

使用上の注意改訂のお知らせ

頭痛治療剤

劇薬 クリアミン配合錠 A1.0

劇薬 クリアミン配合錠 S0.5

製造販売元 日医工株式会社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

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は若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> (_____ 部：事務連絡, _____ 部：削除)

| 改 訂 後 | | | 現 行 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|
| 4. 副作用 承認時迄の調査及び承認後の調査症例 451 例（平成 2 年度）において、副作用は 119 件（26.4%）に認められた。主な副作用は、食欲不振 28 件（6.2%）、吐気 15 件（3.3%）、胃部・腹部不快感 11 件（2.4%）、嘔吐 7 件（1.5%）等の消化器系及びふらつき 9 件（2.0%）、ねむけ 6 件（1.3%）等の精神神経系であった。 (1) 重大な副作用 （頻度不明） 1)～4)：現行どおり 5) 肝機能障害、黄疸 <u>AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、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するなど適切な処置を行うこと。</u> 6)～7)：項番号変更のみ (2) その他の副作用 | | | 4. 副作用 承認時迄の調査及び承認後の調査症例 451 例（平成 2 年度）において、副作用は 119 件（26.4%）に認められた。主な副作用は、食欲不振 28 件（6.2%）、吐気 15 件（3.3%）、胃部・腹部不快感 11 件（2.4%）、嘔吐 7 件（1.5%）等の消化器系及びふらつき 9 件（2.0%）、ねむけ 6 件（1.3%）等の精神神経系であった。 (1) 重大な副作用 （頻度不明） 1)～4)：略 5)～6)：略 (2) その他の副作用 | | |
| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 |
| (現行どおり) | | | (略) | | |
| 血液 ^{注)} | 顆粒球減少, 血小板減少, 貧血 | | 血液 ^{注)} | 顆粒球減少, 血小板減少, 貧血 | |
| 腎臓 ^{注)} | 腎障害 | | 肝臓 ^{注)} | 肝障害 | |
| (現行どおり) | | | 腎臓 ^{注)} | 腎障害 | |
| | | | (略) | | |
| 注：このような場合には投与を中止すること。 | | | 注：このような場合には投与を中止すること。 | | |

* 改訂内容につきましては、DSU No.201（2011 年 7 月発行）に掲載の予定です。

<改訂理由>

平成 22 年 7 月に台湾行政院衛生署食品藥物管理局（以下、台湾 FDA）により、副作用の懸念から、イソプロピルアンチピリンを含有する製品の販売中止及び回収を行う旨が公表されました。この台湾 FDA による措置を受け、日本においても、（独）医薬品医療機器総合機構によりイソプロピルアンチピリン含有製剤に対する安全対策措置の必要性についての調査・検討がなされました。その結果、国内においてはイソプロピルアンチピリン含有製剤の販売中止等の対応は不要であるものの、クリアミン配合錠 A1.0 及び同 S0.5 については、「重大な副作用」に肝機能障害に関する注意喚起を追記する必要があるとの判断が示され、平成 23 年 6 月 23 日に開催された「平成 23 年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第 2 回）」において了承されました。これらを踏まえ、「重大な副作用」の項に、「肝機能障害、黄疸」を追記することになりました。

<症例一覧>

| 受理年度 | 使用理由 [原疾患] | 副作用名 | 性別 | 年齢 | AST(GOT) | | | ALT(GPT) | | | 転帰 | その他の被疑薬 |
|-------|---------------|-----------------|----|-----|----------|-----|-----|----------|------|-----|----|----------|
| | | | | | 発症前 | 発現時 | 改善時 | 発症前 | 発現時 | 改善時 | | |
| 1993年 | 頭痛 | 肝障害 (肝細胞障害型) | 女 | 60代 | — | 382 | 16 | — | 574 | 24 | 回復 | 不明 |
| 1999年 | 頭痛 | 肝機能障害 | 男 | 40代 | — | 940 | — | — | 1582 | — | 回復 | なし |
| 2006年 | — | 肝障害 | 女 | 30代 | — | 732 | 48 | — | 1171 | 86 | 軽快 | なし |
| 2006年 | — | 肝障害 | 男 | 30代 | — | — | — | — | — | — | 不明 | 不明 |
| 2010年 | 頭痛 | 急性肝炎 | 女 | 30代 | — | 700 | 159 | — | 1072 | 385 | 回復 | なし |
| 2011年 | 片頭痛 | 肝障害、発熱 | 男 | 30代 | 108 | 532 | 24 | 129 | 1560 | 60 | 軽快 | ベラパミル塩酸塩 |

