

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998 年 9 月)に準拠して作成

解 熱 剤

劇薬・指定医薬品

日 本 薬 局 方

スルピリン水和物

Sulpyrine Hydrate

スルピリン「ヤクハン」

剤 形	散剤
規 格 ・ 含 量	本品 1g 中、日局スルピリン水和物 1g を含む。
一 般 名	和名：スルピリン水和物 洋名：Sulpyrine Hydrate
製 造 承 認 年 月 日	1995 年 2 月 6 日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	1995 年 2 月 6 日
発 売 年 月 日	1995 年 2 月 6 日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤクハン製薬株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ F A X 番 号	ヤクハン製薬株式会社 学術研究部 TEL&FAX 011-373-1097

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、**MR** と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、**IF** と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと **IF** 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は **IF** の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。**IF** は日病薬が策定した「**IF** 記載要領」に従って記載するが、本 **IF** 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「**IF** 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には **IF** が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、**MR** へのインタビュー、自己調査のデータを加えて **IF** の内容を充実させ、**IF** の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、**Drug Safety Update**（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に **IF** 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

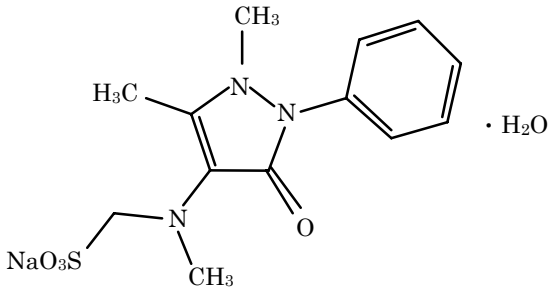
目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	1
III. 有効成分に関する項目	2
IV. 製剤に関する項目	2
V. 治療に関する項目	4
VI. 薬効薬理に関する項目	4
VII. 薬物動態に関する項目	5
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	6
IX. 非臨床試験に関する項目	9
X. 取扱い上の注意等に関する項目	10
XI. 文献	11
XII. 参考資料	12
XIII. 備考	12

I. 概要に関する項目

- | | |
|---------------|--|
| 1. 開発の経緯 | 1910 年ごろ既に合成されていたが、医薬としては 1912 年に発表され解熱薬としてバイエル社から発売された。アミノピリンの水溶化を目的としたものである。 |
| 2. 製品の特徴及び有用性 | |

II. 名称に関する項目

- | | |
|-------------------|--|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | スルピリン「ヤクハン」 |
| (2) 洋名 | Sulpyrine “YAKUHAN” |
| (3) 名称の由来 | |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名 | スルピリン水和物 |
| (2) 洋名 | Sulpyrine Hydrate |
| 3. 構造式又は示性式 |  |
| 4. 分子式及び分子量 | $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$: 351.35 |
| 5. 化学名 | Monosodium [(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-(methyl)amino] methanesulfonate monohydrate |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | |
| 7. CAS 登録番号 | |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	劇薬 指定医薬品
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。 光によって着色する。
(2) 溶解性	水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	
(5) 酸塩基解離定数	
(6) 分配係数	
(7) その他の主な示性値	
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ¹⁾	光照射又は空気中で放置すると黄色に着色する。水溶液も放置すると黄色になる。
4. 有効成分の確認試験法 ²⁾	日本薬局方による。
5. 有効成分の定量法 ²⁾	日本薬局方による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 投与経路	経口投与
(2) 剤形の区別、規格及び性状	剤形の区別：散剤 規格：本品 1g 中、日局スルピリン水和物 1g を含む。 性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。 水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 光によって着色する。
(3) 製剤の物性	

(4) 識別コード	
(5) 無菌の有無	
(6) 酸価、ヨウ素価等	
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分の含量	本品 1g 中、日局スルピリン水和物 1g を含む。
(2) 添加物	
(3) 添付溶解液の組成 及び容量	
3. 用時溶解して使用する 製剤の調製法	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に 対する注意	
5. 製剤の各種条件下に おける安定性	40℃、75%RH で 6 ヶ月間保存したとき、経時変化は認められず安定であった。
6. 溶解後の安定性	水溶液は放置すると黄色に着色する。
7. 他剤との配合変化	
8. 混入する可能性のある 夾雑物	硫酸塩、メルブリン、4-ホルミルメチルアミノアンチピリン、4-メチルアミノ アンチピリン
9. 溶出試験	
10. 生物学的試験法	
11. 製剤中の有効成分の 確認試験法	「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4.有効成分の確認試験法」に準じる。
12. 製剤中の有効成分の 定量法	「Ⅲ. 有効成分に関する項目 5.有効成分の定量法」に準じる。
13. 力価	
14. 容器の材質	ポリエチレン
15. 刺激性	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果
2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
下記疾患の解熱 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）	通常、成人にはスルピリン水和物として 1 回 0.3g を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 0.9g を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

