

— 適正使用のお願い —
ユリノーム[®]錠 25mg・50mg をより安全にお使い頂くために
(定期的な肝機能検査と自他覚症状の確認について)

2011年11月



謹啓

平素より弊社製品の適正使用にご理解とご協力を賜り、誠にありがとうございます。

今般、弊社の尿酸排泄薬「ユリノーム[®]錠」の重大な副作用の一つである「肝障害」について、より安全にお使い頂くためのご案内を申し上げます。

＜ユリノーム[®]錠をより安全にお使い頂くためのお願い＞

◆ 投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず定期的な肝機能検査を実施して下さい。

肝障害を早期に発見するために、**本剤投与後少なくとも 6 ヶ月間は必ず定期的な肝機能検査を実施**し、肝機能検査値の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置をお願い致します。

(投与開始から 6 ヶ月間は、3 ヶ月に 1 回以上の肝機能検査の実施を心がけて下さい。)

また、**投与開始から 6 ヶ月経過後も定期的な肝機能検査の実施**をお願い致します。

◆ 本剤投与中は患者様の状態を十分観察し、自他覚症状の発現にご注意下さい。

本剤の投与中は肝障害に伴う自他覚症状の発現について、注意深く観察をお願い致します。

また、患者様に対しては副作用として肝障害が発生する可能性があることを予め説明し、**食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等**があらわれた場合には投与を中止し、直ちに受診するよう十分説明をお願い致します。

本剤の使用に際しては、警告・禁忌を含む「使用上の注意」をご確認下さい。

本剤による劇症肝炎につきましては、2000年2月に緊急安全性情報をもって注意喚起させて頂きました。以来、弊社では本剤の薬物代謝に関する検討¹⁾や、「使用実態下における安全性および有効性に関する調査」²⁾(2005年11月～2008年4月)を実施するとともに、弊社へご報告頂いた肝障害の発現状況についても毎年、適正使用情報としてご提供し先生方のご協力の下、継続して安全対策を図って参りました。

一方で、緊急安全性情報発出以降も毎年、20例前後の重篤な肝障害が報告されております。

本剤をより安全にお使い頂くため、改めて上記の点にご留意頂き、今後とも適正なご使用をお願い申し上げます。

謹白

1) 新薬と臨床, 53(6), 682, 2004

2) 痛風と核酸代謝, 35(1), 19, 2011

1. 本剤による重篤な肝障害の発現状況

(1) 重篤な肝障害の報告症例数の推移

2000年2月に緊急安全性情報を発出した後も重篤な肝障害が毎年20例前後報告されております(図1参照)。

また、ユリノーム[®]錠服用患者様における肝機能検査の実施状況について調査³⁾した結果、投与開始後に一度も肝機能検査が実施されなかった症例の割合は32.1% (382/1,191例)でした(再来院のなかった症例は除く)。

なお、2005年11月～2008年4月までに実施した「使用実態下における安全性および有効性に関する調査」の結果では、肝障害(重篤症例)*の発現症例率は0.09%[4/4,659例]でした。

3) レセプトデータに基づく社内集計(調査対象期間:2009年1月から2010年12月)

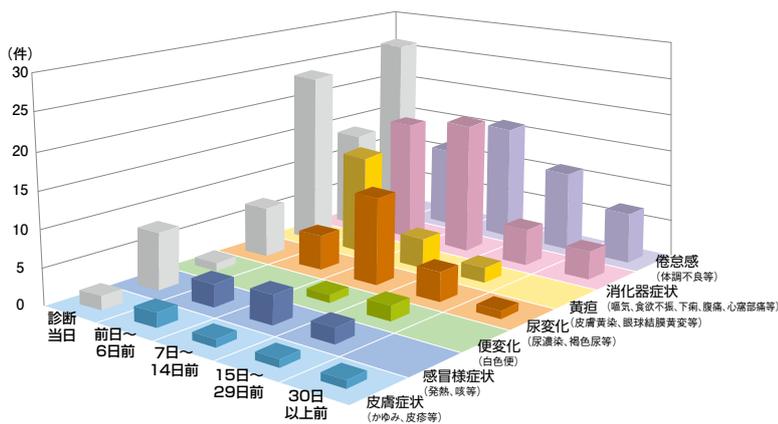


*AST (GOT) あるいはALT (GPT) が500U/L以上の症例等、副作用の重篤度分類基準(厚生省薬務局安全課長通知1992年6月29日)グレード3もしくは副作用治療のために入院を要した症例