<改訂後の使用上の注意全文>

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 末梢血管障害、閉塞性血管障害のある患者〔エルゴタミンの血管収縮作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
- 狭心症の患者〔心電図の変化や、狭心症の発作を引き起こすおそれがある。〕
- 冠動脈硬化症の患者〔血管痙攣により狭心症や心筋梗塞を起こすおそれがある。〕
- コントロール不十分な高血圧症、ショック、側頭動脈炎のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 肝又は腎機能障害のある患者〔代謝障害により麦角中毒を起こすおそれがある。〕
- 敗血症患者〔血管に対する作用への感受性が増大し、感染を伴う壊疽が発症するおそれがある。〕
- 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）
- 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤、麦角アルカロイド（エルゴタミン等）又はピラゾロン系薬剤（スルピリン、アミノピリン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ネルフィナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル、ダルナビル）、エファビレンツ、デラビルジン、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、ミデカマイシン、ロキシスロマイシン）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール）、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン）、麦角アルカロイド（ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛あるいは網膜片頭痛の患者には投与しないこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 心臓障害のある患者〔血管痙攣により狭心症様の胸痛及び窮迫、一過性洞頻脈が起こるおそれがある。〕
 - 血液障害（貧血、白血球減少等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 緑内障の患者〔カフェインの眼圧上昇作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 本人又は両親、兄弟にほかの薬物に対するアレルギー、蕁麻疹、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー等のみられる患者
- 重要な基本的注意
 - 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。
 - 原則として、長期投与を避けること。
 - めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。
 - エルゴタミンの血管収縮作用を増強するおそれがあるので過度の喫煙を避けさせること。
- 相互作用

本剤に含まれるエルゴタミンは主に代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の阻害作用を有する薬剤との

併用に注意すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア等） ネルフィナビル（ピラセプト） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） インジナビル（クリキシパン） アタザナビル（レイアタツ） サキナビル（インビラーゼ） ダルナビル（ブリジスタ） エファビレンツ（ストックリン） デラビルジン（レスクリプター） マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン（エリスロシン等） ジョサマイシン（ジョサマイシン等） クラリスロマイシン（クラリシッド等） ミデカマイシン（メデマイシン等） ロキシスロマイシン（ルリッド等） アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール（イトリゾール等） ミコナゾール（フロリード等） フルコナゾール（ジフルカン等） ホスフルコナゾール（プロジフ） ボリコナゾール（ブイフェンド） | エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 | これらの薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、エルゴタミンの代謝が阻害される。 |
| 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタン（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレトリプタン（レルパックス） リザトリプタン（マクサルト） ナラトリプタン（アマージ） 麦角アルカロイド ジヒドロエルゴタミン（ジヒデルゴット等） エルゴメトリン（エルゴメトリン） メチルエルゴメトリン（メテルギン等） | 血圧上昇又は血管収縮が増強されるおそれがある。なお、5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬と本剤を前後して投与する場合は 24 時間以上の間隔をあけて投与すること。 | これらの薬剤との薬理的な相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。 |

(2) 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 |
|----------|-----------------------|----------------------------------------|
| プロプラノロール | エルゴタミンの末梢血管収縮作用が強くなる。 | プロプラノロールのβ受容体遮断によりエルゴタミンの血管収縮作用が増強される。 |

