

使用上の注意 改訂のお知らせ

2012年3月

小児用解熱鎮痛剤

アルピニー[®]坐剤50 (50 mg)
アルピニー[®]坐剤100 (100mg)
アルピニー[®]坐剤200 (200mg)

ALPINY SUPPOSITORIES
 (アセトアミノフェン坐剤)

製造販売元

 **久光製薬株式会社**

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

この度、弊社の小児用解熱鎮痛剤「アルピニー坐剤」の【使用上の注意】を厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（2012年3月19日付）及び自主改訂により改訂致しますのでご案内申し上げます。今後のご使用につきましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、改訂後の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干日時を要する点を、ご了承くださいようお願い申し上げます。

【改訂内容】

《一使用上の注意－(改訂部分)》

(____:通知に基づく改訂、~~~~部:自主改訂)

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 略 2) <u>中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)</u> (頻度不明)、<u>皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)</u> (頻度不明)、<u>急性汎発性発疹性膿疱症</u> (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、<u>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。</u> 3)～5) 略 6) <u>間質性肺炎</u> (頻度不明): <u>間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</u> 7) <u>間質性腎炎</u> (頻度不明)、<u>急性腎不全</u> (頻度不明): <u>間質性腎炎、急性腎不全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。</u></p> <p>10. その他の注意 (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、<u>血色素異常</u>を起こすことがある。 (2)～(3)略</p>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 略 2) <u>中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)</u> (頻度不明)、<u>皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)</u> (頻度不明): <u>中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。</u> 3)～5) 略 ← 追記 ← 追記</p> <p>10. その他の注意 (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、<u>間質性腎炎</u>、<u>血色素異常</u>を起こすことがある。 (2)～(3)略</p>

【改訂理由】

アセトアミノフェンに関し、国内において因果関係の否定できない急性汎発性発疹性膿疱症、間質性肺炎、間質性腎炎・急性腎不全の症例が報告されていることから、「重大な副作用」の項に追記を行いました。(課長通告)
また、上記にあわせて「その他の注意」の項の記載整備を行いました。(自主改訂)

【症例概要】

アセトアミノフェン製剤による急性汎発性発疹性膿疱症、間質性肺炎、間質性腎炎・急性腎不全の代表的な副作用症例(7例)の概要を紹介します。

症例概要1 (急性汎発性発疹性膿疱症①)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 30代	月経痛・発熱 (なし)	200mg、 頓用 (投与日～ 発現5日後)	急性汎発性発疹性膿疱症	
			投与日	月経痛に対し本剤 200mg 内服。
			投与4日目 (発現日)	膝窩に搔痒を伴う丘疹出現し拡大。
			発現3日後	体全体に紅斑が出現し、近医皮膚科を受診。
			発現4日後	37.8℃の発熱に対し、本剤 1錠を内服。ベタメタゾン外用。
			発現5日後	40℃発熱。本剤 200mg を 2 回内服。
			発現6日後	蕁麻疹、急性咽頭炎、高熱(40℃)のため近医を受診。意識障害を認め他病院を受診。
			発現7日後	頸部に膿疱出現。本剤内服。夕方から頸部、大腿部に小水疱出現。軽快しないため当院受診。
			発現11日後	間擦部に膿疱拡大、発熱も持続。
			発現14日後	精査加療目的で入院。
			発現16日後	PSL40mg/day 内服、クロベタゾールの外用開始。
			発現18日後	PSL35mg/day に減量。DLST 陽性(S.I.322%)
発現19日後	PSL30mg/day に減量。紅斑は強い落屑となる。			
発現20～21日後	PSL25mg/day に減量。			
発現22～23日後	PSL20mg/day に減量。皮疹再燃なし。			
発現24～25日後	退院。以後、外用にワセリンのみ。			
			PSL15mg/day。	
			PSL10mg/day。	
			PSL5mg/day。皮疹再燃なし。	
臨床検査値				
		発現7日後	発現10日後	発現18日後
白血球数(/ μ L)		14660	11720	12660
好中球(%)		78.5	58.5	66.5
CRP(mg/dL)		13.63	4.92	0.21
併用薬：なし				

症例概要2 (急性汎発性発疹性膿疱症②)

