

## 高尿酸血症治療剤

## 日本薬局方 アロプリノール錠

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# アロプリノール錠50mg「DSP」

# アロプリノール錠100mg「DSP」

## Allopurinol Tablets “DSP”

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	30100AMX00378	30100AMX00380
販売開始	2011年7月	1975年7月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	アロプリノール錠50mg「DSP」	アロプリノール錠100mg「DSP」
有効成分	1錠中日局アロプリノール50mg	1錠中日局アロプリノール100mg
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

## 3.2 製剤の性状

販売名	アロプリノール錠50mg「DSP」			アロプリノール錠100mg「DSP」		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約6	約2.2	約80	約8	約2.4	約160
識別コード	DS304			P305		

## 4. 効能又は効果

下記の場合における高尿酸血症の是正：

痛風、高尿酸血症をともなう高血圧症

## 6. 用法及び用量

通常、成人は1日量アロプリノールとして200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい。[8.3参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により皮膚症状又は過敏症状が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、発熱、発疹等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。[11.1.1、11.1.2、15.1.3参照]
- 8.2 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
- 8.3 投与初期に尿酸の移動により、痛風発作の一時的な増強をみることがある。[7.参照]

8.4 本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.2 腎機能障害患者

投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続する。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されている。

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 肝疾患を有する患者又はその既往歴のある患者

定期的に肝機能検査を実施すること。肝障害が発現又は増悪するおそれがある。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マウス)の妊娠10日目又は13日目に50及び100mg/kgを腹腔内投与したところ、胎児に催奇形作用が認められたと報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ本剤及びその代謝物が移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。本剤の主代謝物は主として腎から排泄される。高齢者では腎機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

本剤はキサンチンオキシダーゼを阻害する。[18.1参照]

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

次の医薬品の代謝又は排泄を阻害するとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 アザチオプリン	骨髄抑制等の副作用を増強する。 これらの薬剤の用量を1/3～1/4に減量すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告がある。副作用の発現に注意すること。	本剤がビダラビンの代謝を抑制し、ビダラビンの作用を増強すると報告されている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強するとの報告がある。凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝血剤の投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	本剤による肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝を阻害するためクマリン系抗凝血剤の半減期が延長すると報告されている。
クロルプロバミド	クロルプロバミドの作用を増強する。血糖値の変動に注意し、クロルプロバミドの投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	尿細管分泌の競合によりクロルプロバミドの半減期が延長すると報告されている。
シクロホスファミド水和物	骨髄抑制が発現したとの報告がある。定期的に血液検査を行い、白血球減少等の副作用の発現に注意すること。	本剤又は本剤の代謝物がシクロホスファミドの肝代謝を阻害する、又は、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害すると報告されている。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、腎機能低下が発現したとの報告がある。シクロスポリンの投与量に注意すること。	本剤がシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、嗜眠が発現したとの報告がある。フェニトインの投与量に注意すること。	本剤がフェニトインの肝代謝を阻害するためフェニトインの血中濃度が上昇すると報告されている。
キササンチン系薬剤 テオフィリン等	キササンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度が上昇する。キササンチン系薬剤の投与量に注意すること。	本剤がテオフィリンの代謝酵素であるキササンチンオキシダーゼを阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
ジダノシン	健康成人及びHIV患者において、ジダノシンのC <sub>max</sub> 及びAUCが2倍に上昇したとの報告がある。ジダノシンの投与量に注意すること。なお、ジダノシンの半減期には影響は見られていない。	本剤がジダノシンの代謝酵素であるキササンチンオキシダーゼを阻害するため、ジダノシンの血中濃度が上昇すると考えられる。

次の医薬品との併用により過敏反応を発現するとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン	重症の過敏反応(過敏性血管炎)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
カプトプリル	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。特に腎障害のある患者では注意すること。
ヒドロクロロチアジド	重症の過敏反応(悪寒、全身性の皮疹等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
アンピシリン	発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序は不明であるが、本剤又は高尿酸血症によりアンピシリンの過敏反応が増強される可能性が報告されている。

## 11. 副作用

次の副作用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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害又は過敏性血管炎(いずれも頻度不明)