図1 重篤な肝障害の自発報告症例数(社内集計:2011年3月現在)
(1999年4月以降の副作用自発報告における重篤な肝障害247例)

(2) 自他覚症状の発現状況

弊社に報告された上記の症例を対象に自他覚症状の発現状況について解析を実施したところ、44.1%(109例)において副作用診断日以前に倦怠感、消化器症状、黄疸、尿濃染などの自他覚症状が認められました(図2参照)。



*AST (GOT) あるいはALT (GPT) が500U/L以上の症例等、副作用の重篤度分類基準(厚生省薬務局安全課長通知1992年6月29日)グレード3もしくは副作用治療のために入院を要した症例

症状名(重複あり)	診断当日	前日～6日前	7～14日前	15～29日前	30日以上前	合計
倦怠感(体調不良等)	26	11	16	11	7	71
消化器症状(嘔気、食欲不振、下痢、腹痛、心窩部痛等)	14	17	18	5	4	58
黄疸(皮膚黄染、眼球結膜黄染等)	24	14	4	2		44
尿変化(尿濃染、褐色尿等)	7	5	12	4	1	29
便変化(白色便)	1		1	2		4
感冒様症状(発熱、咳等)	8	3	4	2		17
皮膚症状(かゆみ、皮疹等)	2	2	1	1	1	7
合計	82	52	56	27	13	230

図2 自他覚症状が認められた109例の症状と発現時期(社内集計:2011年3月現在)
(1999年4月以降の副作用自発報告における重篤な肝障害247例)

2. より安全にお使い頂くためのお願い

(1) 定期的に肝機能検査を行って下さい

本剤による重篤な肝障害は主に投与開始後6ヶ月間に認められております(図3参照)。

投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず定期的に肝機能検査を実施して下さい。投与開始から3ヶ月までの間に発現している症例が多いことから、目安としてはこの期間に1回以上の肝機能検査の実施を、その後の3ヶ月間にも1回以上の肝機能検査の実施を心がけて下さい^{注)}。

また投与開始から6ヶ月経過後も定期的に肝機能検査を実施して下さい。

投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置をお願い致します。

なお、患者様の状況に応じて、検査実施や患者様の観察のための来院頻度をご検討下さい。

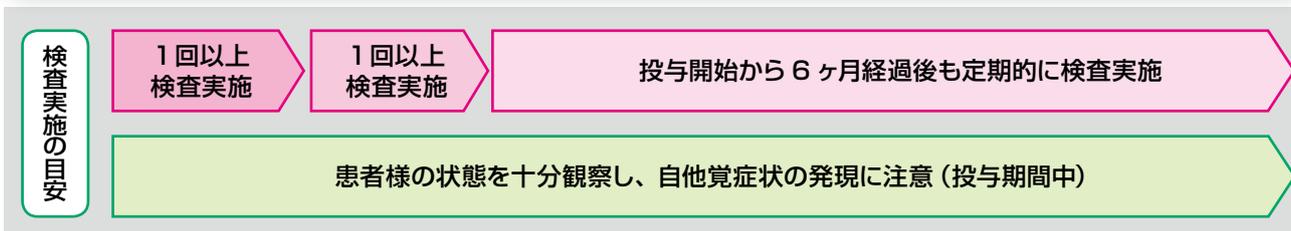
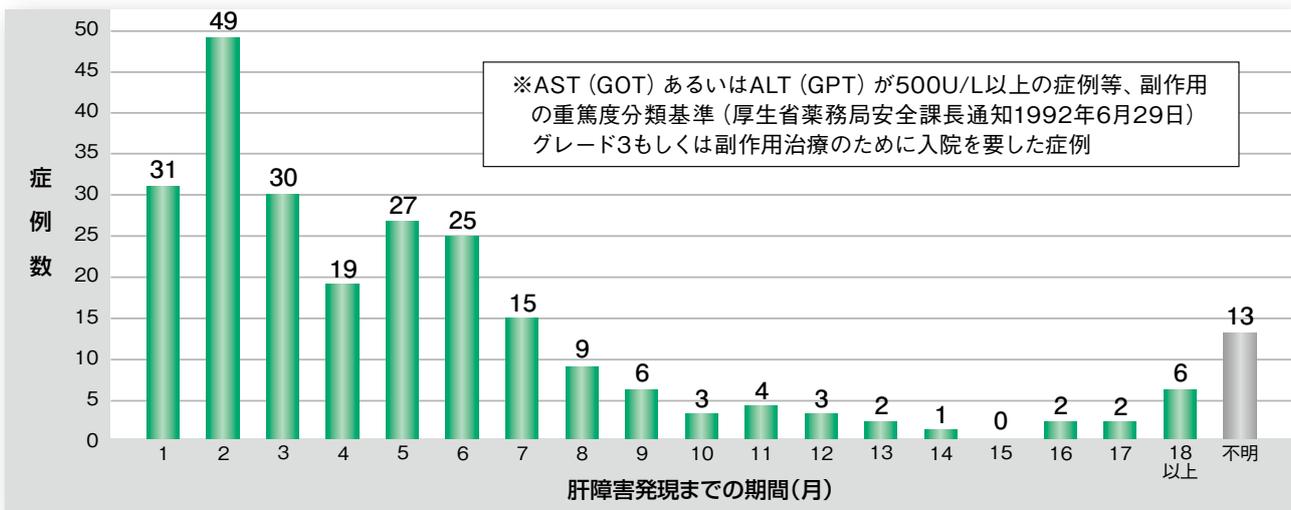