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 10歳 未満	咽頭炎 (なし)	200mg、 2回 (投与日) 140mg、 1回 (発現3日後)	急性汎発性発疹性膿疱症			
			投与前日	腹部に蚊にかまれたような皮疹が複数出現した。近医皮膚科を受診し、ベタメタゾン・d- クロルフェニラミンを処方された。同日夜に 38.9℃の発熱があった。		
			投与日	発疹が拡大し、発熱も続いた。近医小児科を受診した。咽頭炎とウイルス性発疹症の診断で、本剤2回使用。ベタメタゾン・d- クロルフェニラミンとセフトラムピボキシルを内服。検査上、WBC12,900/ μ L、CRP0.4mg/dL、溶連菌迅速検査陰性。発疹は掻痒感を伴った。発熱が持続した。		
			投与2日目 (発現日)	近医小児科を再診した。食欲低下のため輸液を行った。発疹・発熱が持続した。		
			発現1日後	発疹・発熱が持続したが、食事は少し食べた。市販の感冒薬(アセトアミノフェン)1回内服した。		
			発現2日後	近医小児科を再診。AST113IU/L、ALT151IU/Lと肝機能障害があった。精査加療目的で同日当科に紹介入院。スルバクタム・アンピシリン IV。熱はクーリングのみで対応した。 <入院時所見> BT: 38.7℃、HR: 120bpm、SpO ₂ : 97%(RA)、RR: 32/min、機嫌不良だが活気あり。皮膚: 頸部・肩・前腕・下肢に発赤があり、頸部は落屑が多い、肘・膝に毛孔に一致しない数mm大の小膿疱が無数に存在する。びらん、水疱はみられない。頸部: リンパ節腫脹なし。口唇: 発赤あり。咽頭: 発赤軽度。扁桃: 扁桃炎あり、腫大なし。舌: 発赤、舌乳頭が目立つ。呼吸: 正常呼吸音、雑音なし。心音: 心音正常、雑音なし。腹部: 平坦・軟、腸蠕動音亢進なし。 <既往歴> クレチン症で出生まもなくから甲状腺ホルモン補充療法を行っていた(大学病院)、本剤投与10日前に服用中止。 <入院中の治療経過> 薬疹: 入院時、頸部・肩・前腕・下肢に発赤あり、頸部は落屑が多かった。肘・膝に毛孔に一致しない数mm大の小膿疱が無数に存在し、舌・咽頭の発赤があった。A群溶連菌迅速検査は陰性であったが、皮疹を伴う猩紅熱の可能性を考えABPC/SBT150mg/kg/day 静注、輸液で加療した。川崎病主要症状は4か月前(発熱、口唇発赤、発疹)であった。心エコー上冠動脈病変はなかった。		
			発現3日後	38~39℃の発熱が続き、皮疹の範囲・程度に改善がみられなかった。昼前に本剤140mgを内服したところ38.9℃で、昼食後に40℃まで発熱し、不機嫌、かゆみ強く、皮疹の発赤も強くなった。小膿疱が増加し範囲が拡大した。皮膚科医にコンサルトしたところ、急性汎発性発疹性膿疱症の可能性があるとの見解であった。検査上WBC11,300/ μ L(Neu68.2%、Eo9.9%)、CRP0.5mg/dL。血液培養・DLST(アセトアミノフェン)の検体を採取し、ABPC/SBT点滴を中止し、夕方よりPSL1mg/kg/day3×静注を開始した。薬疹を考え、DLST用の血液検査。		
			発現4日後	スルバクタム・アンピシリン含め輸液以外の投薬中止。		
			発現5日後	39~40℃の発熱が持続した。		
			発現7日後	37℃台に解熱し、小膿疱が色素沈着を残し消失傾向となった。発赤の範囲は縮小傾向となった。同日、WBC8,100/ μ L(Neu52.5%、Eo2.5%)、CRP0.2mg/dLと炎症所見が消失した。		
発現8日後	小膿疱は消退した。					
発現9日後	四肢末端の表皮剥離が進んだ(びらんにはならなかった)。					
発現10日後	活動性の皮疹がなくPSLの漸減を開始した。精神発達遅延の疑いによると思われる38℃の発熱があったが、PSL漸減による皮疹の増悪はなかった。					
発現12日後	PSL投与を中止した。皮疹の再出現はなかった。全身状態良好となり退院。同日、本剤のDLSTが陽性と判明した。					
臨床検査値						
	投与日	発現2日後	発現3日後	発現5日後	発現9日後	発現12日後
白血球数(/ μ L)	12900	13400	11300	8100	26000	13200
好中球(%)	—	72.6	68.2	52.5	80.2	52.8
CRP(mg/dL)	0.4	1.1	0.5	0.2	0.0	0.0
併用薬: ベタメタゾン・d- クロルフェニラミンマレイン酸塩、セフトラムピボキシル、感冒薬(一般薬)、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム						