3. 臨床成績
 - (1) 臨床効果
 - (2) 臨床薬理試験：
忍容性試験
 - (3) 探索的試験：
用量反応検索試験
 - (4) 検証的試験
 - (5) 治療的使用

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノピリン
ピラゾロン系化合物

2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序²⁾

本品の解熱作用は視床下部の体温調節中枢に対して作用し、熱放射を増大させるもので、アンチピリンの 3 倍、アミノピリンと同程度といわれる。元来はアミノピリンの注射用として水溶液化の目的で作られた。

- (2) 薬効を裏付ける試験成績

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法⁹⁾

ヒトに 1g を経口投与した場合、血漿中に未変化体は検出されず、代謝物 4-モノメチルアミノアンチピリン (4-MAA)、4-アミノアンチピリン (4-AA)、4-アセチルアミノアンチピリン (4-AcAA) のみが検出される。血漿中濃度の最高値は、4-MAA で投与 1 時間後に約 8 μ g/mL、4-AA で投与 4 時間後に約 2 μ g/mL、また、4-AcAA で投与 8 時間後に約 1 μ g/mL であった。

2. 薬物速度論的パラメータ⁴⁾

750mg を経口投与したとき、未変化体は検出されず、各代謝物 (MAA、4-ホルミルアミノアンチピリン (FAA)、AA、AcAA) のパラメーターは以下のとおりであった。

代謝物	MAA	FAA	AA	AcAA
C _{max} (μ g/mL)	10.6	1.61	1.01	2.10
t _{max} (h)	1.37	6.53	3.43	11.1
AUC (μ g $\cdot$ h/mL)	48.7	34.4	10.6	50.3
t _{1/2} (h)	2.65	9.64	4.12	8.83
MRT (h)	4.11	18.3	8.19	21.1
CL/f (mL/min)	180	—	—	—
V _z /f (L)	41.3	—	—	—
CL _R (mL/min)	3.55	42.1	32.4	46.7
Ae (% of dose)	2.24	15.8	5.15	24.0

3. 吸収⁵⁾

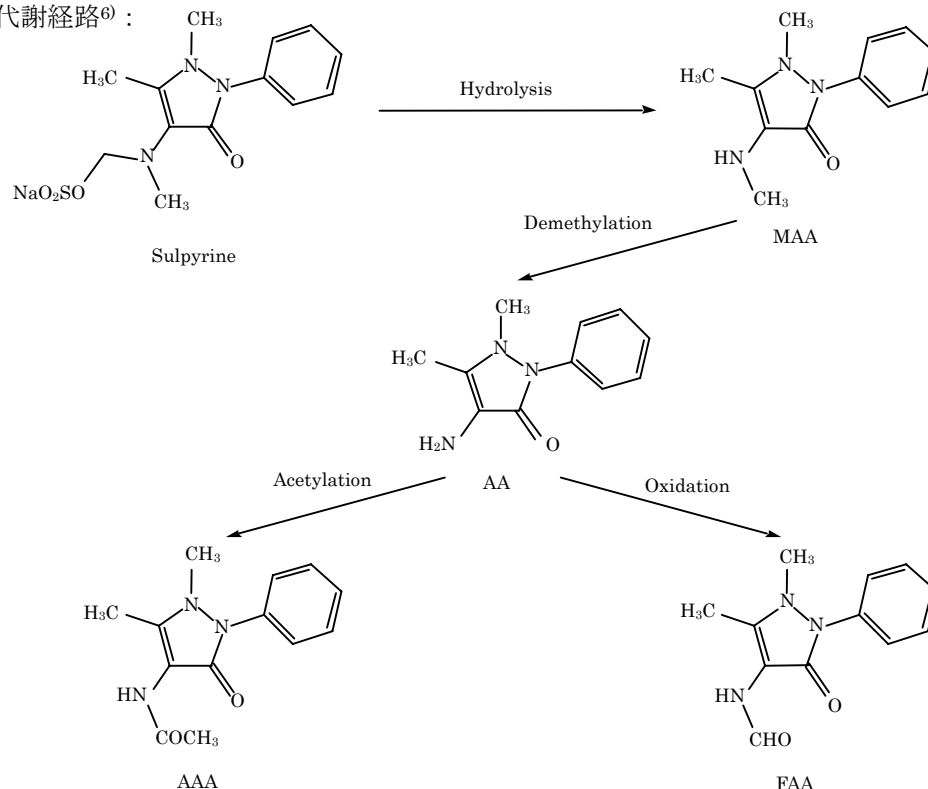
小腸で加水分解され、MAA の形で吸収される。

4. 分布

5. 代謝

代謝部位 : 主として肝臓

代謝経路⁶⁾ :