図3 肝障害発現までの期間(月)と検査実施の目安(社内集計:2011年3月現在)
(1999年4月以降の副作用自発報告における重篤な肝障害247例)

注)あくまでも検査頻度の目安であり、これにより必ず肝障害を早期に発見できるわけではありません。肝障害を早期に発見するためには、日常的に患者様自身および周囲の方に自他覚症状の発現に注意して頂くことが必要です。

(2) 患者様の状態を観察し、自他覚症状の発現に注意して下さい

肝障害を早期に発見するためには定期的に肝機能検査を実施して肝機能の状態を確認すると共に、自他覚症状の観察を十分に行うことが重要です。

本剤の投与に際しては、患者様に対して下記の点について十分にご説明下さい。

- ◆本剤の副作用として肝障害が起こる可能性があること
- ◆倦怠感、消化器症状、尿変化、黄疸など、肝障害の自他覚症状
- ◆自他覚症状が発現した場合あるいは肝機能検査値の異常が認められた場合の服用中止および医療機関への受診

なお、弊社ではこれらの自他覚症状について患者様にご説明して頂く際の資料をいくつかご用意しております(p.7をご参照下さい)ので、弊社医薬情報担当者、又はお客様相談室までご用命下さい。

重篤な肝障害 症例の概要

◆ 症例 1

患者		経過及び処置
性年代	使用理由 合併症等	
男 50代	痛風	35日前 尿酸値：7.1mg/dL、AST：21U/L、ALT：15U/L、 γ -GTP：24 U/L、T-bil：0.4mg/dL 投与開始日 アロプリノールからベンズプロマロン50mg/日投与へ変更。 29日後 受診。尿酸値：4.4mg/dL、AST：23U/L、ALT：20U/L、 γ -GTP：22U/L、T-bil：0.3mg/dL 119日後 受診。特に患者からの訴えなく、ベンズプロマロン28日分処方。
1日投与量 投与期間		128日後 他院受診。2週間前から全身倦怠感、心窩部不快感、数日前から褐色尿があったとのこと。 (投与中止) AST：1,315 U/L、ALT：1,383 U/L、 γ -GTP：701U/L、T-bil：8.08mg/dLと高値を認めため入院、安静加療とした。ベンズプロマロン投与中止。
50mg 128日間		中止21日後 AST：770U/L、ALT：701U/L、 γ -GTP：394 U/L、T-bil：10.35mg/dL 中止32日後 退院。 中止49日後 受診。AST：77U/L、ALT：57U/L、 γ -GTP：623 U/L、T-bil：2.83mg/dL
併用薬：なし		
DLST：ベンズプロマロン陰性、HAV：陰性、HBV：陰性、HCV：陰性		

検査項目名	35日前	29日後	128日後(中止日)	中止7日後	中止14日後	中止21日後	中止29日後	中止49日後
AST	21	23	1,315	1,036	999	770	361	77
ALT	15	20	1,383	1,046	963	701	337	57
γ -GTP	24	22	701	615	423	394	421	623
T-bil	0.4	0.3	8.08	11.98	15.19	10.35	6.75	2.83