症例概要3 (間質性肺炎)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 50代	発熱、咽頭炎 (なし)	600mg、 1日3回 (投与日～ 発現2日後)	間質性肺炎	
			投与日	発熱、咽頭炎にて近医受診、本剤、セフジニル処方された。
			投与4日目	症状軽快なく近医再診、セフジニル中止。セフトリアキソン開始、本剤を継続処方。
			投与7日目 (発現日)	咳嗽増悪、発熱持続にて近医再診。Xp 上肺炎像あり。
			発現2日後	当院紹介。 当科初診。胸 CT 上両側多発性スリガラス影、浸潤影、異型肺炎及び薬剤性肺炎を疑い、異型肺炎各マーカー採血。使用薬剤変更、中止。セフェピム、クラリスロマイシン投与開始、呼吸不全なし。
発現9日後	CTにて肺炎像改善を確認。			
発現10日後	クラリスロマイシン投与継続の上退院。異型肺炎に関してはクラミジア、ニューモニエ IgM2.00、IgG2.4(発現2日後 疑診)。			
発現16日後	外来受診、クラミジア肺炎に関しペア血清採血。IgM2.06、IgG2.6 有意な上昇なく否定。			
発現23日後	CTにて肺炎改善(陰影ほぼ消失)を確認、終診。			
併用薬：セフジニル、セフトリアキソンナトリウム、L-カルボシステイン、ビフィズス菌製剤、トラスツズマブ				

症例概要4 (間質性腎炎①)

患者		投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 10歳 未満	発熱 (上気道の 炎症)	100mg 1日間	尿細管間質性腎炎、急性腎不全	
			投与開始16日前	投与開始 16 日前から咳嗽、鼻汁などを認め、近医で抗生剤などを処方されていた。
			投与開始日 投与4日後 (発現日)	アセトアミノフェン投与(1 回のみ)。 発熱が続く為、前医へ入院。入院時検査 WBC 22,300/ μ L、 CRP 7.09mg/dL、BUN 30.9mg/dL、Cr 1.7mg/dL、尿量減少あり。 入院時から尿量低下と腎機能低下を認め、その後も腎機能悪 化を認めた為、当院へ紹介された。
			発現1日後	無尿になり BUN 30.9mg/dL、Cr 3.1mg/dL と腎機能低下を認 め、当院に転院。入院 1 日目 持続的血液ろ過 (CHF) を開始。 抗生剤セフトリアキソン、パニペネム / ベタミプロン、また ドパミン / ドブタミン 3 γ 投与も併用したが、その後も排尿 を認めず。
			(時期不明)	濃厚赤血球製剤輸血実施。
			(時期不明)	5% アルブミン投与。
			発現3日後	持続的携帯型腹膜透析 (CAPD) を開始。
			発現4日後	自尿を徐々に認めた。
			発現5日後	CAPD を中止。その後は全身状態と排尿は徐々に改善し、ドパ ミン / ドブタミンは漸減しながら中止。
			発現10日後	抗生剤投与中止。
			発現14日後	確定診断のため、超音波下経皮的腎生検を施行。腎病理組織 所見から急性尿細管間質性腎炎と診断。また、腎エコーで腎 腫大を認め、尿中好酸球数の上昇を認め、DLST でアセトアミ ノフェンのみ陽性となった為、アセトアミノフェンによる間 質性腎炎と診断。DLST でアセトアミノフェンが陽性であり、 アセトアミノフェンによる薬剤性尿細管間質性腎炎と確定 診断した。
				その後は、CHF、CAPD など対症療法を行い、徐々に尿量増加、 腎機能、尿細管機能は徐々に改善を認め、ステロイド等は未 使用で改善した。
			発現20日後	CAPD チューブ抜去術を施行。
			発現49日後	退院。
併用薬：クラリスロマイシン(被疑薬)、アモキシシリン水和物(被疑薬)、セフジトレン ピボキシル(被疑薬)、 シプロヘプタジン塩酸塩水和物、メキタジン、耐性乳酸菌配合剤				