特に肝障害又は腎機能異常を伴うときは、重篤な転帰をたどることがある。従って、発熱、発疹等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。また、ステロイド剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、15.1.3参照]

#### 11.1.2 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状<sup>2)</sup>があらわれることがある。また、1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)を発症し、ケトアシドーシスに至った例も報告されている。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化したり、脳炎等の中枢神経症状があらわれたりすることがあるので注意すること。[8.1参照]

#### 11.1.3 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

#### 11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)

#### 11.1.5 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

#### 11.1.6 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害(いずれも頻度不明)

#### 11.1.7 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。

#### 11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれることがある。

#### 11.1.9 無菌性髄膜炎(頻度不明)

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識障害等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。なお、本剤投与後数時間で発症した例も報告されている。

## 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		痒疹、関節痛
血液		貧血	白血球減少、紫斑、好酸球増多、リンパ節症
腎臓			腎機能異常
消化器	食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢		口内炎
全身症状	全身倦怠感	浮腫	脱力感
* その他	脱毛		CK上昇、味覚障害、女性化乳房、末梢神経障害

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 使用中は摂水量を多くし、1日の尿量を2L以上とすることが望ましい。

15.1.2 外国における疫学調査報告で、本剤の投与により白内障があらわれたとの報告がある<sup>3)</sup>。

15.1.3 漢民族(Han-Chinese)を対象としたレトロスペクティブな研究において、アロプリノールによる中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重症薬疹発症例のHLA型を解析した結果、51例中全ての症例がHLA-B\*5801保有者であったとの報告がある<sup>4)</sup>。また、別の研究では、アロプリノールにより中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群を発症した日本人及びヨーロッパ人において、それぞれ10例中4例(40%)、27例中15例(55%)がHLA-B\*5801保有者であったとの報告もある<sup>5)、6)</sup>。なお、HLA-B\*5801の保有率は漢民族では20-30%に対し、日本人及びヨーロッパ人では1-2%である。[8.1、11.1.1参照]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、鉄剤と併用した場合に、本剤の大量投与により、肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

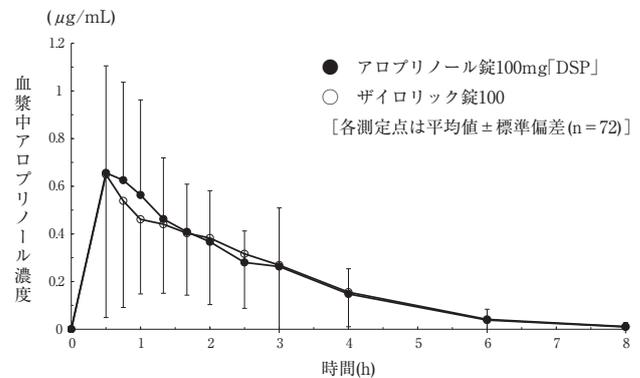
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 生物学的同等性試験

アロプリノール錠100mg「DSP」とザイロリック錠100を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アロプリノール 100mg)健康成人男性に空腹時単回経口投与して血漿中アロプリノール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>7)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
アロプリノール錠100mg「DSP」	1.66 ± 0.57	0.97 ± 0.44	1.30 ± 0.87	0.94 ± 0.20
ザイロリック錠100	1.64 ± 0.59	1.08 ± 0.50	1.34 ± 0.91	0.94 ± 0.22

(平均値±標準偏差、n=72)



血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 16.4 代謝

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼにより酸化されて、大部分がオキシプリノールとなる<sup>8)</sup>。

### 16.5 排泄

排泄経路：主として尿中

排泄率：未変化アロプリノールは8時間以内に尿中に約7%排泄されたが、その後の排泄は認められなかった。一方、主代謝物オキシプリノールは、48時間以上にわたって排泄され、48時間後までの累積排泄量は約30%であった<sup>9)</sup>。(健康成人、200mg 1回投与<sup>10)</sup>)

注) 本剤の承認用量は、1日200～300mgを2～3回に分けて食後投与である。

### 16.8 その他

アロプリノール錠50mg「DSP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、アロプリノール錠100mg「DSP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>10)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