6. 排泄⁷⁾

約 90%が尿中に排出され、尿中半減期は約 10 時間、また尿及び糞中の累積回収率は $103 \pm 4\%$ であった。

7. 透析等による除去率

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 本剤の成分又はピラゾロン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 先天性 G-6PD 欠乏症の患者 [海外で溶血性貧血が発現したとの報告がある。]
- (3) 消化性潰瘍のある患者 [PG 合成抑制により胃の血流量が減少し、消化性潰瘍が悪化することがある。]
- (4) 重篤な血液の異常のある患者 [血液障害（再生不良性貧血、無顆粒球症等）があらわれるおそれがある。]
- (5) 重篤な肝障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (6) 重篤な腎障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 重篤な心機能不全のある患者 [重篤な副作用（ショック等）が発現した場合、きわめて危険な状態に至るおそれがある。]
- (8) 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 [発作を誘発させることがある。]

3. 効能・効果に関連する
使用上の注意とその理由

4. 用法・用量の関連する
使用上の注意とその理由

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 本人又は両親・兄弟が他の薬物に対するアレルギー、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎又は食物アレルギー等の既往歴のある患者
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍が再発することがある。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液障害（再生不良性貧血、無顆粒球症等）があらわれるおそれがある。]
- (4) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常があらわれることがある。]
- (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [症状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 [症状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 [症状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 [喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (10) 高齢者（「6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法」の項参照）

6. 重要な基本的事項と
その理由及び処置方法

- (1) 過敏症状等を予測するため、十分な問診を行うこと。
- (2) 本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。
- (3) 患者の状態を十分に観察し、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、特に高熱を伴う高齢者および小児等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。
- (4) 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) 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（原則として 5 日以内に限ること）。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (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) 他の解熱鎮痛消炎剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者および小児等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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤	リチウム中毒があらわれるおそれがある。	PG 合成抑制により、リチウムの腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)	これらの薬剤の利尿作用を減弱するおそれがある。	PG 合成抑制により、水・塩類の排泄を抑制すると考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、血圧低下、顔面蒼白、脈拍異常、呼吸困難等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。
- 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）、剥脱性皮膚炎（頻度不明）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。
- 3) 再生不良性貧血、無顆粒球症（頻度不明）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すること。
- 4) 黄疸（頻度不明）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。
- 5) 急性間質性腎炎等により急性腎不全（頻度不明）を起こすことがあるので、乏尿、血尿等及び蛋白尿、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症等の検査所見が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと⁸⁻¹³⁾。

2) その他の副作用

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹・紅斑・浮腫、小疱性角膜炎、結膜炎、そう痒等	_____
消化器	胃痛、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	_____
血 液 ^{注2)}	_____	貧血、血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）等
肝 臓 ^{注3)}	_____	AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇、Al-P の上昇等
その他	頭痛、倦怠感	_____

注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注 2) このような症状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。

注 3) このような場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び
臨床検査値異常一覧

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度
及び手術の有無等背景別の
副作用発現頻度

(4) 薬物アレルギーに対する
注意及び試験法

9. 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（「6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法」の項参照）。

10. 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まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠末期に投与したところ、胎児循環持続症（PFC）が起きたとの報告があり、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。また、動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

11. 小児等への投与

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、投与後の患者の状態に十分注意すること（「6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法」の項参照）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

13. 過量投与¹⁴⁾

症 状

悪心、嘔吐、心下部痛、口内炎、消化性潰瘍、消化管出血、流涎、頭痛、めまい、耳鳴、難聴、鼻出血、多幸感、精神異常、不眠、嗜眠、失神、興奮、幻覚、麻痺、振戦、痙攣、過度の発汗、低体温、過剰換気（呼吸性アルカローシス）、血圧上昇、心悸亢進、血圧低下、チアノーゼ、浮腫（ナトリウムの貯留）、代謝性アシドーシス、昏睡、呼吸困難、呼吸停止、ショック、肝障害（AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 上昇、黄疸）、腎障害（血尿、蛋白尿、乏尿など）、血液障害（再生不良性貧血、無顆粒細胞症など）、視覚異常（霧視など）、メトヘモグロビン血症