症例概要5 (間質性腎炎②)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 10歳 未満	不明熱 (なし)	200mg 1日間 ↓ (6日間休薬) ↓ 200mg 1日間 ↓ (7日間休薬) ↓ 200mg 1日間	間質性腎炎 投与11日前 投与8日前 投与日 投与1日後 再投与日 再投与3日後 再投与5日後 再投与7日後 再々投与日 再々投与12日後 再々投与26日後 再々投与50日後 再々投与54日後 再々投与68日後 再々投与70日後 再々投与93日後	37-38℃の発熱あり。 近医を受診。上気道炎との診断にて、プラノプロフェン、レボフロキサシン等投与。その後、抗生剤を何種類か変更し経過観察するが、間欠的に発熱持続。 本剤(頓服)、プラノプロフェン等を投与。 当院紹介入院。入院後も異なる抗生剤を何種類か変更し治療を行なったが解熱しなかった。 本剤を投与(頓服)。 Ga シンチで両腎にびまん性の集積を認めた。 造影 CT で両腎の腫大、内部に多発性、左右対称性に造影不良域を認めた。 MRI では両腎とも軽度腫大し、濃染も均一であった。 本剤を投与(頓服)。 腎生検では単核球を中心とした尿細管間質への細胞浸潤を認め、急性間質性腎炎と診断。 プレドニゾロン錠 40mg/ 日の投与開始(28 日間)。 Cr 等、腎機能検査値は正常化し、間質性腎炎は軽快。 プレドニゾロン錠 30mg/ 日に減量(14 日間)。 プレドニゾロン錠 20mg/ 日に減量(25 日間)。 患者は退院。 以降、プレドニゾロン錠を段階的に減量。 15mg/ 日(14 日間)、10mg/ 日(13 日間)、7.5mg/ 日(14 日間)、5mg/ 日(13 日間)、2.5mg/ 日(16 日間)投与。 <DLST 試験>本剤、プラノプロフェン：陽性、 アジスロマイシン、メロペネム：陰性

臨床検査値

	投与 5日前	投与1日後 (入院)	投与 2日後	投与 5日後	再々投与 4日後	再々投与 8日後	再々投与 21日後	再々投与 43日後	再々投与 69日後
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	447			426	414	371	324	390	445
ヘモグロビン(g/dL)	12.8			12.4	12.1	10.9	9.3	11.7	14.3
ヘマトクリット(%)	36.5			35.5	33.9	30.4	26.8	33.9	40.2
白血球数(/mm ³)	11900	11420		13350	11230	10190	6180	11970	10550
好中球(%)	75			76.6	73.1	74.4	68.6	82.9	78.6
好酸球(%)	2			2.5	2.5	3.5	5.0	0.2	0.2
好塩基球(%)	0			0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1
単球(%)	7			5.8	7.4	8.2	6.5	4.4	8.6
リンパ球(%)	16			13.7	15.4	12.4	18.4	11.4	10.7
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	49.4			71.1	52.1	43.2	43.0	39.4	37.0
CRP(mg/dL)	7.85	5.62		4.18	3.23	3.92	1.35		
BUN(mg/dL)				13	10	12	6	14	18
血清クレアチニン(mg/dL)				0.97	1.07	1.55	0.81	0.47	0.43
尿酸(mg/dL)				4.2	3.4	2.9	2.4	2.2	2.9
K(mEq/L)				4.7	3.8	4.4	3.4	3.5	4.3
Na(mEq/L)				135	137	137	138	140	103
Cl(mEq/L)				97	101	101	103	102	138
体温(℃)				37.6	36.3	36.6	36.4	36.2	36.2
尿β ₂ MG			145		7108	21730			