国内臨床試験で痛風、高血圧症を伴う高尿酸血症に対して血清尿酸値の低下が認められた<sup>11)-24)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アロプリノールは、生体内プリン体異化過程の一つの酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害することによって尿酸の生成を抑制し、血中及び尿中の尿酸値を低下させる<sup>25)</sup>。[10.参照]

アロプリノールは体内でオキシプリノールに代謝されるが、オキシプリノールもアロプリノールより弱い同様の作用を有しており、かつ体内における消失速度はアロプリノールより緩徐である<sup>26)</sup>。これらのことから、投与後数時間はアロプリノールが、それ以降はオキシプリノールが作用の主体をなすと考えられる<sup>27)</sup>。

### 18.2 尿酸生成阻害作用

健康成人にアロプリノール200mgを1回経口投与したとき、血中尿酸値は減少傾向を示すが、尿酸の前駆物質であるキサンチン及びヒポキサンチンの濃度は上昇する。キサンチン濃度はアロプリノール投与後4時間で最大(投与前の約4倍)となり、8時間後には投与前の2倍以下となる。一方、ヒポキサンチン濃度はアロプリノール投与後1時間で最大(投与前の約5倍)となり、以後8時間まで3倍以上の値を示す<sup>9)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アロプリノール(Allopurinol)

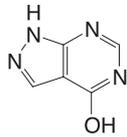
化学名：1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O

分子量：136.11

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。アンモニア試液に溶ける。

化学構造式：



融点：320℃以上(分解)

## 22. 包装

〈アロプリノール錠50mg〔DSP〕〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

〈アロプリノール錠100mg〔DSP〕〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

1,000錠 [10錠(PTP)×100]

1,000錠 [バラ、500錠(袋)×2]

## 23. 主要文献

- 1) Fujii T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1972 ; 22 : 201-206
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 3) Garbe E, et al. : Arch Ophthalmol. 1998 ; 116 : 1652-1656
- 4) Hung SI, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 : 4134-4139
- 5) Kaniwa N, et al. : Pharmacogenomics. 2008 ; 9 : 1617-1622
- 6) Lonjou C, et al. : Pharmacogenetics and Genomics. 2008 ; 18 : 99-107
- 7) 社内資料：アロプリノール錠100mg〔DSP〕の生物学的同等性試験
- 8) Elion GB, et al. : Am J Med. 1968 ; 45 : 69-77
- 9) 松永義正ほか：薬理と治療. 1982 ; 10 : 6213-6222
- 10) 社内資料：アロプリノール錠〔DSP〕の溶出試験
- 11) 塩 宏ほか：臨床と研究. 1978 ; 55 : 1885-1889
- 12) 大谷麗二：臨床と研究. 1979 ; 56 : 2677-2681
- 13) 大島良雄ほか：リウマチ. 1968 ; 8 : 349-370
- 14) 尾形悦郎ほか：診療と新薬. 1968 ; 5 : 253-257
- 15) 大貫 稔ほか：診断と治療. 1968 ; 56 : 1258-1262
- 16) 喜多正鎮ほか：臨床と研究. 1968 ; 45 : 2799-2801
- 17) 村上元孝ほか：新薬と臨床. 1970 ; 19 : 1287-1293
- 18) 橋本龍夫ほか：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 248-250
- 19) 平沢由平：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 391-394
- 20) 伊東 亨：現代の臨床. 1972 ; 6 : 81-83
- 21) 山田 欽ほか：臨床と研究. 1972 ; 49 : 1361-1367
- 22) 狩谷 勝：現代の臨床. 1972 ; 6 : 129-132
- 23) 岸本道太：診断と治療. 1968 ; 56 : 2057-2060
- 24) 石上隆一ほか：新薬と臨床. 1969 ; 18 : 1478-1480
- 25) Elion GB : Ann Rheum Dis. 1966 ; 25 : 608-614
- 26) Rundles RW : Ann Rheum Dis. 1966 ; 25 : 615-620
- 27) Elion GB, et al. : Biochem Pharmacol. 1966 ; 15 : 863-880

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

**TEL 0120-034-389**

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**住友ファーマ株式会社**

大阪市中央区道修町2-6-8