4. 副作用

承認時迄の調査及び承認後の調査症例 451 例（平成 2 年度）において、副作用は 119 件（26.4%）に認められた。主な副作用は、食欲不振 28 件（6.2%）、吐気 15 件（3.3%）、胃部・腹部不快感 11 件（2.4%）、嘔吐 7 件（1.5%）等の消化器系及びふらつき 9 件（2.0%）、ねむけ 6 件（1.3%）等の精神神経系であった。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック

脈拍の異常、呼吸困難、顔面蒼白、血圧低下等のショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

2) 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）

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）があらわれることがあるので、このような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。

3) 麦角中毒

血管攣縮、動脈内膜炎、チアノーゼ、壊疽等の麦角中毒症状を起こすことがあるので、四肢のしびれ感、ピリピリ感及び痛み、脈の消失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。また、腎血流障害による腎機能障害、脳血流障害による意識障害、麻痺等を伴うこともある。（特に長期又は大量投与によりあらわれることがある。）

4) エルゴタミン誘発性の頭痛、頭痛を主訴とする禁断症状

長期連用によりエルゴタミン誘発性の頭痛があらわれることがあり、また、投与を急に中止すると、頭痛を主訴とする禁断症状があらわれることがある。

5) 肝機能障害、黄疸

AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、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するなど適切な処置を行うこと。

6) 心筋虚血、心筋梗塞

心筋虚血、心筋梗塞を起こすことがあるので、胸痛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。

7) 線維症

長期連用により、胸膜、後腹膜又は心臓弁の線維症があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 |
|-------------------|---------------------|----------|
| 過敏症 ^{注)} | 局所性浮腫、そう痒感、蕁麻疹、呼吸困難 | 発疹 |
| 血液 ^{注)} | 顆粒球減少、血小板減少、貧血 | |

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 |
|-------------------|-----------------------|---------------------|
| 腎臓 ^{注)} | 腎障害 | |
| 消化器 | 食欲不振 | 悪心、嘔吐、下痢、腹痛 |
| 循環器 | 心悸亢進、徐脈、頻脈、胸部不快感、血圧上昇 | |
| 精神神経系 | 不安、振戦、頭痛、眩暈 | 不眠、めまい、眠気 |
| 運動器 ^{注)} | 四肢筋痛、四肢脱力感 | 知覚異常（四肢のしびれ感、ピリピリ感） |
| その他 | 瞳孔縮小又は拡大 | 倦怠感 |

注：このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は血管収縮作用を有しており、高齢者では過度の血管収縮は好ましくないと考えられるので慎重に投与すること。

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。[エルゴタミン酒石酸塩には子宮収縮作用及び胎盤、臍帯における血管収縮作用がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

(3) イソプロピルアンチピリンを妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。

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。（使用経験がない。）

8. 過量投与

(1) 徴候、症状

悪心、嘔吐、傾眠、昏迷、錯乱、頻脈、めまい、呼吸抑制、高血圧又は低血圧、痙攣、ショック、昏睡、麦角中毒症状（四肢のしびれ感、ピリピリ感及び痛み、チアノーゼ、脈の消失等。処置がなされず進行すると壊疽を起こすおそれがある。また、腎血流障害による腎機能障害、脳血流障害による意識障害、麻痺等を伴うこともある。）。

(2) 処置

一般的な薬物除去法（催吐、胃洗浄、瀉下等）により本剤を除去する。また、呼吸の維持、低血圧の補正、痙攣防止を行う。末梢血管の攣縮には加温し、虚血状態の四肢を保護する。血管拡張剤投与は有効であるが、すでに低血圧のある患者には悪化しないよう慎重に投与すること。

9. 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、更には穿孔をお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。）

10. その他の注意

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。

：厚生労働省医薬食品局安全対策課平成 23 年 6 月 24 日付事務連絡による改訂