併用薬：プラノプロフェン(併用被疑薬)、ジメチコン、ドンペリドン、レボフロキサシン、耐性乳酸菌製剤、ファモチジン、アジスロマイシン水和物、維持液、メロペネム三水和物、塩酸ドキシサイクリン、塩酸セフカペンピボキシル、ブドウ糖、ホスホマイシンナトリウム、フロモキシセフナトリウム、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、テイコプラニン、塩酸ミノサイクリン、セファゾリンナトリウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸

症例概要6 (急性腎不全①)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 5歳 未満	発熱 (脱水症)	100mg 3日間	急性腎不全	
			投与開始日	急性咽頭炎のため、近医にてアセトアミノフェン坐剤、セフジニル、アリメマジン酒石酸塩を処方。
			投与2日目	他院小児科にてトラネキサム酸、他のアセトアミノフェン坐剤処方。
			投与3日目 (投与終了日)	検査にてWBC 27700cells/mm ³ 、CRP 17.4mg/dLと炎症高値のため入院。咽頭炎および脱水症の診断にてセフォタキシムナトリウムによる治療を開始。
			終了3日後 (発現日)	解熱したが、同日夜より顔面と両下腿に浮腫、嘔吐が出現。
			発現2日目	乏尿を認め血液検査よりBUN 45.6mg/dL、Cre 3.2mg/dL、Na 111mEq/L、K 7.7mEq/L、Cl 75mEq/L、CRP 10mg/dLと高カリウム血症と急性腎不全の診断にて当科に搬送された。 持続血液濾過透析 (CHDF) を行なった。
			発現3日目	高カリウム血症は改善し、電解質も安定したため、CHDFを中止した。利尿期となり、再発なく経過した。
			発現5日目	急性、一過性の経過より薬剤性の急性尿細管間質性腎炎を疑いDLST検査を施行したところ、アセトアミノフェンに陽性反応を示した。抗生剤 (セフジニル、セフォタキシムナトリウム) はいずれも陰性だった。
発現20日目	全身状態が安定したため、退院。			
併用薬：アリメマジン酒石酸塩、トラネキサム酸、セフジニル、セフォタキシムナトリウム				

症例概要7 (急性腎不全②)

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 10歳 未満	発熱、 視神経炎 (なし)	300mg 頓用3回 (投与日、 投与2~5日目)	急性腎障害			
			投与8日前 投与7日前 投与6日前 投与5日前 投与3日前 投与2日前 投与開始日	37~38℃台の発熱あり。 膝、足に発疹が出現。 膝、足の発疹が消退。 発熱を繰り返す。 気分不良あり。 前医受診。塩酸セフカペンピボキシルなどの投薬処方を受ける。 発熱持続。前医でインフルエンザ陰性を指摘。 WBC、CRP 高値を指摘されレボフロキサシンに変更。		
			投与4日目 投与5日目 (発現日)	解熱するも嘔吐、全身倦怠改善せず。 当科受診後、入院となる。血液検査での炎症反応高値。BUN、Cr 高値であり急性腎不全として入院。入院後、塩化ナトリウム・ブドウ糖剤 500mL+50%脱水補給液 3A を 20mL/h にてルート確保。高度炎症反応に対しセフトキシム 0.5g +生食 50mL を分1で夕方に開始。以後発熱はなく、尿量も徐々に増加。		
			発現1日後	血液、尿検査を確認しながら塩化ナトリウム・ブドウ糖剤 500mL+50%脱水補給液 3A を 40mL/h に輸液量を増やす。		
			発現2日後	尿量の増加に伴い塩化ナトリウム・ブドウ糖剤 500mL+50%脱水補給液 3A を 60mL/h に増やす。		
			発現5日後 発現12日後 発現13日後	点滴ルートを抜去し、飲水フリーとする。 血液、尿検査の正常化を確認。 退院とし、外来フォローとする。		
臨床検査値						
			投与5日目	発現1日後	発現9日後	発現12日後
BUN(mg/dL)			54	47	14	14
Cr(mg/dL)			2.53	2.58	0.64	0.64
尿糖(-,+)			±	++	++	-
NAG(U/g・Cr)			16.2	-	-	8.0
併用薬：セフカペンピボキシル、非ピリン系感冒剤、アムプロキシソール、レボフロキサシン、ドンペリドン						

【お問い合わせ先】 **久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室**
 〒100-6221 東京都千代田区丸の内1-11-1
 TEL. (03)5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332
 FAX. (03)5293-1723