		<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>←新設</b></p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="824 701 1456 898"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>頻度不明</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆汁うっ滞, 胆石</td> <td>AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇</td> <td>黄疸</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p><b>←新設</b></p>	種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満	肝臓	胆汁うっ滞, 胆石	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇	黄疸
種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満														
肝臓	胆汁うっ滞, 胆石	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇等)															
種類/頻度	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満														
肝臓	胆汁うっ滞, 胆石	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇	黄疸														

(部 : 5月31日付事務連絡, 部 : 4月25日付事務連絡, 部 : 自主改訂)

## 《改訂理由》

### ①平成13年5月31日付事務連絡に基づく改訂

#### 4. 副作用(1)重大な副作用の項

これまで「その他の副作用」の項に『胆汁うっ滞 胆石, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, 黄疸』を記載し、肝臓に対する注意喚起を行っておりましたが、集積された副作用症例を検討した結果、「重大な副作用」の項に『肝炎, 肝機能障害, 黄疸』を記載しました。

### ②平成13年4月25日付事務連絡に基づく改訂

#### 9. その他の注意の項

スリダクによる報告はありませんが、インドメタシンを含む他の非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの文献報告<sup>1)~4)</sup>があるため、「非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。」と追記しました。

<参考文献>

- 1) Mendonca, L. L. F., et al.: Rheumatology, 39: 880, 2000
- 2) Akil, M., et al.: Br. J. Rheumatol., 35: 76, 1996
- 3) Smith, G., et al.: Br. J. Rheumatol., 35: 458, 1996
- 4) Calmels, C., et al.: Rev. Rhum. [Engl. Ed], 66: 167, 1999

下記にインドメタシンによる不妊についての症例概要を掲載しておりますのでご参照下さい。

<症例概要>

年齢 性別	使用理由	1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰
20歳代 女性	強直性脊椎炎	150mg 数年間	強直性脊椎炎に対し、インドメタシンの投与を受けていた。正常な性交にもかかわらず、2年間不妊のため来院した。配偶者に異常なし。 患者の基礎体温曲線は典型的な排卵を示していたが、黄体期中期のプロゲステロン値は、排卵後変動範囲内で低値であった。 受診6ヵ月後、排卵誘発剤クロミフェン投与を開始した。月経周期21日目のプロゲステロン値は45nmol/L（基準範囲10-64nmol/L）と排卵が示唆された。6ヵ月後、患者が妊娠を希望しなくなったため、クロミフェン投与を中止した。さらに8ヵ月後、子宮内膜症の治療のためダナゾールを6ヵ月間投与した。 不妊の原因として黄体化無排卵卵胞症候群が推測された。NSAIDを中止することが出来ないため、体外受精が最良の治療法と考えられた。インドメタシンをジクロフェナクに変更するが、消化不良症状のため2ヵ月後に投与中止した。投与中止後3週間以内に自然妊娠が認められた。
併用薬：クロミフェン、ダナゾール			
出典：Akil, M., et al.: Br. J. Rheumatol., 35:76, 1996			

③自主改訂

4. 副作用(2) その他の副作用の項

肝臓に関して集積された副作用症例を検討した結果、『黄疸』を「重大な副作用」の項に移動し、また、臨床検査値異常を整理し、『肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P上昇等）』と変更しました。

次頁に副作用発現症例を掲載しておりますのでご参照下さい。

年齢 性別	使用理由	1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰
20歳代 女性	強直性脊椎炎	150mg 数年間	強直性脊椎炎に対し、インドメタシンの投与を受けていた。正常な性交にもかかわらず、2年間不妊のため来院した。配偶者に異常なし。 患者の基礎体温曲線は典型的な排卵を示していたが、黄体期中期のプロゲステロン値は、排卵後変動範囲内で低値であった。 受診6ヵ月後、排卵誘発剤クロミフェン投与を開始した。月経周期21日目のプロゲステロン値は45nmol/L（基準範囲10-64nmol/L）と排卵が示唆された。6ヵ月後、患者が妊娠を希望しなくなったため、クロミフェン投与を中止した。さらに8ヵ月後、子宮内膜症の治療のためダナゾールを6ヵ月間投与した。 不妊の原因として黄体化無排卵卵胞症候群が推測された。NSAIDを中止することが出来ないため、体外受精が最良の治療法と考えられた。インドメタシンをジクロフェナクに変更するが、消化不良症状のため2ヵ月後に投与中止した。投与中止後3週間以内に自然妊娠が認められた。

