

## 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

添付文書改訂連絡

2006年10月

万有製薬株式会社

杏林製薬株式会社

# クリル<sup>®</sup>錠 50

# クリル<sup>®</sup>錠 100

(スリダク錠)

このたび、標記製品につきまして平成18年9月22日付事務連絡に基づき「使用上の注意」を改訂致します。また、同時に「使用上の注意」の他の記載も自主改訂致します。  
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」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 《改訂項目》

- ・1. 慎重投与
- ・3. 相互作用〔併用注意〕
- ・4. 副作用(1) 重大な副作用

《改訂内容》

クリノリル<sup>®</sup>錠 50、クリノリル<sup>®</sup>錠 100

改 訂 後	改 訂 前																											
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)～(11) 略（変更なし）</p> <p>(12) <u>潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</u></p> <p>(13) <u>クローン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</u></p> <p>(14) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td><u>ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤</u></td> <td><u>腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。</u></td> <td><u>機序不明</u></td> </tr> <tr> <td>チアジド系利尿剤： ヒドロクロロチアジド</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用</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>1)～6) 略（変更なし）</p> <p>7) <u>急性腎不全、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。</u></p> <p>8)～10) 略（変更なし）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略（変更なし）			<u>ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤</u>	<u>腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。</u>	<u>機序不明</u>	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。	略（変更なし）			<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)～(11) 略</p> <p>← 追記</p> <p>← 追記</p> <p>(12) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>チアジド系利尿剤： ヒドロクロロチアジド</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用</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>1)～6) 略</p> <p>7) 急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）</p> <p>8)～10) 略</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略			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。	略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
略（変更なし）																												
<u>ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤</u>	<u>腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。</u>	<u>機序不明</u>																										
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。																										
略（変更なし）																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
略																												
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。																										
略																												

（          部：事務連絡、          部：自主改訂）

## 《改訂理由》

### ・平成 18 年 9 月 22 日付 事務連絡に基づく改訂

#### 4. 副作用 (1) 重大な副作用

国内及び海外の副作用報告に基づき、『急性腎不全』（6 例）を新たに記載しました。また、急性腎不全、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群によって起こる症状を記載しました。

注）（ ）内は、国内で報告された症例数です。

### ・自主改訂

#### 1. 慎重投与

非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン生合成を抑制するため粘膜保護作用を低下させ、潰瘍性大腸炎又はクローン病の患者の症状を悪化させることがあります。本剤をこれらの患者に投与し症状が悪化したとの報告はありませんが、安全性を重視して、本項に『潰瘍性大腸炎の患者』『クローン病の患者』を記載し、注意喚起することと致しました。

#### 3. 相互作用〔併用注意〕

- ・ACE 阻害剤、A-II 受容体拮抗剤：海外において、腎機能が悪化している患者でスリダクと ACE 阻害剤又は A-II 受容体拮抗剤を併用した場合にさらに腎機能が悪化したとの報告があることから、新たに記載し注意喚起することと致しました。

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. 153」2006 年 10 月に掲載されます。

次ページ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。

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)			
薬物相互作用 (カプトプリル)	80歳代 男性	痛風 (うっ血性 心不全)	300mg 3日間	投与開始日  投与3日目  不明  不明	痛風に伴う急性滑膜炎治療のため、本剤150 mg 1日2回の投与を開始。 患者はうっ血性心不全の再発のために入院していた。 本剤5回投与後、臨床検査で血中尿素窒素 (BUN) 67 mg/dL、血中クレアチニン 4.5 mg/dLが判明。本剤投与前のBUN及び血中クレアチニンは、それぞれ25 mg/dL及び1.7 mg/dL。本剤投与を中止。 再度臨床検査を行った結果、BUN 27 mg/dL 及び血中クレアチニン1.7 mg/dL。 処方せん薬 (詳細不明) を投与後、回復。 過去の本剤使用では問題なし。
併用薬：カプトプリル、テオドール、フロセミド、ジゴキシン					
出典：未公表社内資料 (外国症例)					

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)																																			
急性腎不全	60歳代 女性	関節リウマチ (高血圧)	3錠 439日間	投与開始日 投与267日目 投与405日目頃  投与439日目  不明	関節リウマチに本剤投与開始。 軽度の腎障害が発現。 著明な腎機能低下及び高カリウム血症を認め入院。 血圧150/80、脈拍84/min、結膜貧血あり。PH 7.336、PO <sub>2</sub> 83.3、PCO <sub>2</sub> 30.3、HCO <sub>3</sub> 15.9、BE 9.1。心電図上、正常洞調律だが、T波の増高を認めた。 腎不全状態へ非ステロイド性抗炎症剤を投与したことがカリウム値増悪の原因として疑われたため、薬剤の投与中止。 徐々にカリウム値は低下。フロセミド負荷での反応性も改善傾向を示した。転帰 軽快。																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 29日目</th> <th>投与 267日目</th> <th>投与 436日目</th> <th>中止 1日後</th> <th>中止 21日後</th> <th>中止 31日後</th> <th>中止 122日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>10</td> <td>29</td> <td>38</td> <td>36</td> <td>72</td> <td>61</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>0.7</td> <td>1.4</td> <td>2.4</td> <td>2.7</td> <td>2.4</td> <td>2.0</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>K (mEq/L)</td> <td>3.7</td> <td>5.6</td> <td>7.1</td> <td>6.7</td> <td>5.5</td> <td>5.0</td> <td>5.2</td> </tr> </tbody> </table>							投与 29日目	投与 267日目	投与 436日目	中止 1日後	中止 21日後	中止 31日後	中止 122日後	BUN (mg/dL)	10	29	38	36	72	61	31	Cr (mg/dL)	0.7	1.4	2.4	2.7	2.4	2.0	1.7	K (mEq/L)	3.7	5.6	7.1	6.7	5.5	5.0	5.2
	投与 29日目	投与 267日目	投与 436日目	中止 1日後	中止 21日後	中止 31日後	中止 122日後																														
BUN (mg/dL)	10	29	38	36	72	61	31																														
Cr (mg/dL)	0.7	1.4	2.4	2.7	2.4	2.0	1.7																														
K (mEq/L)	3.7	5.6	7.1	6.7	5.5	5.0	5.2																														
併用薬：ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン																																					
出典：岡本名央子, 他：IRYO 1993 ; 47(12) : 1008-1012																																					

クリノリル®錠 50、クリノリル®錠 100「使用上の注意」全文

（※※2006年9月改訂（第8版））

**【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) 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- ※※(13) クロウン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (14) 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： ワルファリンカルウム	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。
ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
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、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) 急性腎不全、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。

- 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	肝機能異常（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。





製造販売元 万有製薬株式会社

東京都千代田区九段北 1-13-12  
ホームページ <http://www.banyu.co.jp/>

発売元 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

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