処 置

(1) 胃洗浄

(2) 吸着剤 活性炭 40～60g を水 200mL とともに服用する。

(3) 下 剤 15w/v%硫酸マグネシウム水溶液 200mL を投与する。

(4) 輸 液

(5) 強制利尿 フロセミド注を加える。

(6) 尿のアルカリ化 炭酸水素ナトリウム注（本薬物の尿中排泄を促進する。）

(7) 対症療法

痙攣はジアゼパム注の投与。メトヘモグロビン血症は 1%メチレンブルー 1～2mg/kg をゆっくり静注する。軽症の時は 5mg/kg 経口投与する。無顆粒細胞症は感染予防やβ-ラクタム系抗生物質を投与。

(8) 重症の場合 血液透析 (HD)、血液灌流 (DHP) などを実施。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意

15. その他の注意¹⁵⁻¹⁸⁾

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁹⁾

スルピリン水和物のLD₅₀値 (mg/kg)

動物 投与経路	マウス	ラット
経 口	4,161	4,351
静 注	2,389	2,389

(2) 反復投与毒性試験¹⁹⁾

亜急性毒性

ラットに 450mg/kg、4 週間、静注及び皮下投与した場合、ともにハインツ小体が観察され、網状赤血球が増加傾向にあった以外、異常は認められなかった。一方、イヌに 450mg/kg、4 週間、静注及び皮下投与した場合、皮下投与においてハインツ小体および網状赤血球の増加が見られたが、統計学的な差は認められなかった。静注においてはハインツ小体、網状赤血球の増加、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、白血球の減少を認めた。また、4 週目において血清ビリルビン、BUN、ALP が増加した。

慢性毒性

ラットに 900mg/kg、6 ヶ月間経口投与した場合、溶血性貧血を示唆する諸変化（ハインツ小体、網状赤血球の増加、脾、肝臓へのヘモシダリン沈着）が認められた。一方、イヌに 6 ヶ月間経口投与した場合、100mg/kg 以上の投与で用量に相関した溶血性貧血が認められた。また、300 及び 600mg/kg で流涎、嘔吐が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

(4) その他の特殊毒性²⁰⁾

Rec-assay法により *Bacillus subtilis*を用いてスルピリン水和物のDNA損傷試験を行ったところ、Rec⁻株において 0.4mg/disc以上でDNA損傷性が認められた。また、Ames Testにより *Salmonella typhimurium*を用いて復帰突然変異試験を行ったところ、TA100 株で弱い変異原性が認められた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	4 年
2. 貯法・保存条件	遮光した気密容器
3. 薬剤取扱い上の注意	
4. 承認条件	
5. 包装	100g（ポリ容器） 500g（ポリ容器）
6. 同一成分・同効薬	
7. 国際誕生年月日	
8. 製造承認年月日及び承認番号	1995 年 2 月 6 日 20700AMZ00087000
9. 薬価基準収載年月日	1995 年 2 月 6 日

10. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及び その内容	2001 年 7 月 26 日
11. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	1994 年 9 月 8 日
12. 再審査期間	
13. 長期投与の可否	
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	1144005X1010
15. 保険給付上の注意	

XI. 文献

- 1) S. Yoshioka *et al.* : *Arch. Pharm.*, **312**, 81 (1979)
- 2) 日本薬局方解説書, 廣川書店
- 3) R. Weiss *et al.* : *Arzneim. Forsch.*, **24**, 345 (1974)
- 4) V. Vlahov *et al.* : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 61 (1990)
- 5) M. Levy *et al.* : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 453 (1984)
- 6) M. Volz *et al.* : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 299S (1980)
- 7) O. Christ *et al.* : *Arzneim.-Forsch.*, **23** (12), 1760 (1973)
- 8) K. Kitazawa *et al.* : *Clinical Nephrology*, **51** (4), 255 (1999)
- 9) 北沢孝三ら : 診断と治療, **84** (Suppl.), 49 (1996)
- 10) 長瀬光昌ら : 総合臨床, **22** (10), 1938 (1973)
- 11) 安藤弘ら : 内科, **34** (1), 173 (1974)
- 12) 嶋尾正人ら : 内科, **40** (2), 313 (1977)
- 13) 由良高文ら : 内科, **61** (5), 985 (1988)
- 14) 急性中毒情報ファイル (第 3 版), 大垣市民病院薬剤部, 452, 廣川書店
- 15) M. Akil *et al.* : *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 76 (1996)
- 16) G. Smith *et al.* : *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 458 (1996)
- 17) C. Calmels *et al.* : *Rheu. [Engl. Ed]*, **66**, 167 (1999)
- 18) L. Mendoca *et al.* : *Rheumatology*, **39**, 880 (2000)
- 19) M. Kramer : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10** (S-2), 313S (1980)
- 20) 久保山昇 : 日大口腔科学, **12**, 119 (1986)

XII. 參考資料

XIII. 備考