副作用発現症例

副作用名	患者背景		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰								
	年齢 性別	使用理由 (合併症)										
急性肝炎 発熱 食欲不振	40歳代 女性	アキレス腱断裂	300mg 8日間	-2日	腰椎麻酔にて右アキレス腱縫合術施行し、セファゾリンナトリウム投与開始。							
				0日	鎮痛消炎目的に本剤、セラペプターゼ投与開始。							
				3日	アズレンスルホン酸ナトリウム/L-グルタミン、ナバジシル酸アクラトニウム投与開始。							
				4日	急性肝炎の初期症状と考えられる 38.2 度の発熱出現。インドメタシン坐剤投与開始。セファゾリンナトリウムからピペラシリンナトリウムに投与変更。							
				6日	38 度以上の発熱が持続し、食欲低下、下痢出現。							
				7日	嘔気が強くなり、食事摂取不可能となる。							
				8日	グルカゴン・インスリン療法開始し、プレドニゾロン投与。							
				16日	肝機能検査値は改善傾向となる。							
				投与開始からの日数								
				-5日	7日	8日	10日	12日	14日	16日		
				AST(GOT)	IU/L	13	3258	4086	764	227	101	58
				ALT(GPT)	IU/L	10	2235	3216	1559	862	499	324
				Al-P	IU/L	239	466	530	419	394	371	390
				LDH	IU/L	—	4035	3089	471	310	497	227
	併用薬：セファゾリンナトリウム、セラペプターゼ、アズレンスルホン酸ナトリウム/L-グルタミン、ナバジシル酸アクラトニウム、ピペラシリンナトリウム											
	出典：未公表社内資料											
肝機能障害 皮膚粘膜眼症 候群 大腸炎 急性膝炎	60歳代 女性	慢性関節リウマチ (感染性関節炎)	200mg 15日間		4年前より慢性関節リウマチに対する治療が行われていた。							
				-10日	酢酸プレドニゾロン投与開始。							
				0日	本剤投与開始。							
				5日	感染性関節炎に対してノルフロキサシン投与開始。							
				12日	皮膚粘膜眼症候群出現。ノルフロキサシン投与中止。							
				13日	肝機能障害出現し、同時に大腸炎も認める。							
				14日	39度台の発熱を認める。本剤投与中止。							
				16日	発熱増強。下肢、陰部、顔面の皮膚はびらん、水疱化し、口腔粘膜も腫脹しびらん形成。眼瞼結膜も充血、びらんを認める。							
				17日	急性膝炎出現。肝機能さらに悪化。皮膚のびらん、水疱増強。							
				21日	気管挿管。							
				22日	気管からの出血が止まらず死亡。							
				投与開始からの日数								
				-18日	-11日	-2日	4日	11日	13日	17日		
				AST(GOT)	IU/L	20	22	—	14	16	204	150
				ALT(GPT)	IU/L	7	11	—	9	12	133	492
				Al-P	IU/L	91	83	—	78	79	—	503
				LDH	IU/L	—	448	—	—	—	695	—
				γ-GTP	IU/L	—	—	17	—	—	—	325
				総ビリルビン	mg/dL	—	—	—	0.3	—	—	4.1
				アミラーゼ	IU/L	—	68	—	65	64	—	816
	併用薬：酢酸プレドニゾロン、ノルフロキサシン											
	出典：未公表社内資料											

◎クリノリル®錠 50・100「使用上の注意」全文（※2001年5月改訂，※2000年5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さ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さ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ので，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	本剤及び代謝物は血漿蛋白と高率に結合するた

	能性がある。	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、AST(GOT)上昇5件(0.43%)、ALT(GPT)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、AST(GOT)上昇21件(0.14%)、ALT(GPT)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) **膵炎** (頻度不明) : 血中、尿中アミラーゼ、アミラーゼ-クレアチニンクリアランス比、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。

※※10) **肝炎** (0.1%未満)、**肝機能障害** (頻度不明)、**黄疸** (0.1%未満) : 肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

##### ※※(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、掻痒	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	<b>肝機能異常</b> (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇等)	
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。〕

### 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。

※※(3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

ステロイド性消炎

指定医薬品

# クリアリル錠50

# クリアリル錠100

（スリンドク錠）

このたび、標記製品につきまして平成13年5月31日及び平成13年4月25日（いずれも再発効）に基づき「使用上の注意」を改訂致します。なお、同時に下記の如く「使用上の注意」を改訂させていただきます。今後、標記製品のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご覧くださいませようお願いします。

【改訂箇所】

- ・副作用（胃腸障害）
- ・副作用（腎臓障害）
- ・その他の注意

株式会社 友邦薬業株式会社  社

〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1 友邦ビルディング

TEL 03-5561-2111  
FAX 03-5561-2112

用法  
 用法  
 用法

成分		
性状		
包装		
効能		
用法		
副作用		
禁忌		
注意		
妊婦		
小児		
その他		

アナブキ...  
 製造元 万有製薬株式会社  
 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 電話 03(5203)8111  
 ホームページ <http://www.banyu.co.jp/>



製造元 万有製薬株式会社

〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2-2-3 電話 03(5203)8111  
 ホームページ <http://www.banyu.co.jp/>

5. 高齢  
 6. 妊婦  
 7. 小児等への投与  
 販売元 杏林製薬株式会社



販売元 杏林製薬株式会社

〒103-8311 東京都千代田区神田駿河台2-5 電話 03(3293)3412

®Trademark of Merck & Co., Inc.  
 Whitehouse Station, N.J., U.S.A.