◆ 症例 2

患者		経過及び処置
性年代	使用理由 合併症等	
女 70代	高尿酸血症 高脂血症 上腹部痛	85日前 AST：17U/L、ALT：9U/L、 γ -GTP：23U/L 投与開始日 アロプリノールからベンズプロマロン50mg/日投与へ変更。 111日後 受診。AST：57U/L、ALT：77U/L、 γ -GTP：193U/L、T-bil：0.75mg/dL 自覚症状なく、ウルソ300mg×3/日開始して経過観察。 151日後 受診。AST：145U/L、ALT：161U/L、 γ -GTP：95U/L、T-bil：0.77mg/dL 165日後 受診。微熱、倦怠感、食欲不振等の症状あり。 チモール混濁反応 (TTT)：9.9U
1日投与量 投与期間		175日後 受診時、黄疸を認めベンズプロマロン投与中止。 (投与中止) AST：291U/L、ALT：355U/L、 γ -GTP：254U/L、T-bil：5.40mg/dL
50mg 175日間		中止1日後 他院へ紹介入院。以降、自然緩解。 中止19日後 AST：99U/L、ALT：125U/L、 γ -GTP：155U/L、T-bil：1.8mg/dL 中止25日後 退院。 中止36日後 受診。AST：31U/L、ALT：20U/L、 γ -GTP：86U/L、T-bil：1.2mg/dL
併用薬：ロスバスタチンカルシウム、オメプラゾール		
DLST：ベンズプロマロン陰性		

検査項目名	85日前	111日後	151日後	175日後(中止日)	中止1日後	中止9日後	中止19日後	中止36日後
AST	17	57	145	291	253	161	99	31
ALT	9	77	161	355	315	166	125	20
γ -GTP	23	193	95	254	279	220	155	86
T-bil		0.75	0.77	5.40	6.0	3.4	1.8	1.2
D-bil		0.21	0.22	4.34	4.7			

【警告】

1. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うこと。また、患者の状態を十分観察し、肝機能検査値の異常、黄疸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。
2. 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
2. 腎結石を伴う患者、高度の腎機能障害のある患者〔尿酸排泄量の増大により、これらの症状を悪化させるおそれがある。また、効果が期待できないことがある。〕
3. 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〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 投与開始前に肝機能検査を実施し、肝障害のないことを確認すること。〔「禁忌」の項参照〕
- (2) 本剤の投与にあたっては、重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現しているため、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず定期的な検査を行うこと。また、投与開始後6ヶ月以降も定期的に肝機能検査を行うこと。〔「警告」の項参照〕
- (3) 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。
- (4) 本剤の血中尿酸低下作用は著しく、本剤の投与初期に痛風発作を誘発することがある。
- (5) 尿が酸性の場合、患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こしやすいので、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

2. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。また、CYP2C9 の阻害作用をもつ。
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
クマリン系抗凝血薬 ワルファリン	クマリン系抗凝血薬の作用を増強することがあるので、プロトロンビン時間を測定するなど観察を十分に行い、注意すること。	本剤は、CYP2C9を阻害するため、CYP2C9によって代謝されるクマリン系抗凝血薬の血中濃度を上昇させるなどの機序が考えられる。
抗結核薬 ピラジナミド	本剤の効果が減弱することがある。	ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。
サリチル酸製剤 アスピリン	本剤の効果が減弱することがある。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。

3. 副作用

総症例 5,482 例中 112 例 (2.0%) に副作用が認められ、主な副作用は胃部不快感 18 件 (0.33%)、胃腸障害 16 件 (0.29%)、痒痒感 16 件 (0.29%)、発疹 15 件 (0.27%)、下痢 10 件 (0.18%) であった。(ユリノーム開発時からユリノーム 25mg 承認時までの調査)

(1) 重大な副作用

重篤な肝障害 (頻度不明[※]) : 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。〔「警告」の項参照〕
なお、使用実態下における安全性および有効性に関する調査において、肝障害 (重篤症例) の発現頻度は0.09%であった〔4,659例中4例〕。

(2) その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 [※]
過敏症 ^{注1)}	痒痒感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝 臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	AI-Pの上昇	黄疸
消化器	胃部不快感、胃腸障害、下痢、軟便、胸やけ	胃痛、腹痛、悪心、口内の荒れ	
その他		浮腫、心窩部不快感、頭痛	

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。〔「警告」の項参照〕

※自発報告によるものについては頻度不明

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

5. 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。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 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 (使用経験が少ない)。

7. 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、さら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。〕

8. その他の注意

ラットに長期間経口投与〔50mg/kg/day (臨床用量の約17倍)、104週間〕したところ、肝細胞癌が発生したとの報告がある。

【お問い合わせ】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

東京都中央区日本橋本町3-4-1 TEL. 0120-316-834 FAX. 0120-797-335



鳥居薬品株式会社